

**UFRRJ**

**INSTITUTO DE VETERINÁRIA**

**CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
CIÊNCIAS VETERINÁRIAS**

**DISSERTAÇÃO**

**Aspectos Clínico-patológicos e  
Laboratoriais do Envenenamento  
Experimental por *Bothrops alternatus* em  
Bovinos**

**Saulo Andrade Caldas**

**2008**



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO**  
**INSTITUTO DE VETERINÁRIA**  
**CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM**  
**CIÊNCIAS VETERINÁRIAS**

**ASPECTOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS E**  
**LABORATORIAIS DO ENVENENAMENTO**  
**EXPERIMENTAL POR**  
***Bothrops alternatus* EM BOVINOS**

**SAULO ANDRADE CALDAS**

*Sob a Orientação do Professor*  
**Paulo Fernando de Vargas Peixoto**

*e Co-orientação do Professor*  
**Carlos Hubinger Tokarnia**

Dissertação submetida como  
requisito parcial para obtenção do  
grau de **Mestre em Ciências**, no  
Curso de Pós-Graduação em  
Ciências Veterinárias, Área de  
Concentração em Sanidade Animal

Seropédica, RJ  
Fevereiro de 2008

636.20892594

2

C145a

T

Caldas, Saulo Andrade, 1979-

Aspectos clínico-patológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops alternatus* em bovinos/ Saulo Andrade Caldas. - 2008. 98f. : il.

Orientador: Paulo Fernando de Vargas Peixoto.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Instituto de Veterinária.

Bibliografia: f. 76-82.

1. Bovino - Envenenamento - Teses.
2. Cobra Venenosa - Envenenamento - Teses. I. Peixoto, Paulo Fernando de Vargas, 1958 - . II. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. Instituto de Veterinária. III. Título.

Bibliotecário: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO**  
**INSTITUTO DE VETERINÁRIA**  
**CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS**

**SAULO ANDRADE CALDAS**

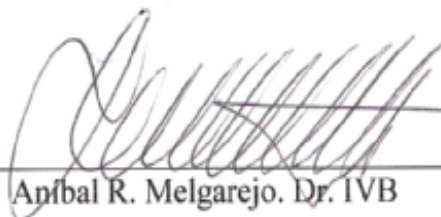
Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências**, no Curso de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, área de Concentração em Sanidade Animal.

DISSERTAÇÃO APROVADA EM 20/02/2008



---

Paulo F. de Vargas Peixoto. Dr. UFRRJ  
(Orientador)



---

Aníbal R. Melgarejo. Dr. IVB



---

Marilene de Farias Brito. Dr. UFRRJ

## **DEDICATÓRIA**

À minha família a  
qual sempre me apoiou e  
incentivou.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por todas as oportunidades de aperfeiçoamento, força, e proteção que recebi até hoje.

Aos meus pais Adilson e Silvia Inês, pela coragem, força e pelo incansável apoio em todos os momentos da minha vida.

Ao Prof. Carlos Hubinger Tokarnia, pelo privilégio de conhecer e conviver com sua paciência, digna dos grandes mestres; muito obrigado por todo apoio e paciência.

Ao Prof. Paulo Fernando de Vargas Peixoto, agradeço pela ajuda, apoio, dedicação e pela confiança depositada em mim.

Ao Prof. Flavio Augusto Soares Graça, pessoa a quem devo grande parte de minha formação profissional, além da imensa ajuda, dedicação e apoio em todo o desenvolvimento deste trabalho.

Ao Instituto de Biologia do Exército do Rio de Janeiro, o qual nos forneceu o veneno, pois sem eles este estudo não poderia ser concretizado.

A colega Cleide Domingues Coelho, pela dedicação na realização dos exames laboratoriais.

Ao prof. Aníbal Rafael Melgarejo Gimenez, pela imensa ajuda prestada em todo o desenvolvimento desta dissertação.

Ao Prof. Marcilio Dias do Nascimento da (UNIPLI), pela ajuda e dedicação na parte de Patologia Clínica.

A colega Ana Paula Aragão pelo incansável apoio e dedicação.

Aos colegas Prof<sup>a</sup>. Marilene Brito, Prof<sup>a</sup>. Ticiane França, Josilene Seixas, Flávia Jabour, Luiz Gustavo P. de Oliveira, João Luis Bastos, e demais pessoas que contribuíram para realização deste trabalho.

## RESUMO

CALDAS, Saulo Andrade. **Aspectos clínico-patológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops alternatus* em bovinos.** 2008. 98 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias, Sanidade Animal). Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2008.

Esse estudo teve como objetivo determinar as alterações clínico-patológicas e os achados laboratoriais em bovinos inoculados com a peçonha de *Bothrops alternatus*, no intuito de fornecer subsídios para o estabelecimento do diagnóstico e do diagnóstico diferencial, bem como esclarecer pontos obscuros da literatura pertinente. O veneno liofilizado foi diluído em 1 ml de solução fisiológica e administrado a cinco bovinos, por via subcutânea, nas doses de 0,0625, 0,125 e 0,25 mg/kg e a dois outros, por via intramuscular, nas doses de 0,25 e 0,45 mg/kg. Seis bovinos foram a óbito e um que recebeu a dose de 0,0625 mg/kg, por via subcutânea, recuperou-se. Os sinais clínicos tiveram início entre 25 minutos e 5 horas e 30 minutos após a inoculação. O período de evolução variou de 7 horas e 18 minutos a 66 horas e 12 minutos. Um animal recuperou-se após 92 horas. O quadro clínico, independentemente das doses, caracterizou-se por aumento de volume (hemorragia/hematoma) no local da inoculação, tempo de sangramento aumentado, mucosas hipocoradas e apatia. O exame laboratorial revelou progressiva anemia normocítica normocrômica, trombocitopenia, redução de fibrinogênio e proteínas plasmáticas totais, hematócrito e hemoglobina diminuídos, além de leve aumento dos níveis de creatinaquinase e desidrogenase láctica. À necropsia, havia, a partir do local da inoculação, extensos hematomas e áreas de hemorragia no tecido celular subcutâneo dos animais que receberam o veneno por via subcutânea; nos animais inoculados por via intramuscular, adicionalmente, havia hemorragia intramuscular. O endocárdio esquerdo apresentava extensas hemorragias e verificaram-se petéquias na serosa do rúmen e do omaso e na mucosa do abomaso e da vesícula biliar. Em cinco animais, o cólon, reto e região perirrenal estavam envoltos por coágulos de sangue. Ao exame histológico observou-se, além do quadro hemorrágico, necrose muscular coagulativa, acompanhada de hemorragia, no entorno do local da inoculação nos animais que receberam o veneno por via intramuscular; essa lesão era discreta nos músculos próximos ao local de inoculação subcutânea. Nos bovinos deste estudo, o aumento de volume observado no local de inoculação e adjacências era constituído por sangue e não edema. Não foram observadas mioglobínúria, nem lesões macro ou microscópicas significativas nos rins. Este estudo indica que exemplares de *B. alternatus*, caso inoculem todo seu veneno, poderiam levar bovinos adultos à morte. Por outro lado, pelo fato de ofídios serem capazes de regular a quantidade de veneno inoculada e, possivelmente, não considerarem bovinos como presa potencial, é provável que o número de acidentes nessa espécie seja pequeno, o que está de acordo com o observado na maioria dos centros diagnóstico anátomo-patológico no país.

**Palavras chave:** *Bothrops alternatus*, bovinos, patologia.

## ABSTRACT

CALDAS, Saulo Andrade. **Clinic-pathological and laboratory aspects of experimental poisoning by *Bothrops alternatus* in bovines**. 2008. 98 P. Dissertation (Master Science in Veterinary Science, Animal Health). Instituto de Veterinária. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2008.

The aim of this study was to determine the clinical-pathological alterations and laboratory findings in bovines inoculated with *Bothrops alternatus* venom, with the intention of providing information for the establishment of diagnosis and differential diagnosis procedures, as well as to elucidate some obscurities observed in the pertinent literature. The lyophilized venom was diluted in 1 ml of physiologic solution. It was administered to 5 bovines by the subcutaneous route at doses of 0.0625, 0.125 and 0.25 mg/kg body weight, and to 2 other bovines by the intramuscular route at doses of 0.25 e 0.45 mg/kg. Six bovines died and the only animal that survived, who had subcutaneously received the venom at a dose of 0.0625 mg/kg, recovered. The first clinical signs were observed from 25 minutes to 5 hours and 30 minutes after the inoculation. The clinical evolution time varied from 7 hours and 18 minutes to 92 hours. Regardless of the dose, the clinical picture was characterized by swelling (hemorrhage/hematoma) at the site of inoculation, increase in bleeding time and capillary refill time, paleness of mucous membranes and apathy. The laboratory exams revealed progressive normocytic normochromic anemia, thrombocytopenia, reduction in fibrinogen and total plasma proteins, decreased hematocrit and hemoglobin, and slight increase in creatine kinase and lactate dehydrogenase. When subjected to necropsy, the animals that received the venom through the subcutaneous route showed large hematomas and hemorrhagic areas in the subcutaneous tissue, extending from the site of inoculation. The animals in which inoculation was performed intramuscularly exhibited, in addition, intramuscular hemorrhage. The left endocardium showed extensive hemorrhagic lesions, and petechiae were found on the serosae of rumen, omasum, abomasum and gall bladder. The colon, rectum and perirenal areas were surrounded by clotted blood in three animals. Besides hemorrhage, the histological examination revealed hemorrhage and coagulative muscle necrosis in the vicinities of the inoculation site in the animals that received the venom by the intramuscular route. These lesions were mild in the muscles close to the site of inoculation in the animals inoculated by the subcutaneous route. The swelling on the site of inoculation and its surroundings was a consequence of blood accumulation and not merely edema. Myoglobinuria and gross or microscopic lesions were not observed in the kidneys. This study indicates that *B. alternatus* can lead adult bovines to death if they release all their venom during a bite. Conversely, since venomous ophidians can control the amount of poison they inoculate and they probably do not identify bovines as potential preys, it is likely that the number of accidents involving this species is small, which is in agreement with the findings of the majority of the centers for anatomical-pathological diagnosis in the country.

**Keywords:** *Bothrops alternatus*, cattle, pathology.



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	<i>Bothrops alternatus</i> .....	3
Figura 2.	<i>Bothrops jararaca</i> .....	3
Figura 3.	<i>Bothrops atrox</i> .....	3
Figura 4.	<i>Bothrops jararacussu</i> .....	4
Figura 5.	<i>Bothrops moojeni</i> .....	4
Figura 6.	<i>Bothrops neuwiedi pauloensis</i> .....	4
Figura 7.	<i>Bothrops erytromelas</i> .....	4
Figura 8.	<i>Bothrops fonsecai</i> .....	4
Figura 9.	<i>Bothrops leucurus</i> .....	4
Figura 10.	Distribuição geográfica da serpente <i>B. alternatus</i> .....	7
Figura 11.	Distribuição geográfica da serpente <i>B. jararaca</i> .....	7
Figura 12.	Distribuição geográfica da serpente <i>B. atrox</i> .....	8
Figura 13.	Distribuição geográfica da serpente <i>B. jararacussu</i> .....	8
Figura 14.	Distribuição geográfica da serpente <i>B. moojeni</i> .....	8
Figura 15.	Distribuição geográfica da serpente <i>B. neuwiedi</i> .....	8
Figura 16.	Distribuição geográfica da serpente <i>B. erytromelas</i> e <i>B. fonsecai</i> .....	8
Figura 17.	Distribuição geográfica da serpente <i>B. leucurus</i> .....	8
Figura 18.	Mecanismo de ação do veneno da <i>B. alternatus</i> .....	11
Figura 19.	Inoculação do veneno pela via subcutânea, com dispositivo para garantir a profundidade de 6 mm (Bovino 5714) .....	28
Figura 20.	Inoculação do veneno pela via intramuscular, sem o dispositivo (Bovino 5717) .....	28
Figura 21.	Hematoma no membro em que foi inoculado o veneno (Bovino 5716) .....	35
Figura 22.	Hematoma submandibular devido à contenção (Bovino 5716) .....	35
Figura 23.	Hematoma no membro contra lateral à inoculação, devido à contenção (Bovino 5716) .....	36
Figura 24.	Hematoma na região cervical anterior conseqüente à coleta de sangue na jugular (Bovino 5711) .....	36
Figura 25.	Hematoma na cauda, conseqüente à coleta de sangue para exame laboratorial (Bovino 5713) .....	37
Figura 26.	Hematoma e contenção da hemorragia na cauda através de garrote (Bovino 5713) .....	37
Figura 27.	Mucosa ocular hipocorada (Bovino 5713) .....	38
Figura 28.	Mucosa oral hipocorada e com feridas (Bovino 5716) .....	38
Figura 29.	Variação da freqüência cardíaca do tempo “zero” até 48 horas após a inoculação .....	39
Figura 30.	Variação da temperatura retal do tempo “zero” (momento da inoculação) até 48 horas após a inoculação .....	40
Figura 31.	Variação da freqüência respiratória do tempo “zero” até 48 horas após a inoculação .....	41
Figura 32.	Hemorragia oral conseqüente a feridas (Bovino 5713) .....	42
Figura 33.	Fezes com sangue (hematoquesia) (Bovino 5714) .....	42
Figura 34.	Volume globular mensurado no tempo “zero” e valor máximo após a inoculação .....	45

Figura 35.	Níveis de plaquetas mensuradas no tempo “zero” e valor máximo após a inoculação .....	46
Figura 36.	Níveis séricos de fibrinogênio mensurados no tempo “zero” e valor máximo após a inoculação .....	47
Figura 37.	Níveis séricos de Creatinaquinase mensurados no tempo “zero” e valor máximo após a inoculação .....	48
Figura 38.	Níveis séricos de Dehidrogenase láctica mensurados no tempo “zero” e valor máximo após a inoculação .....	49
Figura 39.	Tempo de sangramento observado no tempo “zero” e máximo após a inoculação .....	51
Figura 40.	Bovino 5711, apresentando dificuldade de coagulação sangüínea .....	52
Figura 41.	Tempo de ativação da protrombina (TAP) mensurado no tempo “zero” e valor máximo após a inoculação .....	53
Figura 42.	Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) mensurado no tempo “zero” e valor máximo após a inoculação .....	54
Figura 43.	Extenso hematoma na região subcutânea, desde o ponto de inoculação até o boleto (Bovino 5714) .....	56
Figura 44.	Hemorragia intramuscular menos intensa na inoculação do veneno por via subcutânea (Bovino 5711) .....	56
Figura 45.	Hemorragia intramuscular menos intensa na inoculação do veneno por via subcutânea (Bovino 5711) .....	57
Figura 46.	Acentuada hemorragia no interior do músculo na inoculação do veneno por via intramuscular (Bovino 5717) .....	57
Figura 47.	Membro posterior esquerdo sem hemorragia em comparação com o membro posterior direito, com extensa hemorragia após inoculação por via intramuscular (Bovino 5717) .....	58
Figura 48.	Extensa hemorragia na musculatura do bovino 5717 cuja inoculação foi via intramuscular .....	58
Figura 49.	Extensa hemorragia na musculatura do bovino 5717 cuja inoculação foi via intramuscular .....	59
Figura 50.	Inúmeras petéquias na mucosa do abomaso (Bovino 5713) .....	59
Figura 51.	Mucosa retal com inúmeras petéquias (Bovino 5713) .....	60
Figura 52.	Retículo com equimoses, sufusões e víbices na serosa (Bovino 5714) .....	60
Figura 53.	Omaso com sufusão na serosa (Bovino 5713) .....	61
Figura 54.	Conteúdo do intestino delgado hemorrágico (Bovino 5714).....	61
Figura 55.	Extensa hemorragia subserosa no cólon (Bovino 5713) .....	62
Figura 56.	Hemorragia subserosa difusa na bexiga e urina translúcida (Bovino 5713) ....	62
Figura 57.	Rim envolto por um grande coágulo (Bovino 5714) .....	63
Figura 58.	Carcaça pálida em comparação com a região cervical hemorrágica (Bovino 5711) .....	63
Figura 59.	Pulmões e baço pálidos e grande coágulo próximo à entrada do tórax (Bovino 5711) .....	64
Figura 60.	Hematoma na região submandibular, conseqüente a trauma por contenção no tronco (Bovino 5714) .....	64
Figura 61.	Endocárdio esquerdo hemorrágico (Bovino 5714) .....	65
Figura 62.	Hemorragia e hialinização (necrose) de fibras musculares. Obj. (16x) (Bovino 5717) .....	67
Figura 63.	Hemorragia e hialinização (necrose) de fibras musculares. Obj. (25x) (Bovino 5717) .....	67

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Nomes populares e distribuição geográfica das principais espécies de serpentes da família Viperidae no Brasil .....	6
Tabela 2.	Características das substâncias de ação tóxica, encontradas no veneno de <i>Bothrops alternatus</i> .....	13
Tabela 3.	Relação entre a quantidade de veneno secretada e possibilidade de envenenamento fatal em bovinos por algumas serpentes brasileiras .....	16
Tabela 4.	Envenenamento por <i>B. alternatus</i> em bovinos no Brasil. Revisão de literatura .....	21
Tabela 5.	Enfermidades com quadro clínico semelhante ao do envenenamento botrópico .....	25
Tabela 6.	Envenenamento por <i>B. alternatus</i> em bovinos. Principais dados sobre o delineamento experimental .....	33
Tabela 7.	Envenenamento por <i>B. alternatus</i> em bovinos. Aspectos clínicos gerais .....	43
Tabela 8.	Alterações microscópicas no envenenamento experimental por <i>B. alternatus</i> em bovinos .....	68

## SUMÁRIO

1	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	1
2	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	2
2.1	<b>Taxonomia, Aspectos Gerais e Morfologia do Gênero <i>Bothrops</i></b> .....	2
2.2	<b>Distribuição e Habitat das Espécies de Serpentes do Gênero <i>Bothrops</i></b> .....	5
2.3	<b>Incidência dos Acidentes Botrópicos</b> .....	9
2.3.1	Humanos .....	9
2.3.2	Animais .....	9
2.4	<b>O Veneno Botrópico</b> .....	9
2.4.1	Características do veneno botrópico e suas toxinas .....	9
2.4.2	Doses tóxicas e sensibilidade ao veneno botrópico .....	15
2.5	<b>Quadro Clínico-Patológico do Envenenamento Botrópico</b> .....	17
2.5.1	Humanos .....	17
2.5.2	Animais de laboratório .....	17
2.5.3	Caninos .....	18
2.5.4	Bovinos .....	19
2.5.4.1	Envenenamento natural .....	19
2.5.4.2	Envenenamento experimental .....	20
2.6	<b>Diagnóstico Diferencial do Envenenamento Botrópico em Bovinos</b> .....	24
3	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	27
3.1	<b>Animais</b> .....	27
3.2	<b>Local</b> .....	27
3.3	<b>Procedimento Experimental</b> .....	27
3.4	<b>Acompanhamento Laboratorial (Patologia Clínica)</b> .....	30
3.4.1	Hemograma completo .....	30
3.4.2	Bioquímica .....	30
3.4.3	Coagulograma .....	31
3.4.4	Urinalise (elementos anormais e sedimentoscopia) .....	31
3.5	<b>Necropsia</b> .....	31
3.6	<b>Histopatologia</b> .....	31
4	<b>RESULTADOS</b> .....	32
4.1	<b>Dose Letal e Evolução Clínica</b> .....	32
4.2	<b>Aspectos Clínicos</b> .....	32
4.2.1	Início dos sintomas .....	32
4.3	<b>Cronologia do Envenenamento</b> .....	34
4.3.1	Quadro clínico geral .....	34
4.4	<b>Patologia Clínica</b> .....	44
4.4.1	Hemograma, contagem de plaquetas, reticulócitos, proteínas plasmáticas e fibrinogênio .....	44
4.4.2	Bioquímica sérica .....	44
4.4.3	Urinalise .....	50
4.4.4	Avaliação da coagulação sangüínea .....	50
4.5	<b>Achados de Necropsia</b> .....	66
4.6	<b>Achados Histopatológicos</b> .....	66
5	<b>DISCUSSÃO</b> .....	69
5.1	<b>Aspectos Toxicológicos e de Metodologia</b> .....	69

5.2	<b>Aspectos Clínicos</b> .....	69
5.2.1	Início dos sintomas .....	69
5.2.2	Intensidade dos sintomas e evolução .....	69
5.2.3	Quadro clínico geral .....	69
5.3	<b>Patologia Clínica</b> .....	71
5.3.1	Hemograma, contagem de plaquetas, reticulócitos, proteínas plasmáticas e fibrinogênio .....	71
5.3.2	Bioquímica sérica .....	72
5.3.3	Urinalise .....	72
5.3.4	Avaliação da coagulação sanguínea .....	72
5.3.5	Achados de necropsia .....	72
5.3.6	Achados histopatológicos .....	73
5.4	<b>Diagnóstico Diferencial</b> .....	73
6	<b>CONCLUSÕES</b> .....	75
7	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	76
8	<b>ANEXOS</b> .....	83
	Anexo A – Hemograma, reticulócitos, proteínas plasmáticas, contagem de plaquetas e fibrinogênio de bovinos submetidos ao envenenamento botrópico .....	83
	Anexo B - Dosagens bioquímicas de bovinos submetidos ao envenenamento botrópico .....	92
	Anexo C - Avaliação da coagulação sanguínea: tempo de ativação da protrombina (TAP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) dos bovinos submetidos ao envenenamento botrópico .....	97

## 1 INTRODUÇÃO

Os acidentes ofídicos, em geral, são considerados de grande importância como causa de mortalidade na pecuária brasileira, porém, há escassas informações fundamentadas sobre o tema no Brasil. Em relação *aos bovinos*, a questão dos envenenamentos ofídicos ainda parece obscura. Parte dos autores, deixam em aberto a questão da importância dos acidentes ofídicos (ARAUJO; ROSENFELD; BELLUOMINI, 1963), outros acreditam que o número de bovinos que morrem no Brasil, em função de picadas-de-cobra, seja muito alto (BELLUOMINI et al., 1983; BICUDO, 1999; NOVAES et al., 1986).

Recentemente, Tokarnia e Peixoto (2006) através da avaliação da literatura e de levantamento epidemiológico junto a diversos setores de diagnóstico clínico e patológico de universidades brasileiras, externam a opinião de que os acidentes ofídicos fatais em bovinos são bem menos frequentes do que se acredita, isto é, sua importância vem sendo bastante superestimada.

O exame mais acurado da literatura, com respeito às descrições dos aspectos clínico-patológicos, revela contradições e equívocos relativos ao envenenamento botrópico.

Esse estudo tem como objetivo determinar as alterações clínico-patológicas e laboratoriais em bovinos inoculados com peçonha de *Bothrops alternatus*, com a finalidade de fornecer subsídios que possam facilitar o estabelecimento do diagnóstico e do diagnóstico diferencial dessa condição, bem como esclarecer pontos controversos ou imprecisos sobre a mesma, além de avaliar a possibilidade desse ofídio determinar óbito em bovinos.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Taxonomia, Aspectos Gerais e Morfologia do Gênero *Bothrops*.

No Brasil estão catalogadas 353 espécies de serpentes, (299 não venenosas e 54 venenosas). Das 54 espécies de serpentes venenosas, 27 são cobras-corais (Elapidae) e outras 27 são víboras com fosseta loreal (Viperidae); dessas, 22 pertencem ao gênero *Bothrops*, duas ao *Bothriopsis*, uma espécie de *Bothrocophias hyaprrora*, uma de *Lachesis muta*, e uma de *Crotalus durissus* (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HERPETOLOGIA, 2005).

Dentro do gênero *Bothrops*, que pertence à família Crotalidae, são encontradas serpentes nas Américas e na Ásia. Deve-se ressaltar que muitos autores consideram a família Crotalidae apenas como uma subfamília da família Viperidae, denominada Crotalinae. A esta família (ou subfamília) pertencem às serpentes venenosas mais importantes do Brasil, quais sejam as jararacas, urutus e cruzeiras (*Bothrops*), cascavéis (*Crotalus*) e a surucucu (*Lachesis*) (HABERMEHL, 1977). Estas serpentes, classificadas como solenóglifas, possuem maxilares móveis e grandes dentes incisivos superiores com canais, que se comunicam com o ducto excretor da glândula do veneno, recobertos por uma prega mucosa (BELLUOMINI, 1976). As serpentes do gênero *Bothrops* (Figuras 1 a 9) apresentam cabeça triangular, olhos pequenos, pupila em fenda, fosseta loreal e pequenas escamas na cabeça (BARRAVIERA, 1999). *Bothrops alternatus*, serpente muito violenta, conhecida como urutu-cruzeiro, cruzeira ou urutu-rabo-de-porco, pode ter mais de 1,5 de comprimento e apresentar manchas dorsolaterais características, em forma de ferradura ou gancho de telefone, de cor castanho-escuro bordejadas de amarelo-esbranquiçado (BARRAVIERA, 1994; MELGAREJO, 2003).



**Figura 1.** *Bothrops alternatus* (BORDIGNON, 2002).



**Figura 2.** *B. jararaca* (FERREIRA JUNIOR; BARRAVIERA, 2004).



**Figura 3.** *B. atrox* (WHITE, 2004).





**Figura 4.** *B. jararacussu* (MARQUES; ETEROVIC; SAZIMA, 2001).



**Figura 5.** *B. moojeni* (WÜSTER, 2004).



**Figura 6.** *B. newwiedi pauloensis* (NOGUEIRA, 1999).



**Figura 7.** *B. erytromelas* (WÜSTER, 2004).



**Figura 8.** *B. fonsecai* (MELGAREJO; PEIXOTO, 2007).



**Figura 9.** *B. leucurus* (WÜSTER, 2004).

## **2.2 Distribuição e Habitat das Espécies de Serpentes do Gênero *Bothrops*.**

A maioria das serpentes do gênero *Bothrops* tem hábitos noturnos, habitam principalmente a zona rural e periferia de grandes cidades, preferem ambientes úmidos como matas e áreas cultivadas e locais onde haja facilidade para proliferação de roedores (BRASIL, 2001). *Bothrops alternatus*, ocorre com maior frequência em terras mais elevadas e secas, é ágil, vive nos campos e em outras áreas abertas e pedregosas, desde o sul de Goiás, Minas Gerais e Mato Grosso do Sul até o extremo sul do Brasil (BARRAVIERA, 1999). Segundo Melgarejo (2003), *B. alternatus* também pode ser encontrada no município de Valença, Estado do Rio de Janeiro. *B. fonsecai* foi recentemente observada no município de Cunha, SP, na divisa com o município de Paraty, RJ (MELGAREJO; PEIXOTO, 2007) (vide Figura 8). A distribuição geográfica das principais espécies do gênero *Bothrops* consta na Tabela 1 e nas Figuras 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17.

**Tabela 1.** Nomes populares e distribuição geográfica das principais espécies de serpentes da família Viperidae no Brasil.

<b>Espécie</b>	<b>Nomes populares</b>	<b>Estados de ocorrência</b>
<i>Bothrops alternatus</i>	Urutu, boicoatira, boicotira, cruzeiro, coatiara, cruzeira, jararaca-rabo-de-porco e jararaca agosto.	MG, SP, GO, PR, SC e RS.
<i>B. alcatraz</i>	Jararaca-de-alcatrazes	Arquipélago de alcatraz, litoral de São Paulo
<i>B. atrox</i>	Caiçaca, combóia, cumbóia, jararaca, jararaca-do-norte, jararaca-do-rabo-branco e jararaca-grão-de-arroz.	AM, PA, MA e RO.
<i>B. brazili</i>	Jararaca-vermelha, jararacuçu e surucucu-vermelha (falsa).	AM, PA e MT.
<i>B. cotiara</i>	Boicoatiara, boicotiara, cotiara coatiara, jararaca-barriga-preta e jararaca-preta.	SP, SC, PR, RS e RJ.
<i>B. diporus</i>	---	PR, MS
<i>B. erythromelas</i>	Jararaca, jararaca-da-seca e jararacuçu.	Região Nordeste
<i>B. fonsecai</i>	Cotiara e jararaca.	SP, RJ e MG.
<i>B. insularis</i>	Jararaca-ilhoa.	Ilha da Queimada Grande-SP.
<i>B. itapetiningae</i>	Cotiarinha, boipeva, furta-cor, jararaca-do-campo, pequena cotiara.	SP, MG, GO, PR, MS e SC.
<i>B. jararaca</i>	Jararaca, jaracá, jararaca-da-mata-virgem, jararaca-do-campo, dormideira e jararaca-preguiçosa.	Da Bahia até o Rio Grande do Sul.
<i>B. jararacussu</i>	Jararacuçu, jararacuçu-verdadeira, jararacuçu-cabeça-de-sapo, patrona, jararacuçu-tapete, urutu-dourado, urutu-preta, urutu-estrela e Pico-de-jaca.	SP e MG.
<i>B. leucurus</i>	Jararaca.	BA-Salvador.
<i>B. lutzi</i>	Jararaca	BA, PI e ao longo do Rio São Francisco
<i>B. marajoensis</i>	Jararaca.	AP, PA e Ilha de Marajó
<i>B. mattogrossensis</i>	Bocuda, boca de sapo	MT, MS, RO, AM, GO, TO
<i>B. muriciensis</i>	Murici cabeça-de-lança	CE, RN, AL (florestas de murici)
<i>B. moojeni</i>	Caiçaca.	PI, PR, SP, MT, MS, MG, GO e MA.
<i>B. neuwiedi</i>	Boca-de-sapo, bocuda, jararaca, jararaca-cruzeira, jararaca pintada, jararaca-do-rabo-branco, jararaguinha, rabo-de-osso e tira-peia.	Regiões Centro-oeste, nordeste, sudeste e sul.
<i>B. pauloensis</i>	Jararaca-rabo-de-osso	SP, MG, GO, MT, MS.
<i>B. pirajai</i>	Jararacuçu.	BA e MG.
<i>B. pubescens</i>	Jararaca-de-rabo-branco	RS
<i>Bothriopsis bilineata</i>	Jararaca-verde, cobra-papagaio, ouricana.	AC, RO, AM, RR, AP, PA, MT, GO, BA, ES, RJ.
<i>Bothriopsis taeniata</i>	Jararaca-estrela, jararaca-cinza	Bacia Amazônica
<i>Bothrocophias hyoprora</i>	---	Região Amazônica
<i>Crotalus durissus</i>	Cascavel, boiquira	Todas as regiões do território nacional
<i>Lachesis muta</i>	Surucucu, surucutinga, pico-de-jaca	Encontrada desde o norte do Estado do Rio de Janeiro à Paraíba, com algumas populações isoladas em enclaves úmidos do Ceará e na bacia amazônica.

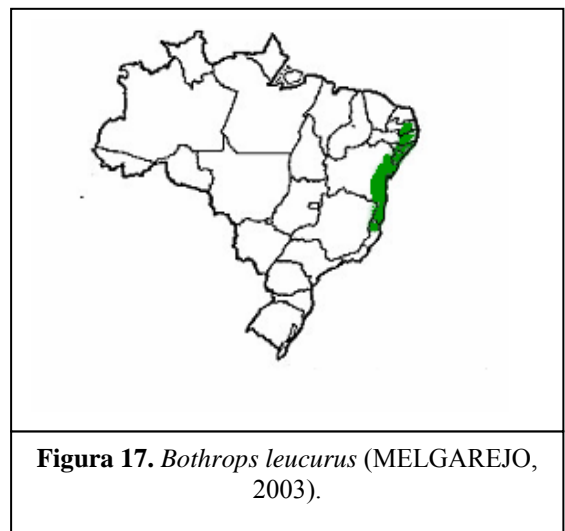
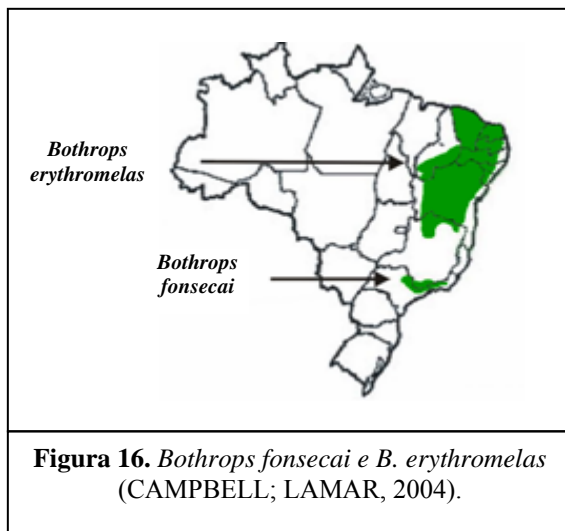
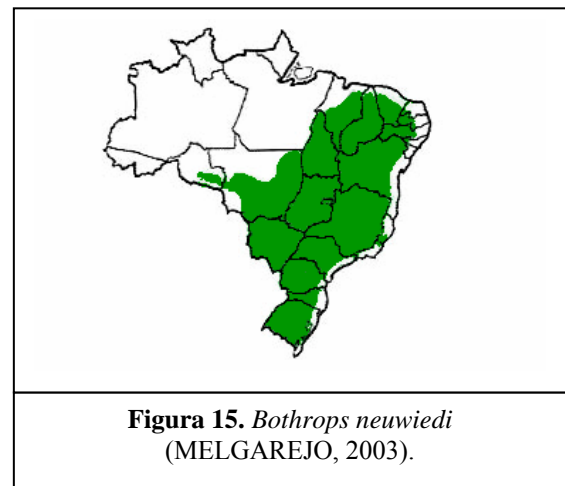
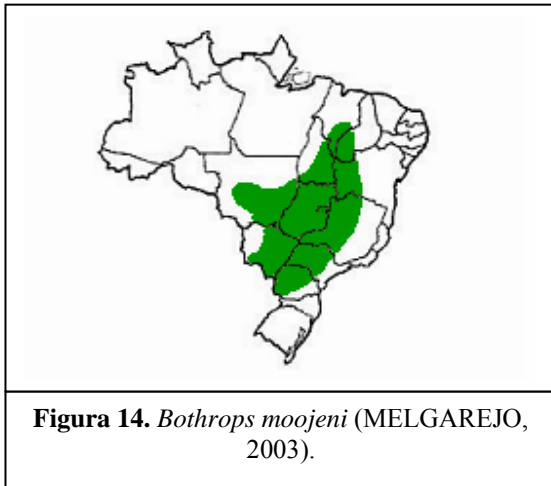
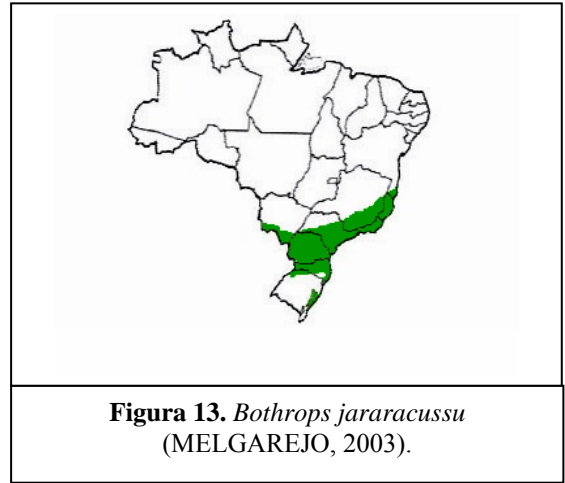
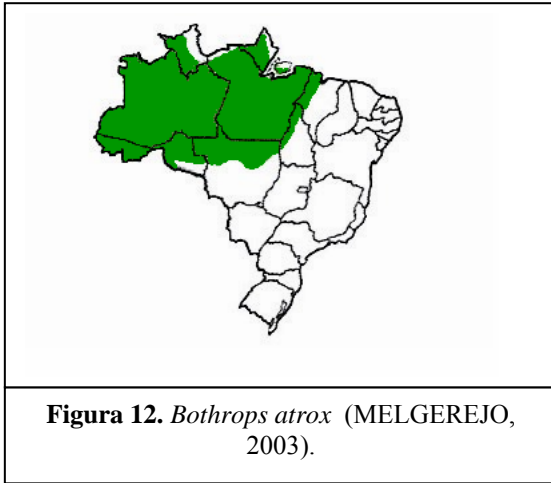
Fonte: AMARAL, 1925; FERRAREZZI; FREIRE, 2001; FONTEQUE, BARROS-FILHO, SAKATE, 2001; MARQUES; MARTINS; SAZIMA, 2001; MELGAREJO, 2003; MOSMANN, 2001; POCAI; WEISS, 1911; UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO, 1999; VALDUJO, 2000; WIKIPEDIA, 2008.



**Figura 10.** Distribuição da *Bothrops alternatus* (MELGAREJO, 2003).



**Figura 11.** Distribuição da *B. jararaca* (MELGAREJO, 2003).



## **2.3 Incidência dos Acidentes Botrópicos.**

### **2.3.1 Humanos**

De acordo com os dados do Ministério da Saúde, são relatados anualmente cerca de 18.000 acidentes botrópicos, em humanos no Brasil (FRANÇA; MÁLAQUE, 2003). Segundo Barraviera (1999), os acidentes botrópicos (88% dos casos) são bem mais frequentes do que os acidentes crotálicos (10% dos casos), os restantes 2% são atribuídos a picadas por serpentes do gênero *Micrurus* e *Lachesis*. A faixa etária mais atingida é a de 15 a 49 anos (52,3%); 70% dos acidentes afetam o sexo masculino, sendo o pé e a perna os locais mais acometidos (70,8% dos casos) (FRANÇA; MÁLAQUE, 2003). O maior número dos acidentes ocorre nas áreas rurais, geralmente na época destinada ao preparo da terra, ao plantio e colheita da safra, devido à maior quantidade de ratos e preás. Nas regiões Sudeste e Sul, há um declínio de acidentes nos meses de maio a agosto, que coincide com o inverno, pelo fato das serpentes se movimentarem pouco e as atividades agrícolas serem reduzidas (BARRAVIERA, 1994).

### **2.3.2 Animais**

Acidentes ofídicos constituiriam um grande risco também para animais, em especial nas regiões tropicais e neotropicais (BERROCAL; GUTIERREZ; ESTRADA, 1998). Cães seriam os animais domésticos mais afetados, porém outras espécies também, ocasionalmente, seriam afetadas (MÉNDEZ; RIET-CORREA, 1995).

O diagnóstico ante-mortem de acidente ofídico em animais domésticos, geralmente, seria difícil, devido ao fato dos animais já serem encontrados mortos (BERROCAL; GUTIERREZ; ESTRADA, 1998). Os primeiros registros de envenenamentos ofídicos foram levantados por intermédio de boletins preenchidos por vaqueiros e proprietários (BICUDO, 1999). De 149 acidentes ofídicos registrados entre 1972 e 1989 no Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da UNESP, em Botucatu, Estado de São Paulo, 128 foram atribuídos a serpentes do gênero *Bothrops*, 11 a *Crotalus* e 10 não foram identificados. Desses acidentes, 103 ocorreram em caninos, 22 em eqüinos, 17 em bovinos, quatro em caprinos, dois em gatos e um em suíno. No relatório do Laboratório Regional de Diagnóstico da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal de Pelotas, RS, entre as doenças diagnosticadas em 1989 sob o título de ofidismo em ovinos são descritos 22 acidentes, com registro de 11 óbitos em ovinos e um em caprino, de um lote de 135 ovinos e 5 caprinos de uma mesma propriedade. Todos os acidentes, segundo o relatório, foram causados por serpentes do gênero *Bothrops* (MENDEZ; RIET-CORREA; 1995).

## **2.4 O Veneno Botrópico**

### **2.4.1 Características do veneno botrópico e suas toxinas**

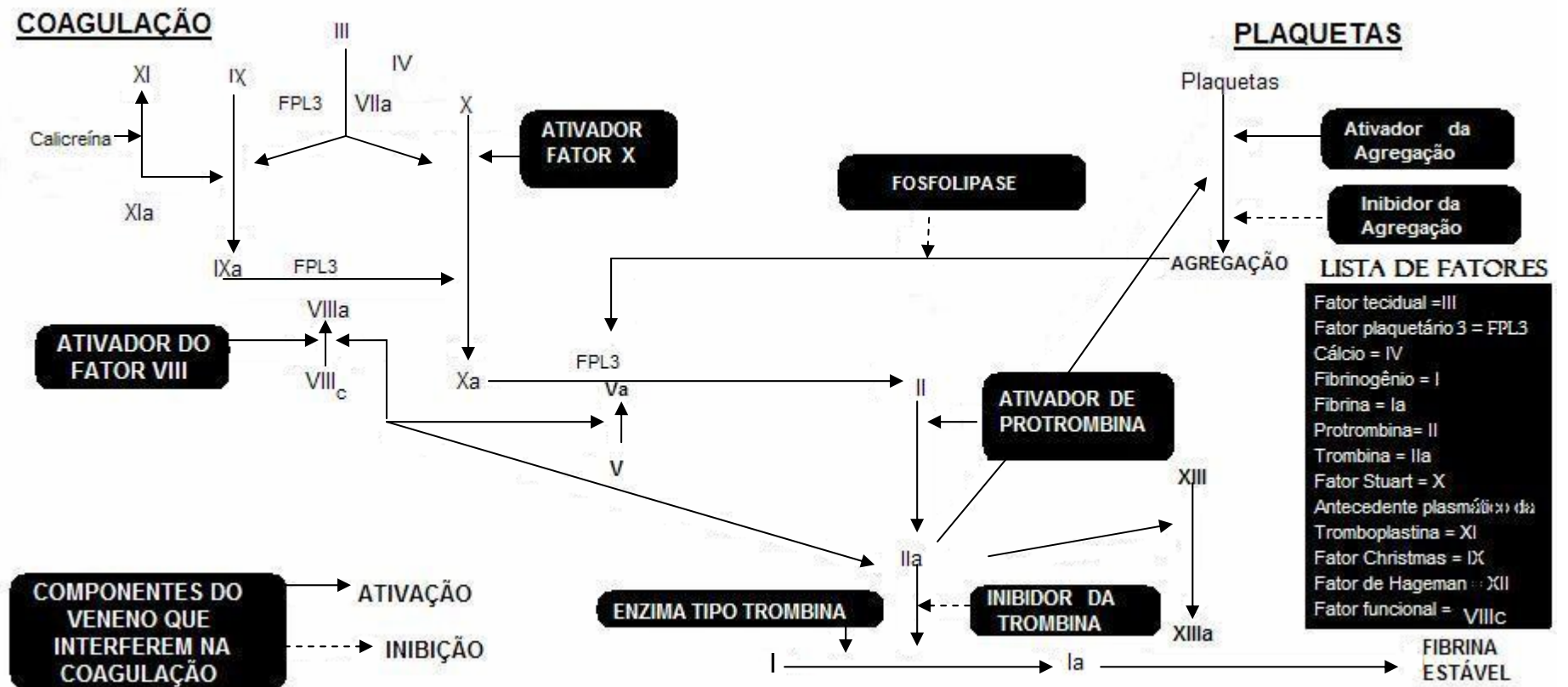
O veneno botrópico é constituído por um conjunto de enzimas, proteínas e peptídeos responsáveis pelas ações proteolítica, hemorrágica e coagulante do veneno (SANTOS et al., 2003).

**Ação necrosante ou proteolítica.** Decorre da ação citotóxica direta de frações proteolíticas do veneno. A esta ação atribuem-se, principalmente, às lesões locais como rubor, edema, vesículas e necrose; os efeitos vasculo-tóxico e coagulante também podem contribuir para a instalação dessas lesões.

**Ação vasculo-tóxica** (hemorrágica). Determina aumento de permeabilidade ou rompimento da membrana basal do endotélio vascular e, conseqüentes, edema e hemorragia. As hemorragias podem ser locais ou sistêmicas, afetando os pulmões e rins; às vezes, quando no sistema nervoso central, são fatais. Além do “edema” no local da picada, há hemorragias na gengiva, epistaxe, hematêmese, hematúria e hemorragia digestiva alta.

**Ação coagulante.** Além de ativar o fibrinogênio, a fração coagulante da maioria dos venenos botrópicos tem capacidade de ativar o fator X e a protrombina (Figura 18). Quando ocorre a ativação do fator X, há também consumo dos fatores V, VII e de plaquetas, o que determina quadro de coagulação intravascular disseminada, com formação de microtrombos na rede capilar, que poderiam contribuir para desencadear a insuficiência renal aguda.





**Figura 18.** Mecanismo de ação do veneno da *B. alternatus* (BARRAVIERA, 1999; CASTRO et al., 1998; CLEMETSON, Q; CLEMETSON, K, 2005; COMINETTI et al., 2003; FERREIRA et al., 1992; GAY et al., 2005; GUTIERREZ; RUCAVADO, 2000; KAMIGUTI; SANO-MARTINS, 1995; MARKLAND, 1998; NAHAS; KAMIGUTI; BARROS, 1979; NISENBOM; SEKI; VIDAL, 1986; NISENBOM et al., 1986; SOUZA et al., 2000; SMOLKA et al., 1998; VALÉRIO et al., 2002).



**Outras ações.** Os acidentes botrópicos podem ser acompanhados de choque hipovolêmico por perda de sangue ou plasma nos membros edemaciados, por ativação de substâncias hipotensoras ou edema pulmonar ou por coagulação intravascular disseminada. A insuficiência renal observada, eventualmente, em envenenamentos botrópicos poderia instalar-se por ação direta do veneno ou secundária a complicações em que o choque está presente; além disso, admite-se que a CID é capaz de provocar isquemia renal por obstrução da micro-circulação. Outro mecanismo proposto para explicar as lesões é o espasmo dos vasos renais por liberação de substâncias vasoativas (AMARAL; REZENDE, 1994; BARRAVIERA; PEREIRA, 1994; BORGES, 1999; FRANÇA; MÁLAQUE, 2003; TOKARNIA; PEIXOTO, 2006).

O veneno botrópico contém diversas toxinas; as principais são trombocitina, alternagina, alternagina-c, bothroalternina, balterobina, fosfolipase A2, proteína BAG, fosfodiesterase e L – aminoácido oxidase (vide Tabela 2).

**Tabela 2.** Características das substâncias de ação tóxica, encontradas no veneno de *Bothrops alternatus* (continua).

Toxinas	Importância	Características químicas	físico-	Mecanismo de ação	Efeito
Trombocitina	É encontrada na maioria dos venenos botrópicos	É uma protease de cadeia simples de polipeptídeo, com peso molecular de 36 KDa.		Induz agregação plaquetária, dependente de cálcio, causada pela secreção de ADP plaquetário além de ativar o fator VIII (estudos inconclusivos na literatura).	Coagulopatias
Peptídeos ricos em cisteína ou alternagina-c e alternagina ou também chamado de semelhante a desintegrina	São potentes hemorraginas inibidoras da colagenase e capazes de ativar os fatores X e II (protrombina).	São metaloproteínas hemorrágicas, com peso molecular de 55 KDa.		A alternagina e alternagina-c, são potentes inibidores da ligação da colagenase com $\alpha 2 \beta 1$ integrina, que são proteínas transmembranas que se conectam com os componentes da matriz extracelular do cito esqueleto da célula. A inibição do colágeno na indução da agregação plaquetária, não está bem estabelecido. Ocorre uma ativação do fator X, que é transformado em Xa. Existem vários mecanismos de ação sobre protrombina, neste caso pertence à ativação de grupo I, convertendo diretamente a protrombina em meizotrombina, por clivagem das ligações Arg322 e Ile323 que é então por autocatálise convertido em trombina.	Estas metaloproteínas hemorrágicas, induzem o sangramento, devido à degradação proteolítica dos componentes da matriz extracelular, levando à degeneração e ruptura das células endoteliais nos vasos capilares e sangramentos por degradação de fatores de coagulação.
Bothroalternina	Bothroalternina é muito semelhante a bothrojaracina ( <i>B. jararaca</i> ), porém não inibe completamente o efeito da trombina na agregação plaquetária.	É um novo membro da família das lecitinas tipo-c e apresenta peso molecular de 27 KDa.		Inibe a trombina na agregação plaquetária, não possibilita a formação do coágulo de fibrina.	Coagulopatias
Balterobina	Presente em vários venenos de espécies de cobra e causa mudanças nos mecanismos hemostáticos por interferências na função plaquetária.	Balterobina é uma enzima semelhante à trombina, com peso molecular de 30 KDa.		Apresenta uma atividade semelhante à trombina, transforma o fibrinogênio em fibrina, porém não tem a capacidade de se ligar, sendo facilmente degradado pelos processos fibrinolíticos secundários.	Coagulopatias, dentre elas incoagulabilidade do sangue.

**Tabela 2.** Continuação.

Toxinas	Importância	Características químicas	físico-	Mecanismo de ação	Efeito
Balterobina	Presente em vários venenos de espécies de cobra e causa mudanças nos mecanismos hemostáticos por interferências na função plaquetária.	Balterobina é uma enzima semelhante à trombina, com peso molecular de 30 KDa.		Apresenta uma atividade semelhante à trombina, transforma o fibrinogênio em fibrina, porém não tem a capacidade de se ligar, sendo facilmente degradado pelos processos fibrinolíticos secundários.	Coagulopatias, dentre elas incoagulabilidade do sangue.
L-Aminoácido oxidase	São flavoenzimas homodiméricas, capazes de induzir agregação plaquetária e apoptose do endotélio vascular.	É uma glicoproteína com peso molecular de 123 KDa, responsável pela coloração amarelada do veneno.		Catalizam a diaminação oxidativa estéreo específica do L- aminoácido oxidase com produção de peróxido de hidrogênio (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ). Alguns estudos mostram que o H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> é produzido por estimulação do colágeno das plaquetas e induz à agregação plaquetária. Descrições de apoptose de células endoteliais vascular também são observadas. (Estudos inconclusivos na literatura).	Pode levar a quadros de hemorragias.
Fosfolipase A2	Possui elevada atividade principalmente nos venenos botrópicos. Porém segundo vários autores, o veneno da <i>B. alternatus</i> apresenta baixa atividade da fosfolipase.	É uma proteína simples, com peso molecular de 15 KDa.		Atua sobre a morfologia mitocondrial e sistema de transporte de elétrons e atividade variável sobre a taxa relativa de hidrólise sobre os diferentes fosfatídeos.	Pode levar ao rompimento de membranas celulares, entre elas, a das plaquetas.
Proteína BAG	BAG tem ação proteolítica sobre a caseína e inibe a agregação plaquetária.	É uma metaloproteinase com peso molecular de 55 KDa.		BAG é um inibidor da ligação da fibronectina com $\alpha_2 \beta_1$ integrina. A fibronectina tem um importante papel na adesão celular da matriz extracelular. Pode também inibir a agregação plaquetária induzida por ADP.	Pode levar a severas hemorragias, por interferência no sistema de coagulação do sangue e/ou por degradação da membrana basal ou dos componentes da matriz extracelular.
Fosfodiesterase (dentre elas a enzima exonuclease é a mais estudada).	Exonucleases causam degradação dos ácidos nucléicos.	Fosfodiesterase são polipeptídios de cadeia simples, com peso molecular de 105 KDa.		Hidrolisam nucleotídeos da cadeia, começando pelo terminal 3'-OH e o AMP cíclico, hidrolisam ligações fosfodiéster.	Degradação dos ácidos nucléicos e remoção de nucleotídeos (Estudos inconclusivos na literatura).

A tabela foi elaborada a partir das seguintes referências BARRAVIERA, 1999; CASTRO et al., 1998; CLEMETSON, Q.; CLEMETSON, K., 2005; COMINETTI et al., 2003; FERREIRA et al., 1992; GAY et al., 2005; GUTIERREZ; RUCAVADO, 2000; KAMIGUTI; SANO-MARTINS, 1995; MARKLAND, 1998; NAHAS; KAMIGUTI; BARROS, 1979; NISENBOM; SEKI; VIDAL, 1986; NISENBOM et al., 1986; SOUZA et al., 2000; SMOLKA et al., 1998; VALÉRIO et al., 2002.

## 2.4.2 Doses tóxicas e sensibilidade ao veneno botrópico

Em relação à ação e ao quadro clínico-patológico que as toxinas ofídicas provocam, há no Brasil, alguns estudos baseados, na sua maioria, em envenenamentos no homem, bovinos e em experimentos realizados em animais de laboratório e no cão. Apesar da maior parte dos dados sobre a ação do veneno botrópico observados no homem e no cão, valerem, em parte, para bovinos, é necessário alertar que os sintomas e as lesões, além de variarem com o gênero e a espécie da serpente, também oscilam em função da espécie dos animais vitimados (AMORIM; MELLO; SALIBA, 1951). Ainda deve ser levado em conta, que diferentes amostras do veneno de serpentes da mesma espécie, podem ter diferentes graus de toxidez, de acordo com regiões fisiográficas, época do ano, idade, condições de saúde dos ofídios e predação recente (CHRISTENSEN, 1968). Em estudos realizados pelo Instituto Butantan, verificou-se que venenos de machos e fêmeas de mesma espécie de cobra podem ser diferentes e levar a reações distintas no organismo (SÃO PAULO, 2006).

Em adição, e talvez o mais importante, é que muitas vezes, os ofídios não inoculam ou inoculam apenas parte do veneno. Quando pica, mesmo sendo venenosa, a cobra pode não injetar veneno algum. A expulsão de veneno da glândula é uma ação voluntária, inteiramente sob controle do ofídio, e não é simplesmente uma questão da quantidade disponível. A cobra tem o instinto de conservar o veneno, porque é através dele que pode obter o alimento. Uma picada em um grande animal é somente uma reação de defesa, por exemplo, uma cascavel, provavelmente, não considera um cavalo ou o homem como um alimento em potencial (CLARKE, E.; CLARKE, M., 1969; TOKARNIA; PEIXOTO, 2006).

Através de experimentos realizados em camundongos, pôde-se concluir que em 10% dos acidentes, as serpentes não inoculam veneno (“picada-seca”) (MELGAREJO, 2005). No Brasil, há alta prevalência de “picada seca” (SILVEIRA; NISHIOKA, 1995).

Araújo e Belluomini (1960/62) verificaram experimentalmente maior sensibilidade do eqüino, ovino e bovino, ao veneno de ofídios, seguindo-se em ordem decrescente, caprino, cão, coelho, suíno, cobaio, camundongo, gato e hamster. Contraditoriamente, nos experimentos realizados por Belluomini et al. (1983), os bovinos reagiram de maneira mais sensível a venenos de cobras, seguindo-se eqüinos, ovinos, caprinos, caninos e suínos. Os suínos apresentam grande resistência a venenos de cobra, de modo geral, pois o tecido adiposo parece ter certa capacidade neutralizante para os venenos das serpentes *Crotalus durissus terrificus* e *Bothrops jararaca* (BARRAVIERA, 1999). Outros autores também consideram uma eventual capacidade neutralizante do soro suíno contra o veneno das serpentes. Em experimentos realizados em suínos, as inoculações feitas na porção subcutânea da bochecha produziam a morte com menor dose mínima (DMM) do que quando feitas na porção intramuscular da coxa com venenos de *B. alternatus* (DMM 0,25 mg/kg e 0,45 mg/kg para bochecha e coxa, respectivamente) (ARAÚJO; ROSENFELD; BELLUOMINI, 1963). *B. alternatus* seria capaz de inocular uma quantidade de veneno suficiente para matar um bovino de 400 kg, considerando a quantidade total de veneno que 75% das serpentes deste gênero fornecem na primeira extração seria em torno de 130 mg (Ibid.) (Tabela 3), porém na prática apenas *B. alternatus* foi capaz de levar, a óbito dois bovinos com peso médio de 250 kg, os quais foram inoculados com 0,15mg/kg do veneno, administrado via intramuscular superficial na face cranial do membro anterior direito (OLIVEIRA et al., 2004a) e nos experimentos de Araújo, Rosenfeld e Belluomini (1963), ocorreu uma morte com dose de 0,45mg/kg, pela via intramuscular.

**Tabela 3.** Relação entre a quantidade de veneno secretada e possibilidade de envenenamento fatal em bovinos por algumas serpentes brasileiras<sup>a</sup> (TOKARNIA; PEIXOTO, 2006).

Serpente	A Rosenfeld e Belluomini (1960)		B Araújo, Rosenfeld e Belluomini (1963)				C	D
	Média da quantidade total de veneno (mg) fornecido por 75 % das serpentes na primeira extração	Máximo extraído (mg) do ofídio que mais produziu veneno	Dose letal de veneno para bovinos				Peso hipotético (em kg) (75%) <sup>b</sup>	Peso hipotético (em kg) (máximo) <sup>c</sup>
			Coxa (intramuscular)		Bochecha (subcutâneo)			
			mg/kg dose letal	Para bovino de 400 kg (mg)	mg/kg dose letal	Para bovino de 400 kg (mg)		
<b><i>Bothrops</i></b>								
<i>B. jararacussu</i>	400	830	2,00	800	1,60	640	250 (sc)	581
<i>B. alternatus</i>	<b>130</b>	<b>380</b>	<b>0,45</b>	<b>180</b>	<b>0,25</b>	<b>100</b>	<b>520 (sc)</b>	<b>950</b>
<i>B. moojeni</i>	105	300	2,00	800	0,41	164	255 (sc)	731
<i>B. jararaca</i>	65	160	1,00	400	1,00	400	65	160
<i>B. cotiara</i>	65	120	0,25	100	0,25	100	260	480
<i>B. neuwiedi</i>	45	100	1,00	400	1,00	400	45	100
<b><i>Crotalus</i></b>								
<i>C. durissus terrificus</i>	50	220	0,05	20	0,05	20	1000	4400

<sup>a</sup> Realizada a extração, o veneno das cobras, depois de seco, fica reduzido a 25 % de seu volume original. Todos os dados indicados nesse trabalho se referem ao veneno seco.

<sup>b</sup> Peso hipotético (em kg) de um bovino passível de ser morto em acidente ofídico, considerando-se a quantidade de veneno que 75% das cobras dessa espécie fornecem na primeira extração.

<sup>c</sup> Peso hipotético máximo (em kg) de um bovino que poderia ser morto em acidente ofídico considerando-se o máximo de veneno produzido pelo exemplar dessa espécie que mais produziu veneno.

## 2.5 Quadro Clínico-Patológico do Envenenamento Botrópico\*

### 2.5.1 Humanos

No homem, as manifestações clínicas quase sempre são suficientes para o diagnóstico do envenenamento por serpentes do gênero *Bothrops*, *Crotalus* e *Micrurus*. O histórico, a visualização ou captura da serpente ajudam muito no diagnóstico definitivo (RIBEIRO; JORGE; IVERSSON, 1995). Nos estudos epidemiológicos realizados pelos mesmos autores, através de entrevistas e prontuários, observaram-se de uma forma geral, em todas as picadas do gênero *Bothrops*, alterações clínicas como, intensa inflamação (Sic), equimose no local da picada e alteração no tempo de sangramento. Em um outro estudo, verificaram-se na região da picada, dor, “edema”, equimose, bolhas, necrose e abscessos. Nos sangramentos em outras partes do corpo, observaram-se hemorragia por ferimentos na pele, petéquias, hematoma, gengivorragia, hematúria, epistaxe, hematêmese, hemorragia por via genital e aumento no tempo de coagulação (RIBEIRO; JORGE, 1997).

De acordo com Barraviera; pereira (1994), os envenenamentos por *Bothrops* em humanos cursam, com sangramento no sítio de inoculação, “edema” circunscrito e equimoses no trajeto dos vasos; em pouco tempo desenvolve-se linfadenomegalia regional com gânglios aumentados e dolorosos, gengivorragia, hematúria microscópica, hemoptise, epistaxe, sangramento conjuntival e hematêmese.

As principais alterações laboratoriais observadas em humanos são tempo de coagulação prolongado, anemia discreta, leucocitose com neutrofilia, desvio a esquerda e trombocitopenia na fase inicial ou concentração normal de plaquetas; os fatores de coagulação e o fibrinogênio estão diminuídos. Os níveis séricos de creatinaquinase (CK) e aspartato aminotransferase (ASAT) podem sofrer discreto aumento, decorrentes de lesões musculares causadas pelo veneno botrópico (Ibid.).

CK ocorre em alta concentração no sarcoplasma dos músculos esquelético e cardíaco. A isoenzima MM da CK predomina no músculo esquelético. Quando o músculo esquelético é lesado, CK pode extravasar para o sangue. O mesmo quadro ocorre no choque hipovolêmico, quando há hipotensão leve ou moderada, diminuição do débito cardíaco e inicia-se a produção de lactato; sendo assim, quanto maior o tempo em que o indivíduo permanecer no estado de choque, maiores serão as lesões tissulares e, conseqüentemente, maiores os níveis de CK (CECIL; GOLDMAN; AUSIELLO, 2005).

CK, DHL e Aspartato Aminotransferase (ASAT), podem estar elevadas em pacientes que apresentam processos flogísticos acentuados no local da picada (FRANÇA; MÁLAQUE, 2003).

### 2.5.2 Animais de laboratório

Em estudos experimentais realizados com o veneno da *Bothrops alternatus* em ratos, observaram-se principalmente “edema” e hemorragia no local da inoculação. As alterações laboratoriais foram, aumento da CK, AST e ALT. Já ao exame histológico, após 3 horas de exposição ao veneno, pôde-se verificar hemorragia e necrose muscular do tipo miolítica e coagulativa, acompanhada de “edema” e infiltrado inflamatório intersticial; após nove horas de exposição ao veneno, evidenciaram-se, “edema” e hemorragia interfibrilar maiores. Contudo em 24 horas após a exposição do veneno havia diminuição da hemorragia, aumento de infiltrado leucocitário e áreas maiores de necrose (TEIBLER et al., 1999).

---

\* O termo edema não é designação nossa

Já em outros experimentos realizados com a serpente *B. alternatus*, observaram-se tumefação e escurecimento da pele no membro inoculado, com dificuldades de flexão; os camundongos permaneciam quietos com os olhos fechados e recusavam alimento e água. Pelo exame anátomo-histopatológico, verificou-se que, já em 10 minutos, havia intensa hemorragia difusa no músculo tibial anterior direito, mas com raras fibras musculares necróticas. Nas horas seguintes, contudo, verificou-se rápido aumento do número de fibras afetadas, sendo que, às 24 horas, o músculo apresentava-se totalmente necrótico. Nos vasos sanguíneos intramusculares, e nas proximidades do músculo tibial anterior havia necrose hialina da camada média e, por vezes, trombose (QUEIROZ; PETTA, 1984).

Por outro lado, nos experimentos realizados também com *B. alternatus* em camundongos, nos quais um grupo de cinco animais foi sacrificado entre 3, 6 e 12 horas após a inoculação, foram observados “edema”, hemorragia e necrose no local de inoculação. As hemorragias eram bem extensas, comprometiam os músculos locais e o tecido subcutâneo. Ao exame histopatológico, pôde-se observar, três horas após a inoculação, necrose de fibras musculares, que ficou mais intensa entre 6 e 12 horas. Os autores descreveram esta lesão como necrose coagulativa, com perda das estriações e aumento de acidofilia, e miolítica caracterizada por lise total das fibras, intensa vacuolização e picnose nuclear. No tecido hepático dos animais sacrificados, entre 3 e 6 horas, evidenciaram-se tumefação celular e degeneração hidrópica nos hepatócitos localizados ao redor das veias centrolobulares. A partir de seis horas, o tecido renal mostrou congestão cortical intersticial e glomerular, tumefação e degeneração hidrópica dos túbulos contornados proximais e distais e presença de cilindros hialinos nos túbulos da zona junto da região córtico-medular (PÉREZ et al., 1996).

### 2.5.3 Caninos

Dentre os achados clínicos mais importantes podemos destacar “edema” e hemorragia no local da picada, e andar com bastante dificuldade. Nos casos mais graves observam-se hemorragias pelo nariz, boca e mesmo pela pele. Quando a picada ocorre na face, o animal tem dificuldade para manter a boca aberta, devido à tumefação e a respiração pela boca se faz necessária (BICUDO, 1999). No acompanhamento dos quadros clínico-patológicos e terapêuticos, de experimentos realizados em cães, nos quais a inoculação se fez de forma intramuscular, observam-se, no local de coleta de sangue, hemorragias com formação de hematomas. Evidenciaram-se também diarreia sanguinolenta 24 a 72 horas após a inoculação e petéquias e equimoses na mucosa oral. O leucograma demonstrou uma resposta leucocitária de estresse ou de um processo inflamatório agudo, caracterizado por leucocitose por neutrofilia, linfopenia e monocitose (SANTOS et al., 2003).

Os principais achados de necropsia, segundo Bicudo (1999), foram grandes hemorragias no tecido subcutâneo, no local da picada, bem como, nas cavidades torácica e abdominal e, às vezes, intracraniana.

Cães com idades entre 30 e 65 dias, inoculados por via intramuscular com o veneno de *B. alternatus* demonstraram, sinais de dor (uivos, gemidos), flexão do membro afetado, parada na locomoção e decúbito, taquicardia e midríase. Vinte minutos após a inoculação, os animais apresentaram “edema” e sangramentos espontâneos no membro, assim como, nos locais utilizados para medir o tempo de sangramento. Uma hora após a inoculação, os tempos de ativação de protrombina (TAP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) estavam prolongados (mais de um minuto), havia grande redução do fibrinogênio plasmático, sem alterações na contagem de plaquetas, porém a função plaquetária estava alterada. As principais alterações histopatológicas foram intensa hemorragia e necrose muscular no local da inoculação caracterizada por eosinofilia citoplasmática, picnose nuclear e abundantes histiócitos com hemossiderina. Foram observados também gânglios regionais hemorrágicos.

As lesões renais variaram de congestão a degeneração hidrópica cortical (PÉREZ et al., 1997).

#### **2.5.4 Bovinos**

O diagnóstico não é fácil, porque, geralmente, o ataque da cobra não é visto. Devem ser considerados os sinais clínicos, como transtornos gerais dos animais e, principalmente, a tumefação “edematosa” geralmente na cabeça ou em um dos membros, marcas de dente nestas áreas, assim como presença de hemorragias nasais, orais e retais (MÉNDEZ, 2001). No Brasil, só há descrição de dois casos fatais em bovinos, por serpentes do gênero *Bothrops*, evidenciados por Grunert (1967) e Grunert, E., Grunert, D. (1969) e Menezes (1995/96). Foram realizados muitos experimentos com o veneno das serpentes do gênero *Bothrops* em bovinos, porém sem descrição detalhada do quadro clínico-patológico (ARAÚJO; E BELLUOMINI, 1960/62; BELLUOMINI, 1983).

##### **2.5.4.1 Envenenamento natural**

Em sete casos naturais de envenenamento botrópico, diagnosticado na clínica de bovinos da escola de Medicina Veterinária da Universidade Federal da Bahia, nos anos de 1985-1995, a sintomatologia caracterizava-se por apatia, súbito “edema” no local, dor, aumento de volume dos linfonodos regionais, hipertermia, anorexia, taquicardia, polipnéia mista, claudicação, além de necrose no local da picada, diminuição da coagulabilidade sangüínea e aborto. Apenas um único animal morreu, no mesmo dia (bezerra com idade de um dia). Os achados de necropsia foram, acentuado “edema” e grande área de necrose no local da ferida (região perineal e vulva), da qual fluía líquido com secreção sero-sanguinolenta, hemorragias retal e vaginal, petéquias nos linfonodos superficiais, no epicárdio, na mucosa intestinal, na mucosa da bexiga, congestão dos pulmões e “incoagulabilidade” do sangue. Não há descrição das alterações laboratoriais e histológicas (MENEZES, 1995/96).

No período de 1964 a 1966, deram entrada no Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade do Rio Grande do Sul, quatro vacas com manifestações características de envenenamento botrópico. O principal sintoma foi um considerável aumento de volume, de consistência macia, no local da picada. Se a picada era na cabeça, havia dispnéia e inquietação, se nos membros, verificavam-se andar claudicante. Em casos graves havia hemorragias pela boca e pelas narinas, as fezes eram aquosas e hemorrágicas e as mucosas anêmicas. Alterações necróticas foram observadas no local da picada, a partir do 2º e 3º dias. Até o 3º dia, a tumefação aumentava pouco a pouco, depois começava a diminuir devagar a partir do 5º dia. O estado geral estava muito alterado; evidenciavam-se andar cambaleante, inapetência, apatia e gemidos, aumento das freqüências cardíaca e respiratória, as conjuntivas e as mucosas estavam congestionadas. Os animais não se alimentavam normalmente antes de 2-3 semanas. Só uma vaca recebeu, por via endovenosa, soro anti-ofídico, 6 horas após o acidente, porém teve o mesmo quadro clínico que os outros animais, que não receberam o soro anti-ofídico. Apenas uma dessas vacas gravemente afetada, morreu, com hemorragias pelas narinas, boca e reto, 12 horas após a entrada, apesar de tratamento intensivo. À necropsia deste animal observaram-se “edema” e hemorragias dos tecidos subcutâneos no local da picada, graves hemorragias nas cavidades corporais e no trato digestivo. No coração e nas mucosas da cavidade bucal, estômago, intestino e dos órgãos urinários e sexuais havia alterações hiperêmico-hemorrágicas. Não há descrição das alterações laboratoriais e histológicas (GRUNERT, 1967; GRUNERT, E.; GRUNERT, D., 1969).



#### 2.5.4.2 Envenenamento experimental

Novaes et al. (1986) realizaram um experimento com 42 bovinos para verificar o resultado de uma droga anti-inflamatória no tratamento do “edema” produzido no envenenamento por diversas espécies de *Bothrops*. Os animais foram divididos em 6 grupos de 7 animais; cada grupo foi submetido respectivamente, ao envenenamento pelas espécies *B. jararaca*, *B. neuwiedi*, *B. moojeni*, *B. alternatus*, *B. jararacussu* e *B. atrox*. Descreveram o aspecto das lesões no local da picada (na face) ou da injeção na bochecha, via subcutânea. Em cada grupo utilizou-se 2 animais picados e 3 inoculados e tratados com 10 ml de Flunixin meglumini, via intra muscular, e 5 ml de diurético lasix. Dois animais, um picado e outro inoculado, foram mantidos como testemunhas, não recebendo a medicação. No local da inoculação do veneno, tanto nos bovinos tratados, como nos testemunhas, observou-se, algum tempo depois da picada ou da inoculação, “edema” que se difundia pela face, queixo, barbela, até o peito, além de grandes hematomas, que se formaram devido a traumatismos sofridos pelos animais no tronco de contenção. O “edema” atingia o grau máximo em 48 horas após inoculação e podia permanecer por 120 horas ou mais. Em todos os casos, o “edema” produzido por picada foi menor que o produzido por inoculação. Os “edemas” mais intensos foram provocados pelas espécies *B. alternatus*, *B. jararacussu*, *B. atrox* e *B. moojeni*. Os animais testemunhas, que receberam o veneno através de picadas induzidas, permaneceram com edema considerado grave e um óbito ocorreu no grupo da *B. alternatus*. No grupo de animais inoculados, os quais foram tratados com anti-inflamatório, o índice de sobrevivência foi de 55%, sendo que nos grupos inoculados com veneno de *B. jararacussu* e *B. moojeni* a sobrevivência foi de 100%, para *B. atrox* e *B. neuwiedi*, 66%, para *B. jararaca* e *B. alternatus* não houve sobrevivência. Os principais achados de necropsia foram extensos “edemas” sero-hemorrágicos subcutâneos, que se estendiam no local da inoculação da face, ao queixo, na barbela e em parte do tórax. À abertura da cavidade abdominal havia petéquias e sufusões subserosas no intestino grosso e rúmen. Hemorragias intestinais foram encontradas apenas em um animal, que apresentou mucosas anêmicas. Na cavidade torácica, as lesões se limitavam a petéquias no pericárdio e, por vezes, presença de líquido sero-hemorrágico na cavidade pericárdica.

Em um outro experimento, foram descritos, em dois bovinos, inoculados por via intramuscular, necrose associada a infiltrado inflamatório neutrofílico na musculatura do membro anterior inoculado, nos linfonodos cervicais superficiais do lado do músculo do membro que sofreu a inoculação, parede da vesícula biliar intensamente hemorrágica, edematosa e acentuada congestão no baço. Em um bovino foram ainda verificados no epicárdio, infiltrados inflamatórios neutrofilicos, associados à hemorragia intensa e fibrina. No miocárdio observaram-se, congestão, hemorragia e infiltrado neutrofílico perivascular (OLIVEIRA et al., 2004a). Em cinco vacas inoculadas (via não-especificada) com o mesmo veneno, constataram-se alterações do perfil sanguíneo caracterizados por leucocitose e anemia normocítica normocrômica (OLIVEIRA et al., 2004b).

Através de experimentos realizados em 35 bovinos, por inoculação intramuscular (bordo posterior da coxa) e subcutânea (bochecha) para averiguar quais as serpentes que, eventualmente, poderiam produzir acidentes fatais nessa espécie, constatou-se que os venenos botrópicos, independente da via de inoculação, doses usadas e do local da inoculação, produziram acentuado “edema” em todos os bovinos (Tabela 4). Com relação a *B. alternatus*, as mortes ocorreram em um período de até 24 horas, para ambas as vias de inoculação. A necrose foi observada apenas através da inoculação por via intramuscular, com exceção do veneno da *B. cotiara*. Por via subcutânea, os venenos botrópicos não produziram necrose, provavelmente, devido à difusão do veneno por extensa área (ARAUJO; ROSENFELD; BELLUOMINI, 1963).

**Tabela 4.** Envenenamento por *B. alternatus* em bovinos no Brasil e em outros países. Revisão de literatura (continua).

Referência /país	Características do estudo	Delineamento	Quadro clínico	Achados de necropsia e histopatológicos
BERROCAL; GUTIERREZ; ESTRADA, 1998 Costa Rica. (N)	Acompanhamento do quadro clínico-patológico de uma novilha da raça Brahman de 3,6 anos envenenada, provavelmente, pela serpente <i>B. asper</i> .	Este caso ocorreu em Orotina (província Alajuela, Costa Rica). No animal acometido, foi administrado 80 ml de soro antiofídico via intramuscular (IM) e duas horas depois mais 30 ml (IM) e 10 ml intra venosa, porém 20 minutos mais tarde ela veio a óbito.	Foram observadas severas hemorragias e “edema” na região distal do tarso.	---
GRUNERT,1967; GRUNERT, E.; GRUNERT, D. 1969 Brasil. (N)	Acompanhamento do quadro clínico-patológico de bovinos envenenados naturalmente por serpentes do gênero <i>Bothrops</i> na região sul do Brasil.	De 1964 a 1966 ingressaram num hospital de clínica veterinária da Universidade do Rio Grande do Sul, 4 vacas mordidas por serpentes do gênero <i>Bothrops</i> . Somente em um animal foi identificada a serpente, <i>B. jararaca</i> .	Os principais sintomas foram aumento de volume de consistência macia no local da picada, andar cambaleante, inapetência, apatia e gemidos, aumentos da frequência cardíaca e respiratória; conjuntivas e mucosas congestas. Se a picada era na cabeça havia dispnéia e inquietação. Se nos membros, verificava-se andar claudicante. Em casos graves havia hemorragias pela boca e pelas narinas, as fezes eram aquosas e hemorrágicas e as mucosas anêmicas.	Dos 4 animais, apenas um veio a óbito. As principais alterações macroscópicas caracterizaram-se por edema e hemorragia do tecido subcutâneo no local da picada e graves hemorragias nas cavidades corporais e no trato digestivo. No coração e na mucosa da cavidade bucal, estômago, intestino e dos órgãos urinários e sexuais havia alterações hiperêmico-hemorrágicas.
MENDEZ; RIET-CORREA, 1995 Brasil (N)	Acompanhamento do quadro clínico-patológico de ovinos envenenados naturalmente por serpentes do gênero <i>Bothrops</i> ; em um dos casos a cobra foi morta e identificada como <i>B. newiedi</i> .	Estes casos ocorreram no Município de Arroio Grande, Rio Grande do Sul, com um total de 135 ovelhas, (11 morreram) e de 5 cabras, (1 morreu).	No período de setembro de 1988 a janeiro de 1989 foram observados severo “edema” na cabeça, pescoço e às vezes na região peitoral. Quando nos membros, o “edema” se estendia até o abdômen ou tórax.	---

**Tabela 4.** Continuação.

MENEZES, 1995 /96 Brasil (N)	Acompanhamento do quadro clínico-patológico de 7 bovinos envenenados naturalmente por serpentes do gênero <i>Bothrops</i> , no estado da Bahia.	No período de 1995/96 ingressaram na clínica de bovinos na escola de medicina veterinária da universidade federal da Bahia, 7 bovinos envenenados naturalmente por serpentes do gênero <i>Bothrops</i> . Faixa etária variava de 1 dia a 10 anos. Os bovinos adultos pesavam acima de 300 kg e os jovens abaixo de 120 kg (criados extensivamente).	Foram verificados apatia, súbito edema no local da picada, aumento de volume dos linfonodos regionais, hipertermia, anorexia, taquicardia, polipnéia mista, claudicação, além de necrose no local da picada e diminuição da coagulabilidade sanguínea.	Dos 7 animais, apenas um veio a óbito (bezerra com idade de um dia). Os principais achados de necropsia foram acentuado edema e grande área de necrose no local da ferida (região perineal e vulva), da qual fluía líquido sero-sanguinolento, hemorragias retal e vaginal, petéquias nos linfonodos superficiais, no epicárdio, na mucosa intestinal, na mucosa da bexiga, congestão dos pulmões e incoagulabilidade do sangue.
ARAÚJO; ROSENFELD; BELLUOMIN I, 1963. Brasil (E)	Caracterização das doses mortais de venenos ofídicos para bovinos. Concluíram que para bovinos adultos com peso médio de 400 kg, as serpentes que eventualmente causam acidentes fatais são <i>Crotalus durissus terrificus</i> , <i>B. cotiara</i> e <i>B. alternatus</i> .	Inoculação em 48 bovinos, machos e fêmeas de 14 meses a 3 anos de idade, pesando de 125 a 288 kg, divididos em grupos e inoculados com venenos de várias serpentes, dentre elas o veneno da <i>B. alternatus</i> diluídos em solução de 1 ml de NaCl a 0,85% nas doses de 0,10, 0,25, 0,45 mg/kg de p.v. pelas vias subcutâneas e intramuscular e <i>B. cotiara</i> nas doses de 0,10 a 0,25 mg/kg pelas vias subcutânea e intramuscular.	O “edema” era o principal achado clínico, independente da via.	Os venenos botrópicos, dentre eles o da <i>B. alternatus</i> , acarretaram necrose apenas quando injetados, pela via intramuscular.
OLIVEIRA, et al 2004 a Brasil (E)	Os autores relatam achados histopatológicos em bovinos experimentalmente envenenados com veneno da <i>Bothrops alternatus</i> .	Dois bovinos machos mestiços (Holandês/Zebu), com peso médio de 250kg e idade de 15 meses foram inoculados com 0,15mg/kg de peso corporal do veneno da <i>B. alternatus</i> diluído em solução salina, pela via intramuscular superficial, na face cranial do membro anterior direito.	---	Verificaram necrose intensa e difusa, associada a infiltrado inflamatório neutrofílico na musculatura do membro anterior inoculado. Nos LN cervicais superficiais, do lado do membro que sofreu a inoculação, havia hiperplasia reacional dos folículos linfóides. A parede da vesícula biliar estava intensamente hemorrágica e edematosa.

*B. alternatus* = *Bothrops alternatus*, mg/Kg = miligramas por Quilograma, P.V.= peso vivo, (LN) = linfonodo, (N) = natural, (E) = experimental, (R) = revisão.

**Tabela 4.** Continuação.

NOVAES et al., 1986. Brasil (E)	Acompanhamento do quadro clínico-patológico de bovinos envenenados por diversas espécies de serpentes do gênero <i>Bothrops</i> . Tratamento do edema com antiinflamatório	Foram utilizados bovinos mestiços nelore e bovinos da raça Canchim, pesando entre 170 e 446 kg em um total de 42 animais, divididos em seis grupos de sete animais. Utilizando-se inoculações do veneno e indução de picadas na face dos animais, de várias serpentes do gênero <i>Bothrops</i> , dentre elas <i>B. alternatus</i> , cuja dose foi de 0,175 mg/kg em todos os animais.	Os autores relataram que tanto nos bovinos tratados como nos testemunhas, se formou, momentos depois da picada ou da inoculação do veneno, um “edema” que se difundia pela face, queixo, barbela até o peito. Este edema atingia o grau máximo, em média, as 48 horas pós inoculação, podendo perdurar por 120 horas ou mais.	Observaram que os traumatismos sofridos pelos animais no tronco de contenção deram origem a grandes hematomas. À necropsia, verificou-se extenso “edema” sero-hemorrágico subcutâneo, que se estendia do local da inoculação na face, ao queixo, barbela e parte do tórax. À abertura da cavidade abdominal havia petéquias e sufusões subserosas no intestino grosso e rúmen. Hemorragias intestinais foram encontradas apenas em um animal, que apresentou as mucosas anêmicas. Na cavidade torácica, as lesões se limitavam a petéquias no coração e pericárdio.
TOKARNIA; PEIXOTO, 2006. Brasil (R)	Os autores investigaram através da literatura consultada, a real importância do envenenamento ofídico em bovinos como fator determinante de mortalidade.	Revisão de literatura	---	---

*B. alternatus* = *Bothrops alternatus*, mg/Kg = miligramas por Quilograma, P.V.= peso vivo, (LN) = linfonodo, (N) = natural, (E) = experimental, (R) = revisão.

## 2.6 Diagnóstico Diferencial do Envenenamento Botrópico em Bovinos

Em bovinos, normalmente, as observações dos sintomas de envenenamento são realizadas tardiamente em virtude do sistema de criação extensivo, o que dificulta o diagnóstico diferencial e leva a interpretações contraditórias a respeito da etiologia do problema (GRUNERT, E.; GRUNERT, D., 1969).

Dessa forma, é possível que casos de *carbúnculo sintomático* ou *trauma* tenham sido diagnosticados como acidente botrópico, principalmente, devido ao aumento do volume da massa muscular e/ou tecido celular subcutâneo de bovinos (TOKARNIA; PEIXOTO, 2006). Há ainda a tendência de se associar às alterações pós-mortais ao carbúnculo hemático, enfermidade rara em nosso meio (LANGENEGGER, 1994), que cursa com eliminação de sangue total (e não apenas de líquido tingido de hemoglobina), pelos orifícios naturais, imediatamente após a morte. Outra causa de morte de bovinos no campo muito importante, porém esquecida ou não conhecida pelos vaqueiros e fazendeiros, são as intoxicações por plantas (TOKARNIA; PEIXOTO, 2006), freqüentemente interpretadas como acidente ofídico. É preciso estar atento ainda para o diagnóstico diferencial com a intoxicação por algumas plantas como *Pteridium aquilinum* (samambaia-do-campo), que causa quadro de diátese hemorrágica (DH), com a intoxicação por derivado cumarínico (rodenticida anticoagulante) e nos casos de traumas.

**Tabela 5.** Enfermidades com quadro clínico semelhante ao do envenenamento botrópico (continua).

Enfermidade Agente etiológico	Epidemiologia	Achados clínicos	Achados de necropsia	Microscopia e diagnóstico laboratorial
<b>Envenenamento por serpente</b> <i>Bothrops alternatus</i> (urutu-cruzeiro)	Ocorre com maior frequência em terras mais elevadas e secas, vivendo nos campos e outras áreas abertas e pedregosas desde o sul de Goiás, Minas Gerais, Mato Grosso do Sul até o extremo sul do Brasil.	Hematoma no local da inoculação, tempo de sangramento e tempo de preenchimento capilar (TPC) aumentados, mucosas hipocoradas, diminuição da resposta aos estímulos externos e fase final do envenenamento com aumento da frequência cardíaca e respiração abdominal. A evolução varia entre poucas horas a 66 horas e 12 minutos.	Extenso hematoma e áreas de hemorragia na superfície e no interior dos músculos e no subcutâneo, do local de inoculação, em alguns casos se estendendo até a extremidade do membro; também pode ocorrer petéquias na mucosa do rúmen e omaso, mucosa do abomaso, vesícula biliar; cólon, reto e região perirrenal envoltos por grande coágulo de sangue, presença de sangue não-coagulado no conteúdo do intestino delgado, endocárdio esquerdo com extensas hemorragias.	No exame histopatológico verifica-se presença de necrose sob forma de hialinização das fibras musculares, que tomavam uma coloração vermelha intensa; No fígado as alterações regressivas constituíam de aumento da eosinofilia do citoplasma e contração nuclear, de distribuição aleatória ou mais em certas regiões; O mesmo foi evidenciado nos rins, porém em alguns poucos túbulos uriníferos. O exame laboratorial pode revelar anemia normocítica normocrômica, variando de discreta a acentuada, trombocitopenia, discreta diminuição de fibrinogênio e proteínas plasmáticas totais, hematócrito e hemoglobina diminuídos, creatinaquinase (CK) e dehidrogenase láctica (DHL) com moderados aumentos.
<b>Intoxicação por <i>Pteridium aquilinum</i>.</b> (Samambaia do campo).	É considerada uma das plantas tóxicas mais importantes, não só por ser cosmopolita e ter extensa distribuição mas também pelos diferentes tipos de intoxicação que provoca em diversas espécies animais.	Febre, anorexia, hemorragias cutâneas e nas mucosas e fezes com sangue.	Hemoperitônio, hemotórax, hemorragias nas serosas úlceras e coágulos no cólon. Presença também de petéquias na mucosa intestinal e na bexiga e hemorragias inter e intramusculares.	Trombocitopenia, anemia, neutropenia e leucopenia.

Tabela 5. Continuação.

<p><b>Intoxicação por derivado cumarínico</b></p> <p>Redenticida anticoagulante.</p>	<p>Em bovinos há poucos relatos de intoxicação por warfarina. O envenenamento pode ocorrer através da ingestão de iscas ou pelo consumo de roedores envenenados, de alimentos contaminados ou pelo uso criminoso desta substância.</p>	<p>Hemorragia nasal, prolapso retal com extensa hemorragia, coágulos na superfície da gengiva, sialorreia apatia, anorexia, diarreia aquosa e sanguinolenta e aumento no tempo de sangramento.</p>	<p>Tecido subcutâneo com equimoses e sufusões difusas. Hemorragias na serosa do rúmem, e na subserosa do abomaso. Também se observa equimoses na serosa intestinal contendo líquido sanguinolento, além de hemorragias nas fâcias musculares.</p>	<p>Aumento no tempo de sangramento (interfere na produção de trombina pelo fígado, porém sem alteração na concentração de fibrinogênio ou na função plaquetária).</p>
<p><b>Carbúnculo Hemático</b></p> <p><i>Bacillus anthracis</i></p>	<p>Ocorre globalmente e freqüentemente como surto. Os esporos sobrevivem no solo por muitos anos e a enfermidade é enzootica em certas regiões.</p>	<p>Doença hiperaguda caracterizada por febre, septicemia e morte súbita.</p>	<p>Baço muito grande e hemorragias sistêmicas.</p>	<p>---</p>
<p><b>Carbúnculo Sintomático</b></p> <p><i>Clostridium chauvoei</i> e outros clostrídios podem causar a enfermidade (<i>C. septicum</i>, <i>C. novyi oedematiens</i> e <i>C. sordelli</i>)</p>	<p>Bovinos com seis meses a dois anos de idade, que crescem rapidamente e são mantidos em um alto plano nutricional. Ocorrência sazonal em meses quentes e úmidos.</p>	<p>Claudicação e pronunciada tumefação da parte superior do membro.</p>	<p>Miosite, superfície de corte escura com odor de ranço e brilho metálico contendo líquido sanguinolento aquoso com bolhas de gás.</p>	<p>Alterações na hematologia e bioquímica sérica não são diagnósticas.</p>

Tabela elaborada a partir das seguintes publicações: BARRAVIERA, 1999; BARROS et al., 1987; BRITO, et al. 2005; FRANÇA; TOKARNIA; PEIXOTO, 2002; LEHNINGER, 1984; RADOSTITS et al. 2000; REBHUM, 2000; RIET-CORREA, 2001; TOKARNIA; DÖBEREINER; CANELLA, 1967.

## 3 MATERIAL E MÉTODOS

### 3.1 Animais

Foram utilizados 9 bovinos, machos, mestiços, clinicamente sadios, com idades de 12 a 25 meses e pesos entre 96,5 e 198 kg.

### 3.2 Local

Os experimentos foram realizados no biotério do Setor de Anatomia Patológica, Projeto Sanidade Animal, Embrapa/UFRRJ. Os animais foram mantidos em baias individuais de alvenaria de 3,0 m x 4,0 m. O processamento do material obtido das necropsias, assim como a confecção de lâminas para o exame histopatológico, foram realizados no laboratório de histopatologia da mesma instituição. A DL 50 foi preparada com o veneno de *B. alternatus*, na divisão de Zoologia Médica do Instituto Vital Brasil, Niterói, RJ.

### 3.3 Procedimento experimental

Os animais foram previamente tratados contra endo e ectoparasitos e adaptados ao local. A dieta era constituída de capim picado, feno e ração concentrada para a manutenção, sal com sulfato de cobre e água à vontade.

O veneno liofilizado da *B. alternatus*, proveniente do Instituto de Biologia do Exército do Rio de Janeiro, extraído de um espécime capturado no município de Itaboraí-RJ, foi colhido pela extração manual, dessecado a vácuo e mantido congelado a 10°C negativos, pesado em balança eletrônica de precisão e reconstituído em 1 ml de soro fisiológico no momento de sua utilização.

Dois animais deixados como controle, foram mantidos nas mesmas condições dos demais. O experimento piloto foi realizado em um animal. Este tipo de experimento é denominado de auto-direcionados, isto é, os demais experimentos serão feitos a partir dos resultados obtidos no experimento piloto.

Após este, os experimentos subseqüentes foram realizados, sucessivamente, de dois em dois animais, com o objetivo de utilizar o menor número possível destes. Os animais foram submetidos à inoculação do veneno de *B. alternatus*, pela via subcutânea (Figura 19), nas doses de 0,0625 mg/kg, 0,125 mg/kg, 0,25 mg/kg e pela via intramuscular (Figura 20) nas doses de 0,25 e 0,45mg/kg, na borda posterior da coxa direita, à altura do músculo semitendinoso, na profundidade de 6mm, no caso da inoculação subcutânea e 2 cm no da inoculação intramuscular. Os animais-controle receberam solução salina inoculada pela via subcutânea em um animal e intramuscular no outro.





**Figura 19.** Inoculação do veneno pela via subcutânea, com dispositivo para garantir a profundidade de 6 mm (Bovino 5714) (GRAÇA, 2007).



**Figura 20.** Inoculação do veneno pela via intramuscular, sem o dispositivo (Bovino 5717).

Os bovinos foram acompanhados clinicamente até o óbito ou por um período de até sete dias. A avaliação clínica foi realizada a cada duas horas, segundo o modelo de ficha de exame clínico abaixo representado.

### Protocolo de Exame Clínico

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Hora: \_\_\_\_\_

Identificação do animal: \_\_\_\_\_

Tempo de evolução: \_\_\_\_\_ Início curso: \_\_\_\_\_

Exame físico geral: \_\_\_\_\_

Score Corporal:	1	2	3	4	5
Atitude: Hiperativo		ativo		apático	letárgico semicomatoso
Apetite: Aumentado		normal		diminuído	ausente
Sede: Aumentado		normal		diminuída	ausente

Outro: \_\_\_\_\_

Temperatura: \_\_\_\_\_

#### **Hidratação:**

TPC: \_\_\_\_\_ Segundos: \_\_\_\_\_ Turgor: \_\_\_\_\_

Cutâneo: \_\_\_\_\_ Segundos: \_\_\_\_\_

Enoftalmia: ( ) Sim ( ) Não

Exame dos sistemas

#### **Cardiocirculatório:**

FC/ mim: Localização choque lateral do coração: Esp. Intercostal

Ausulta: \_\_\_\_\_

Pulso: ( ) fraco ( ) normal ( ) aumentado ( ) outros \_\_\_\_\_

Edemas: Localização? \_\_\_\_\_

#### **Respiratório:**

Secreção: serosa mucosa purulenta hemorrágica normal

Narinas secas e descamadas

FR/min.: \_\_\_\_\_

Tipo de dispnéia: inspiratória expiratória mista

Sons anormais: \_\_\_\_\_

#### **Digestivo:**

Contorno abdominal: \_\_\_\_\_

Fossa para-lombar esquerda: normal distendida profunda

Fossa para-lombar direita: normal distendida profunda

Tensão abdominal: normal aumentada diminuída

Movimentos ruminais/min: \_\_\_\_\_ Movimentos peristálticos/min: \_\_\_\_\_

Fezes: Normais escassas pastosas diarréicas com muco digeridas melena hematoquezia

Percussão Lado esquerdo: \_\_\_\_\_

Percussão Lado Direito: \_\_\_\_\_

#### **Tegumentar:**

Pele: Escoriações Ulcerações Contusões Edema Necrose

Local: \_\_\_\_\_

#### **Urinário:**

Horário das micções: \_\_\_\_\_ h \_\_\_\_\_ h \_\_\_\_\_ h

Micção: Ausente oligúria disúria poliúria

Urina: Normal amarelada amarronzada vermelha

#### **Linfático:**

Linfonodos :  
Submandibulares: \_\_\_\_\_  
Pré escapulares: \_\_\_\_\_  
Pré crurais: \_\_\_\_\_  
Retromamários: \_\_\_\_\_  
Outros: \_\_\_\_\_

**Locomotor:**

### **3.4 Acompanhamento Laboratorial (Patologia Clínica)**

Foram realizadas coletas de sangue e urina de cada animal. As amostras de sangue destinadas à bioquímica sérica foram coletadas em frascos que permitiram a formação e retração do coágulo, com exceção daquelas destinadas ao coagulograma e dosagem de glicose, as quais foram colocadas em frascos com citrato de sódio e fluoreto de sódio, respectivamente. Já as amostras destinadas à realização de hemograma foram colocadas em frascos com ácido etilenodiaminotetra-acético (EDTA) a 10%. Todas as amostras foram coletadas nos 0, 2, 6, 12, 24 e 48 horas após a inoculação; no animal que sobreviveu uma última colheita foi realizada 120 horas após a inoculação. As amostras de urina foram obtidas por estimulação prepucial, colhidas e acondicionadas em frascos coletores estéreis. Imediatamente após esse procedimento, as amostras foram colocadas sob refrigeração e enviadas para o laboratório de patologia-clínica (Lacani) no Rio de Janeiro, as quais foram processadas num tempo médio de 6 horas após a coleta, para realização das seguintes análises.

#### **3.4.1. Hemograma completo**

- Série Vermelha (Hematimetria, hematócrito, hemoglobina, CHGM, HGM, VGM)
- Série Branca (Leucometria total e leucometria específica)
- Contagem de plaquetas (Frasco vacutainer siliconizado com EDTA)
- Contagem de reticulócitos
- Fibrinogênio
- Proteínas plasmáticas totais

Os hemogramas foram realizados utilizando-se a metodologia descrita por Jain (1986) e contador de células Melet Scholoesing, modelo MS4.

#### **3.4.2. Bioquímica**

Foram realizadas as seguintes análises:

- Glicose
- Uréia
- Creatinina
- Proteínas séricas totais
- ASAT (aspartato aminotransferase)
- ALAT (alamina aminotransferase)
- Gama GT
- Creatinaquinase (CK)
- Dehidrogenase láctica (DHL)

Para realização destes exames foram utilizados kits comerciais (Bioclín, Laborlab, Katal) e as leituras foram realizadas em espectrofotômetro (Bioplus, modelo Bio 2000).

### **3.4.3. Coagulograma**

Foram realizadas as seguintes análises:

- Tempo de ativação da protrombina (TAP)
- Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA)
- Tempo de sangramento

O TAP, TTPA foram realizados utilizando-se kits comerciais (Wiener Lab®), com determinação manual e o tempo de sangramento através da metodologia descrita por Garcia-Navarro e Pachaly (1994).

### **3.4.4 Urinálise (elementos anormais e sedimentoscopia)**

Para a realização deste exame foi utilizada a metodologia descrita por Garcia-Navarro (1996).

### **3.5 Necropsias**

As necropsias foram realizadas logo após a morte dos animais. De imediato foram colhidos, encéfalo, medula, hipófise, globo ocular, fragmentos de coração, pulmões, fígado, vesícula biliar, rins, baço, rúmen, retículo, omaso, abomaso, intestinos, bexiga, parótida, tireóide, adrenal, pâncreas, junção costochondral, testículos, músculo masseter, língua, diafragma, intercostal, cervical, bíceps, psoas, longíssimo dorsal, semitendinoso e semimembranoso do membro inoculado e contra-laterais, tecido celular subcutâneo com pele do local da inoculação e contra-lateral e colocados em formol a 15%. As amostras foram fixadas imediatamente, com exceção dos fragmentos de músculos, os quais eram previamente expostos ao ambiente por duas horas. O formol foi trocado oito horas após a primeira fixação e novamente após vinte e quatro horas.

### **3.6 Histopatologia**

Os fragmentos foram processados rotineiramente para histopatologia, isto é, após a fixação em formalina, os fragmentos foram desidratados em álcool absoluto tratados com xilol e depois embebidos e incluídos em parafina, cortados de 3-5 micrômetros e corados pela hematoxilina-eosina (H.E.).

## **4 RESULTADOS**

Os principais dados sobre o delineamento experimental e desfecho encontram-se na Tabela 6.

### **4.1 Dose Letal e Evolução Clínica**

Dos sete bovinos que receberam doses potencialmente letais, seis vieram a óbito (doses de 0,125, 0,25 e 0,45 mg/kg). O período de evolução variou de 7 horas e 18 minutos a 66 horas e 12 minutos. Um animal recuperou-se após 92 horas (0,0625 mg/kg).

### **4.2 Aspectos Clínicos**

#### **4.2.1 Início dos sintomas**

Os bovinos que receberam doses letais do veneno de (0,125 e 0,25 mg/kg de peso), por via subcutânea, apresentaram os primeiros sintomas entre 25 minutos e uma hora e 16 minutos após a inoculação. O bovino que recebeu a menor dose (0,0625 mg/kg) por via subcutânea, não veio a óbito, porém apresentou os primeiros sintomas a partir de 5 horas e 30 minutos após inoculação. Nos dois animais que receberam o veneno via intramuscular, os primeiros sintomas foram observados entre 35 e 55 minutos após a inoculação.

**Tabela 6.** Envenenamento por *B. alternatus* em bovinos. Principais dados sobre o delineamento experimental.

Bovino	Sexo	Peso	Dose	Dose total administrada	Vias de inoculação	Data e hora de inoculação	Início dos sintomas após a inoculação	Evolução	Desfecho
5711	Macho	187 kg	0,25 mg/kg	46,7 mg/1 ml	Subcutânea	06/06/2006 13:43	25 minutos	7 horas e 18 minutos	Óbito
5713	Macho	152 kg	0,25 mg/kg	38 mg/1ml	Subcutânea	12/09/2006 10:00	1 hora e 5 minutos	18 horas e 10 minutos	Óbito
5714	Macho	146 kg	0,125 mg/kg	18,25 mg/1 ml	Subcutânea	12/09/2006 11:00	1 hora e 7 minutos	66 horas 12 minutos	Óbito
5715	Macho	115 kg	0,125 mg/kg	14,37 mg/1ml	Subcutânea	05/12/06 10:20	1 hora e 16 minutos	14 horas e 10 minutos	Óbito
5716	Macho	129 kg	0,0625 mg/kg	8,0625 mg/1ml	Subcutânea	05/12/2006 11:25	5 horas e 30 minutos	92 horas	Recuperou-se
5717	Macho	138 kg	0,45 mg/kg	62,1 mg/1ml	Intramuscular	21/03/2007 10:50	35 minutos	9 horas e 40 minutos	Óbito
5718	Macho	96,5 kg	0,25 mg/kg	24,125mg/1ml	Intramuscular	21/03/2007 10:57	55 minutos	33 horas e 50 minutos	Óbito
5712	Macho	187 kg	1 ml solução fisiológica	1 ml solução fisiológica	Intramuscular	06/06/2006 13:52	---	---	Controle (Não adoeceu)
5564	Fêmea	167 kg	1 ml solução fisiológica	1 ml solução fisiológica	Subcutânea	21/03/2007 11:05	---	---	Controle (Não adoeceu)

### 4.3 Cronologia do Envenenamento

#### 4.3.1 Quadro clínico geral

Detalhes sobre o quadro clínico estão esquematizados na tabela 7.

Em todos os animais observou-se extenso hematoma em todo o membro inoculado (Figura 21), alterações no tempo de sangramento e tempo de preenchimento capilar (TPC), hematomas em diversas partes do corpo devido a traumas por contenção (Figuras 22 e 23), além de sangramentos em feridas e em locais onde havia bernes e carrapatos (estes, porém só foram encontrados nos bovinos 5714 e 5716). Os bovinos 5711, 5714, 5715, 5716 e 5718 apresentaram hematomas no local da coleta de sangue. Destes, um teve seu quadro clínico agravado (5711), pois a coleta foi na região cervical (Figura 24), à altura da jugular. Os demais demonstraram esta alteração na região da cauda, à altura da veia medial caudal (Figura 25), onde foi feita a coleta de sangue, e foi necessário garrotear o local (Figura 26) para promover a hemostasia. Na fase final do envenenamento os animais exibiram mucosas extremamente hipocoradas (Figuras 27 e 28), pouca resposta aos estímulos externos, aumento da frequência cardíaca (Figura 29) devido ao quadro de choque hipovolêmico, dispnéia mista, hipotermia, dificuldade para se levantar, decúbito esternal, dificuldade para sustentar a cabeça e decúbito lateral, com exceção do bovino 5716. Só o bovino 5714 demonstrou falta de apetite e adipsia, além de apatia e atonia ruminal na fase final do envenenamento.

Na fase inicial do envenenamento, não houve mudança significativa, nas mensurações de temperatura (Figura 30) e frequência respiratória (Figura 31), com exceção do bovino 5715 cuja temperatura oscilou entre 39,5 e 41,2 e os bovinos 5717 e 5718, cujas frequências respiratórias ficaram entre 36 e 48. Nos demais animais as alterações relativas à temperatura e frequência respiratória somente ficaram evidentes na fase final do envenenamento. Bruxismo só foi observado em dois animais (5711 e 5716). O bovino 5713 apresentou petéquias e equimoses na gengiva e sangramento nasal (epistaxe) e oral (Figura 32). Hematoquesia ocorreu em três bovinos (Figura 33) (5713, 5714 e 5716), dois desses apresentaram fezes ressequidas (5713 e 5714); houve necessidade de se fazer enema em um deles (5714). Claudicação foi observada em três animais (5711, 5717 e 5718).



**Figura 21.** Hematoma no membro em que foi inoculado o veneno (Bovino 5716).



**Figura 22.** Hematoma submandibular devido à contenção (Bovino 5716).





**Figura 23.** Hematoma no membro contra lateral à inoculação, devido à contenção (Bovino 5716).



**Figura 24.** Hematoma na região cervical anterior consequente à coleta de sangue na jugular (Bovino 5711).



**Figura 25.** Hematoma na cauda conseqüente à coleta de sangue para exame laboratorial (Bovino 5713).



**Figura 26.** Hematoma e contenção da hemorragia na cauda através de garrote (Bovino 5713).

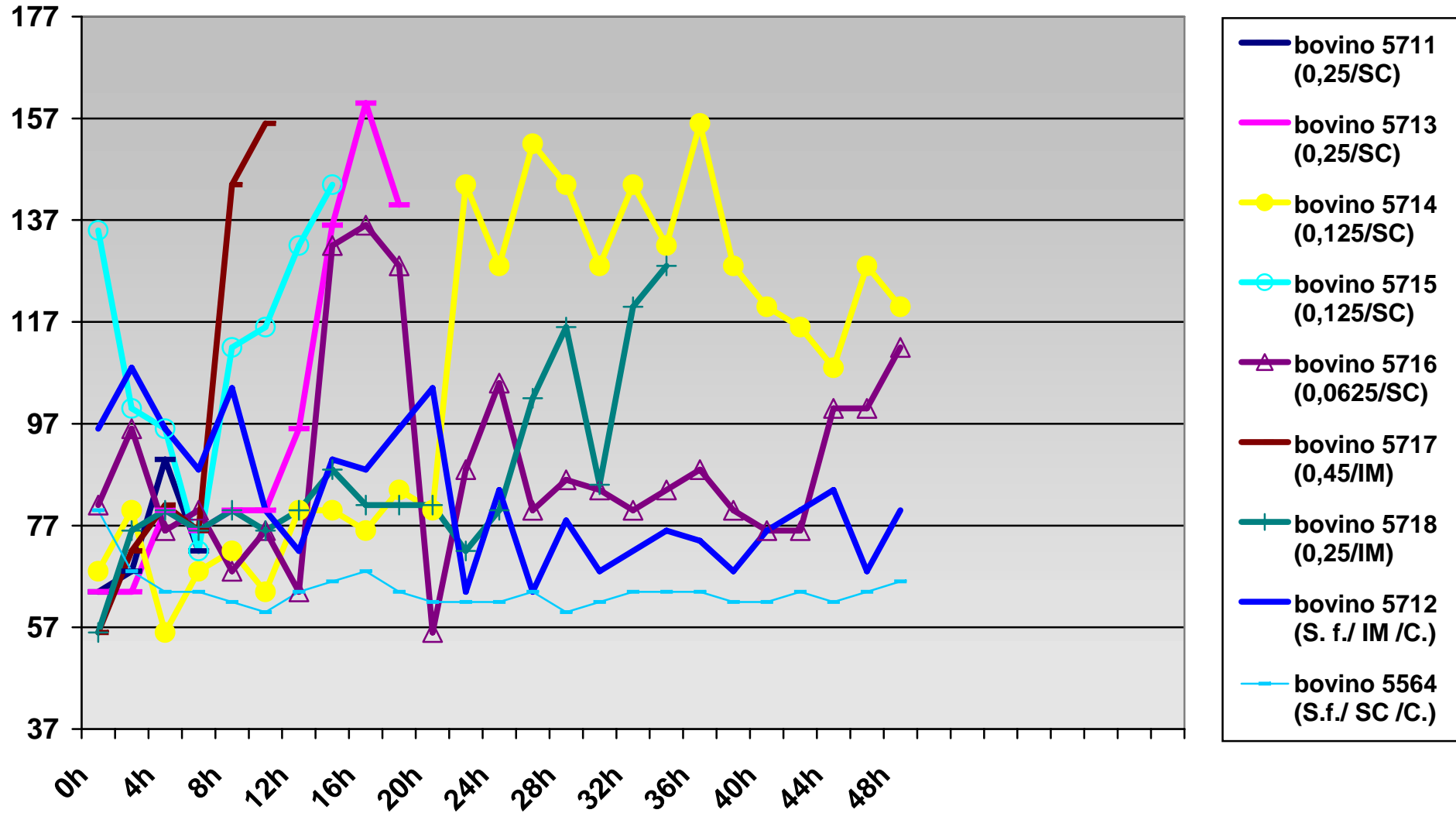


**Figura 27.** Mucosa ocular hipocorada (Bovino 5713).



**Figura 28.** Mucosa oral hipocorada e com feridas (Bovino 5716).





Subcutânea (SC), Intramuscular (IM), Solução fisiológica (Sf), Controle (C).

**Figura 29.** Variação da frequência cardíaca do tempo “zero” até 48 horas após a inoculação.

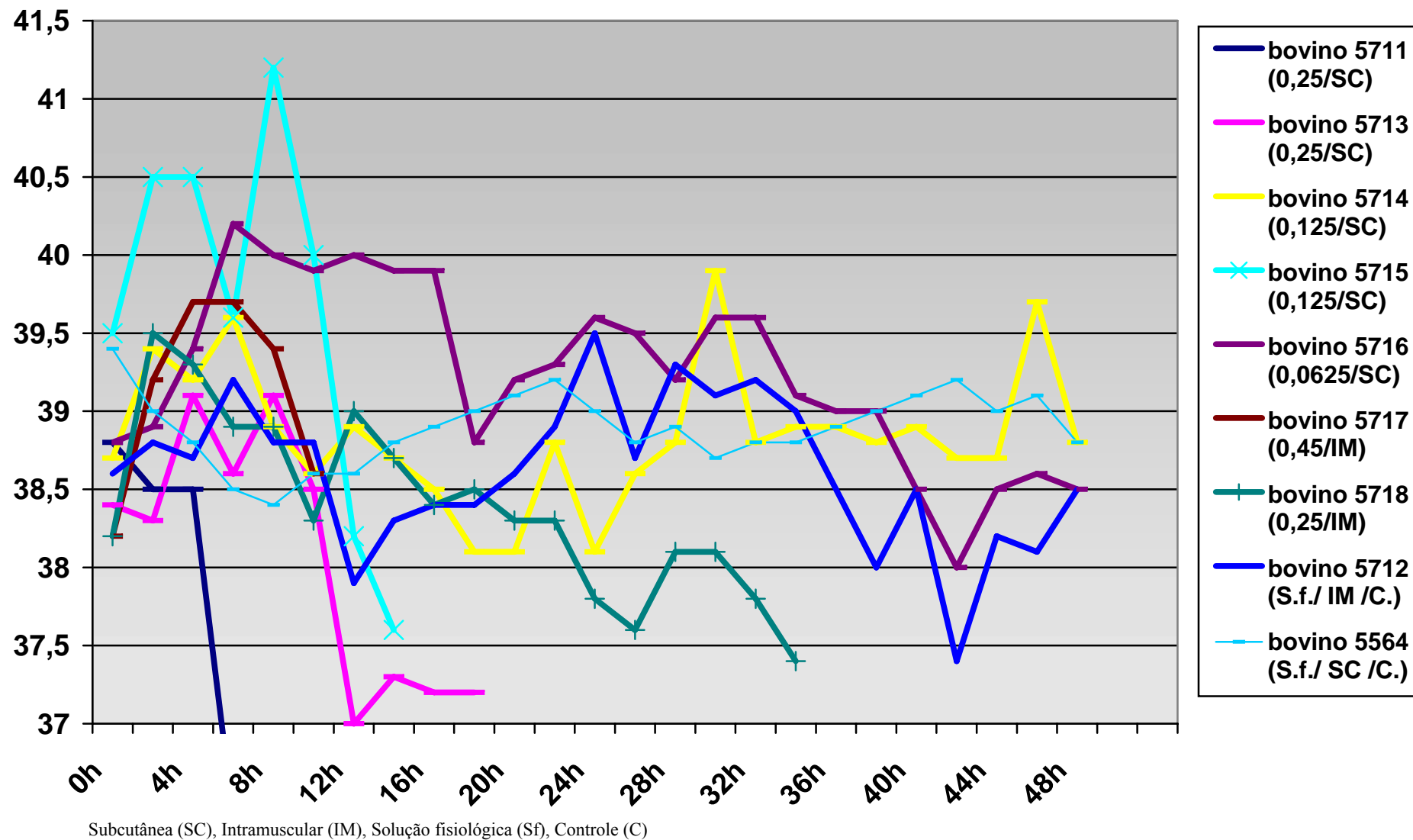
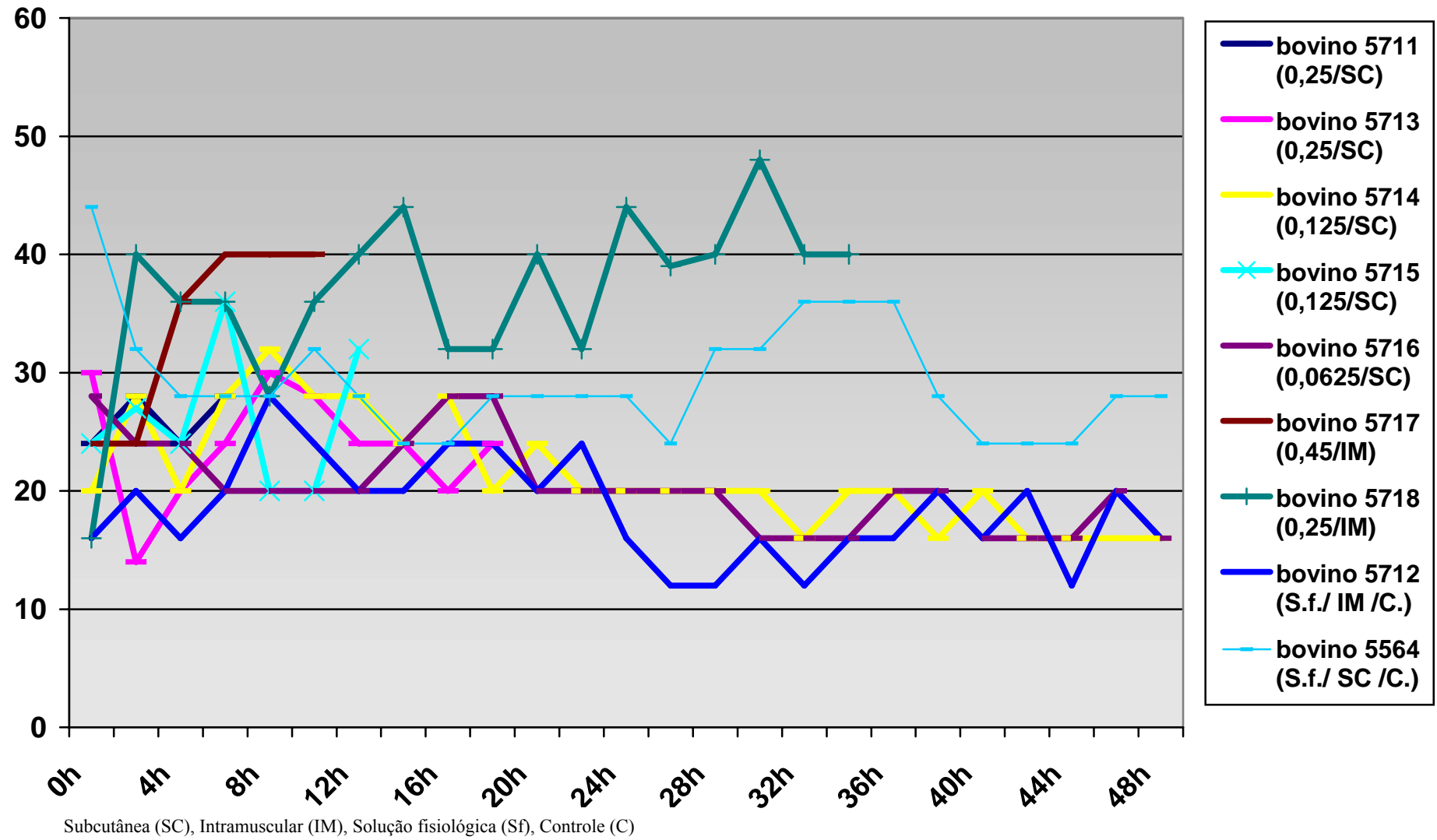


Figura 30. Variação da temperatura do tempo “zero” até 48 horas após a inoculação.



**Figura 31.** Variação da frequência respiratória do tempo “zero” até 48 horas após a inoculação.



**Figura 32.** Hemorragia oral consequente a feridas (Bovino 5713).



**Figura 33.** Fezes com sangue (hematoquesia) (Bovino 5714).

**Tabela 7.** Envenenamento por *B. alternatus* em bovinos. Aspectos clínicos gerais.

Animal	Mudança de comportamento	Apetite	Ingestão de água	Arrastar Pinças no solo	Claudicação	Hematoma subcutâneo no local da inoculação	Dificuldade em se levantar	Decúbito esternal	Dificuldade de sustentação da cabeça	Decúbito lateral
Bovino 5711	+ 25 min	+	+	-	(+) 30 min	+++ 25 min	++ 6:25 h	++ 1:10 h	+++ 6:45 h	+ 7:04 h
Bovino 5713	+ 1:05 h	+	+	-	-	+++ 1:00 h	++ 9:40 h	+++ 9:45 h	(+) 9:45 h	+ 16:25 h
Bovino 5714	+ 1:07 h	+	+	-	-	+++ 1:00 h	++ 46:25 h	++ 27:30 h	++ 58:55 h	++ 61:15 h
Bovino 5715	+ 1:16 h	+	+	-	-	+++ 1:15 h	++ 10:00 h	++ 8:00 h	(+) 8:30 h	(+) 10:40 h
Bovino 5716	+ 5:30 h	+	+	-	-	+++ 5:30 h	(+) 53:20 h	++ 12:15 h	-	-
Bovino 5717	+ 35 min	+	+	+++ 45 min	+++ 35 min	++ 35 min	+++ 1:45 h	+++ 1:20 h	++ 8:00 h	+++ 8:10 h
Bovino 5718	+ 55 min	+	+	+++ 1:00 h	+++ 55 min	++ 55 min	+++ 7:50 h	+++ 1:30 h	+++ 9:20 h	++ 12:50 h
Bovino 5712	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bovino 5564	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

+++ sintomas acentuados. ++ moderados. + leves. (+) discretos. - ausentes. + (horas após a inoculação)



## **4.4 Patologia Clínica**

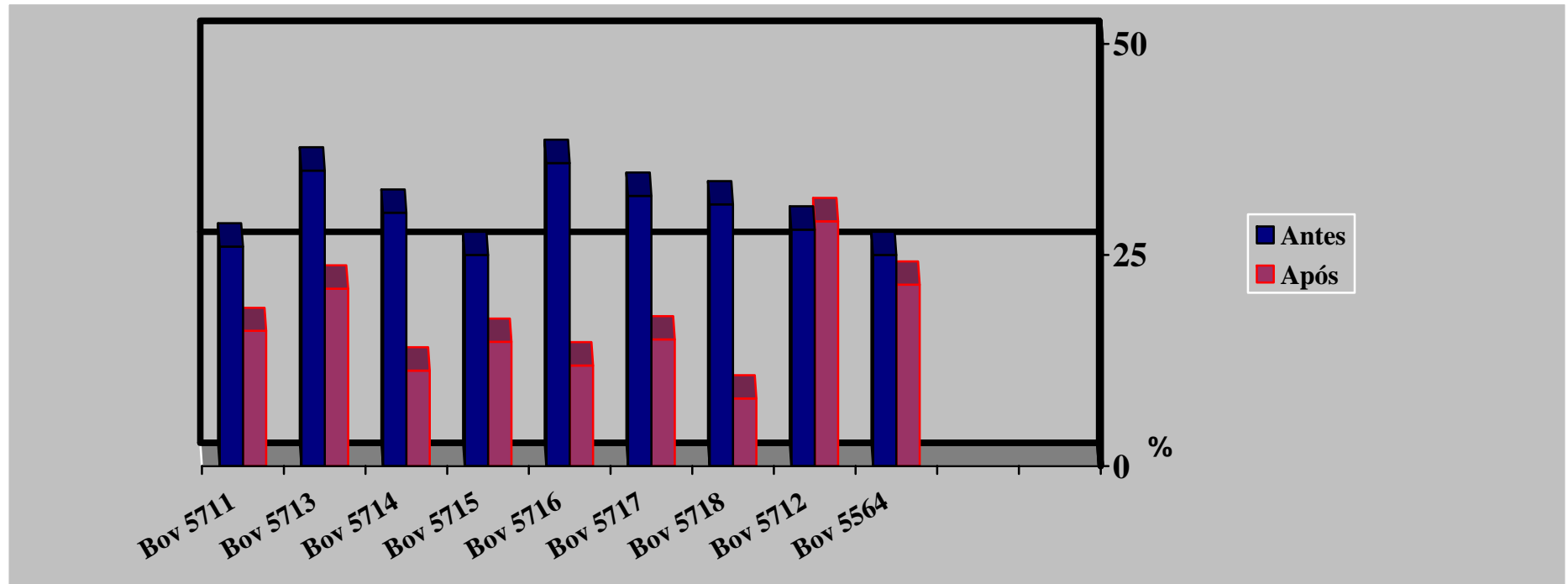
### **4.4.1 Hemograma, reticulócitos, proteínas plasmáticas, contagem de plaquetas e fibrinogênio (Anexo A).**

Na avaliação do eritrograma verificou-se anemia normocítica normocrômica que variava de discreta a acentuada, entre 12 e 24 horas após a inoculação, com exceção do bovino 5711, que apresentou esta alteração já 6 horas após a inoculação. Pôde-se observar também uma moderada diminuição no hematócrito (Figura 34) e na concentração de hemoglobina. Os reticulócitos mantiveram-se dentro dos parâmetros fisiológicos da espécie bovina. Proteínas plasmáticas e plaquetas diminuíram moderadamente (Figura 35), com exceção dos bovinos 5713 e 5716, cujos níveis plaquetários mantiveram-se dentro da normalidade. Moderada hipofibrinogenemia (Figura 36) foi observada em todos os animais. O leucograma apresentou-se com eosinopenia e desvio nuclear de neutrófilos à esquerda.

As demais informações sobre o hemograma e as demais análises, se encontram nos anexos deste trabalho.

### **4.4.2 Bioquímica sérica (Anexo B).**

Todos os animais apresentaram na mensuração dos parâmetros bioquímicos, moderado aumento dos níveis de glicose, uréia, creatinaquinase (CK) (Figura 37) e dehidrogenase láctica (DHL) (Figura 38); com exceção dos bovinos 5717 e 5718, os quais apresentaram os níveis normais de glicose e uréia. As enzimas alanina aminotransferase (ALAT) e aspartato aminotransferase (ASAT), encontraram-se discretamente aumentadas nos bovinos 5711, 5714 e 5716, porém os demais animais (bovinos 5713 e 5715) só apresentaram discreto aumento de ALAT; nos animais 5717 e 5718 os níveis de ALAT e ASAT apresentaram-se normais. Uma diminuição moderada das proteínas séricas totais foi evidenciada em todos os animais, geralmente a partir dos tempos 6 e 12, com exceção do bovino 5711, que apresentou evolução muito rápida.



**Figura 34.** Volume globular mensurado no tempo “zero” e valor máximo após a inoculação.

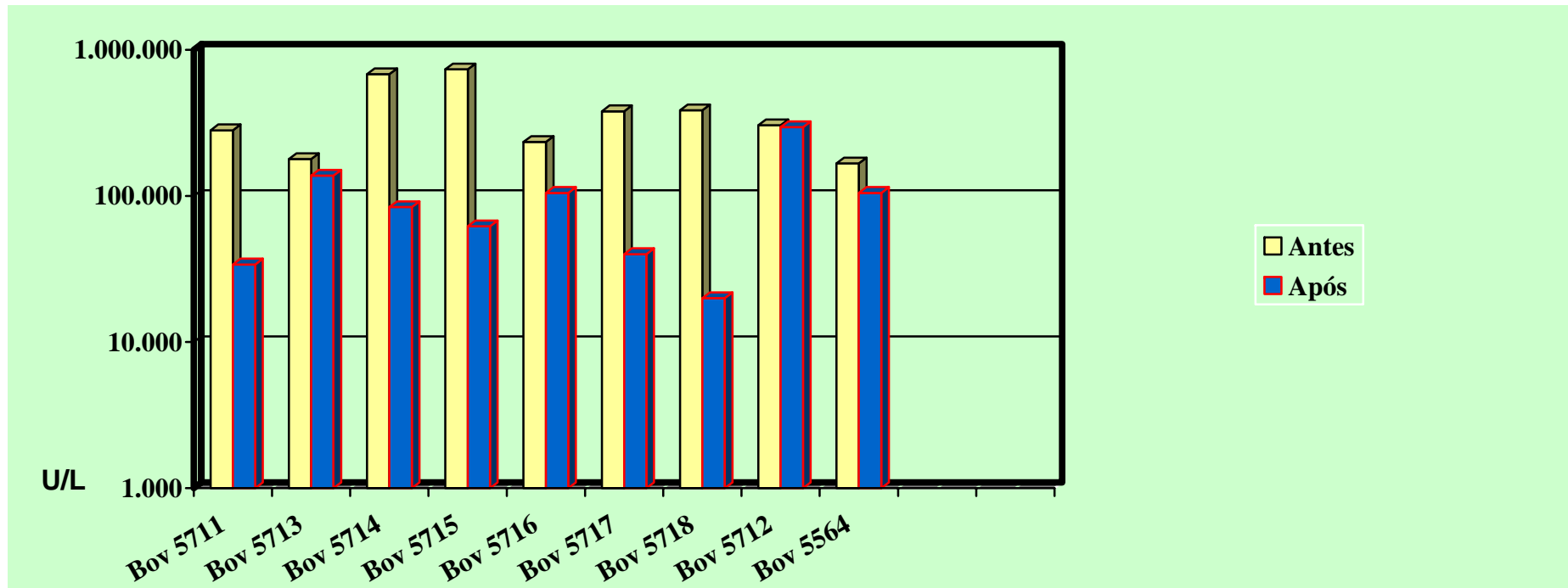
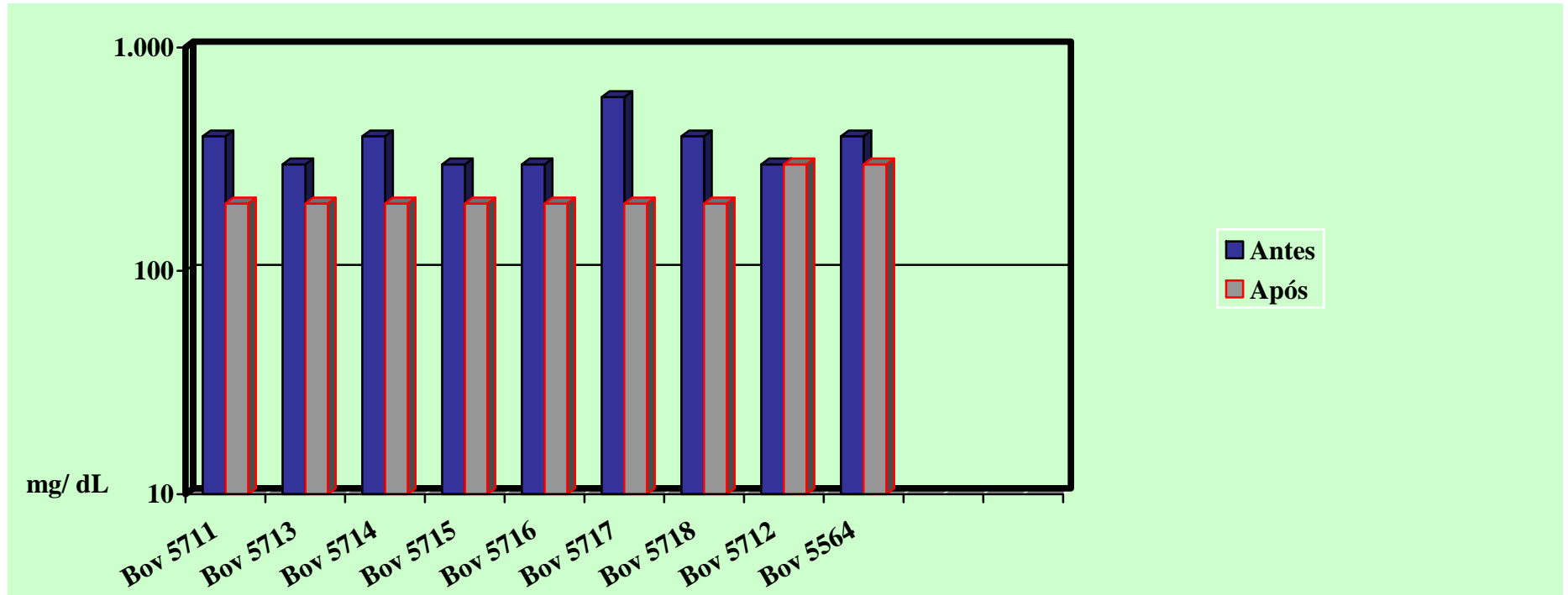


Figura 35. Níveis de plaquetas mensuradas no tempo “zero” e valor máximo após a inoculação.



**Figura 36.** Níveis séricos de fibrinogênio mensurados no tempo “zero” e valor máximo após a inoculação.

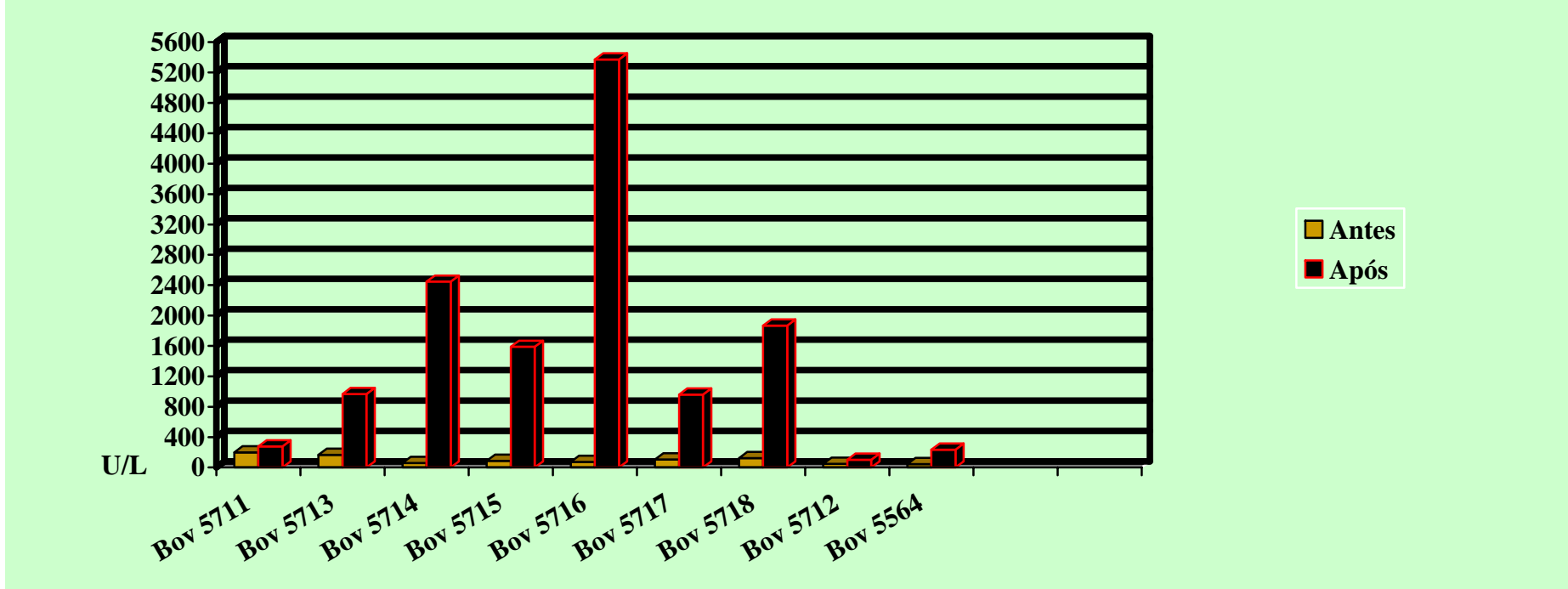
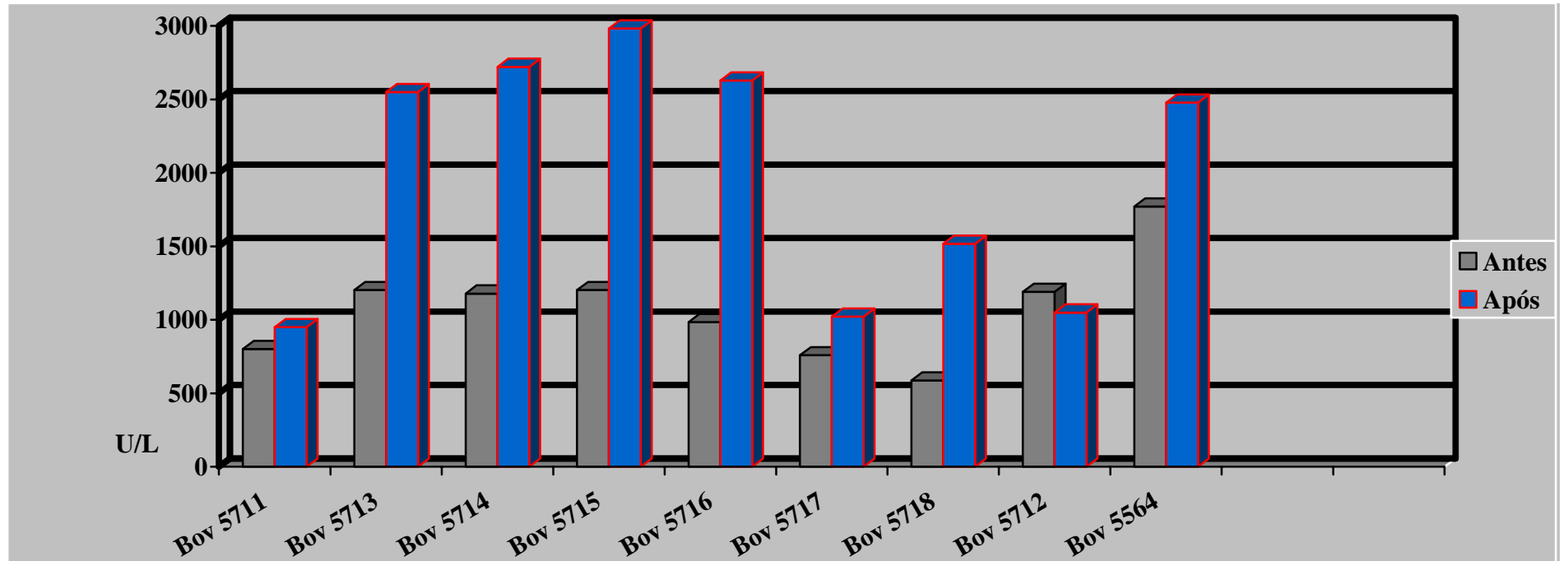


Figura 37. Níveis séricos de creatinaquinase mensurados no tempo “zero” e valor máximo após a inoculação.



**Figura 38.** Níveis séricos de desidrogenase láctica, mensurados no tempo “zero” e valor máximo após a inoculação.

#### **4.4.3 Urinálise**

Não houve alterações macroscópicas ou na análise das amostras coletadas durante o experimento.

#### **4.4.4 Avaliação da coagulação sanguínea (Anexo C).**

A avaliação da capacidade de coagulação sanguínea foi avaliada através da coleta de sangue nos tempos 0, 2, 6, 12, 24, 48 horas, após a inoculação. O tempo de sangramento (TS) (Figura 39) no tempo 0 variou de 1 minuto e 20 segundos a 2 minutos e 30 segundos, enquanto 2 horas após a inoculação, este tempo ficou entre 2 minutos e 30 segundos a 27 minutos e 5 segundos. Nos tempos 6 e 12 após a inoculação, o tempo mínimo variou de 3 minutos e o máximo a mais de 2 horas (Figura 40), no entanto, 24 horas após, ficou entre 40 minutos e 2 horas. Por fim, 48 horas após inoculação, o TS variou de 25 minutos a 35 minutos. Na análise do tempo de ativação da protrombina (TAP) (Figura 41) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) (Figura 42), as mudanças iniciaram-se a partir de 6 horas após a inoculação, em todos os animais, e variou de 10 a 20 minutos para TAP, com exceção dos animais 5717 e 5718, que apresentaram valores entre 1 e 2 minutos; e para TTPA foi de 1 minuto e 10 segundos a superior a 15 minutos.

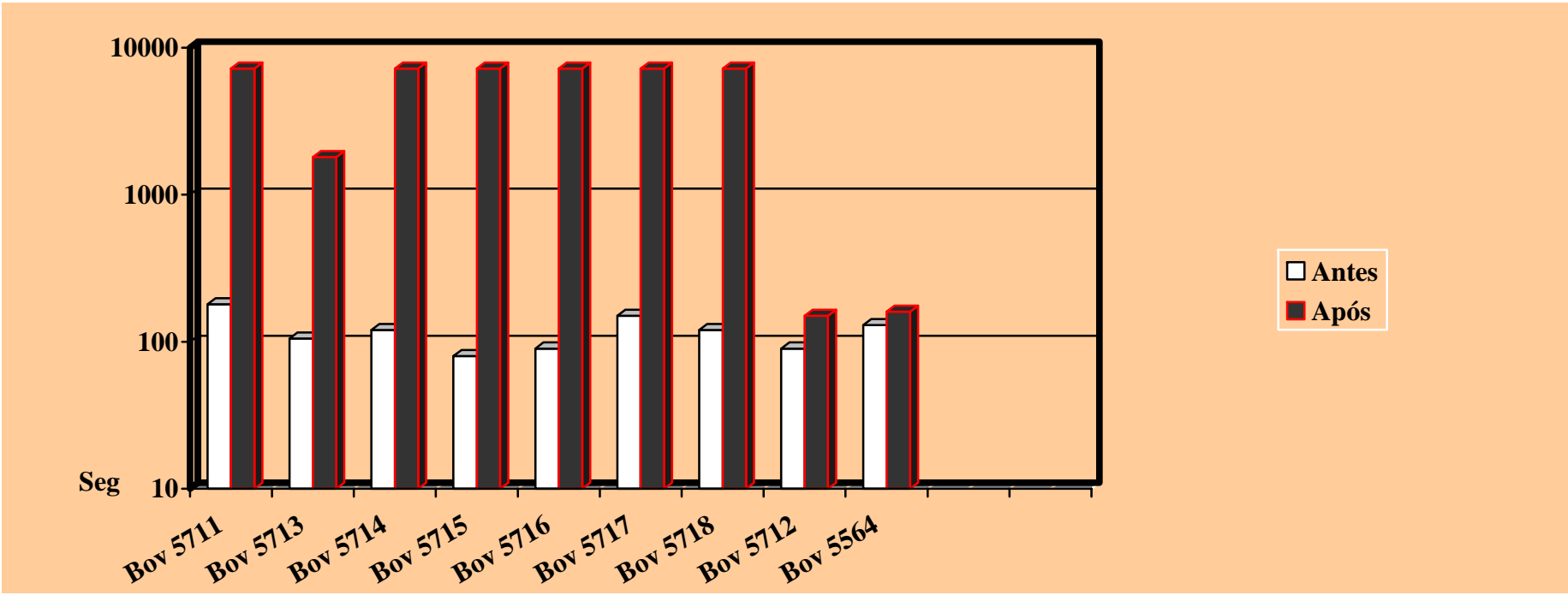
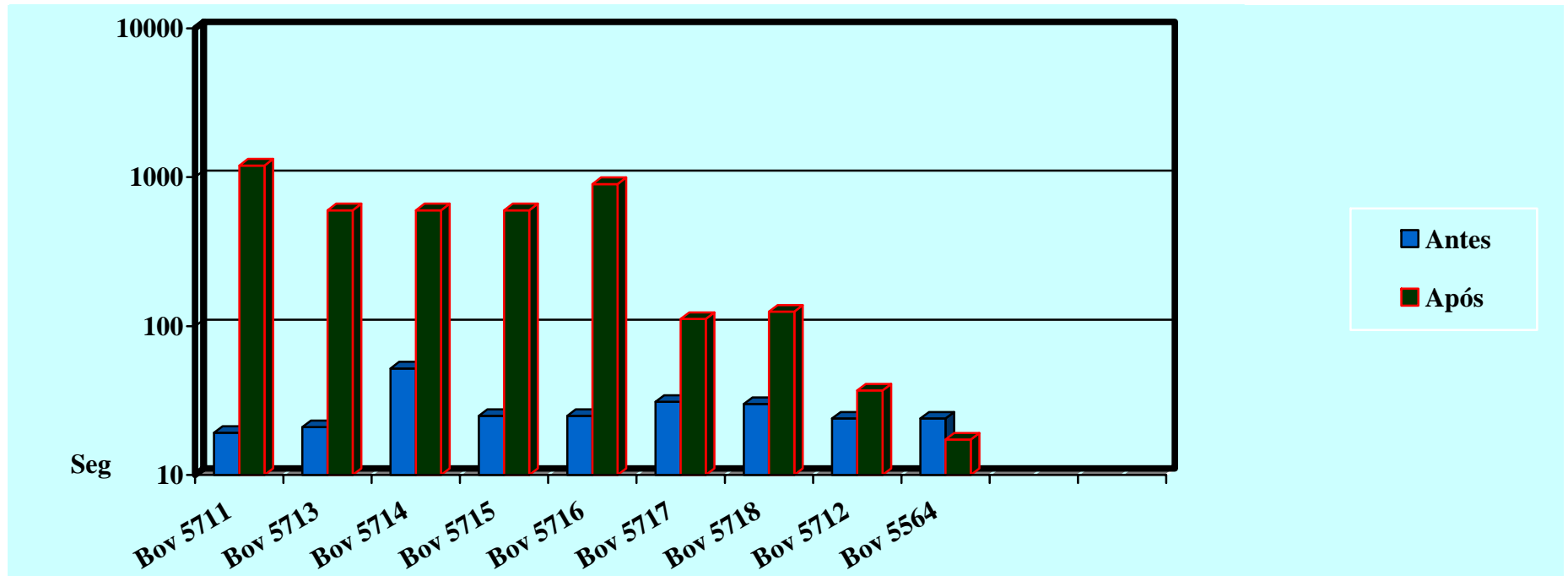


Figura 39. Tempo de sangramento observado no tempo “zero” e máximo após a inoculação.

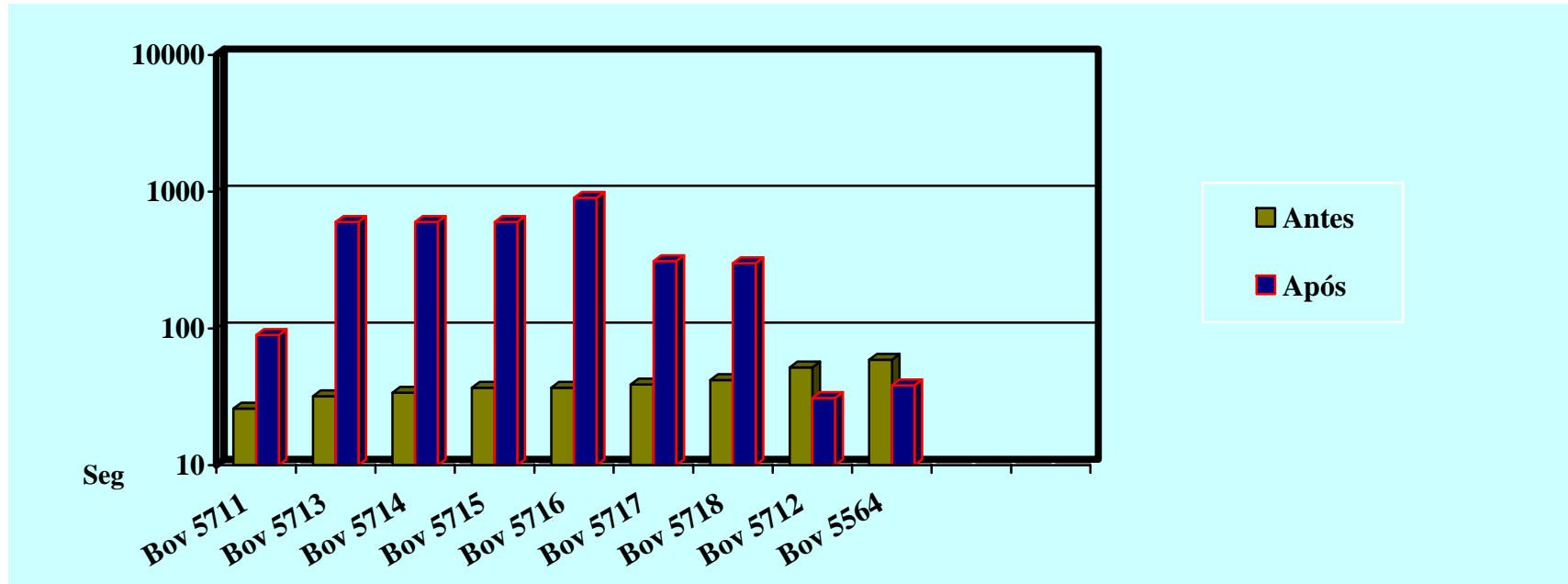




**Figura 40.** Bovino 5711, apresentando dificuldade de coagulação sangüínea.



**Figura 41.** Tempo de ativação da protrombina (TAP) mensurado no tempo “zero” e valor máximo após a inoculação.



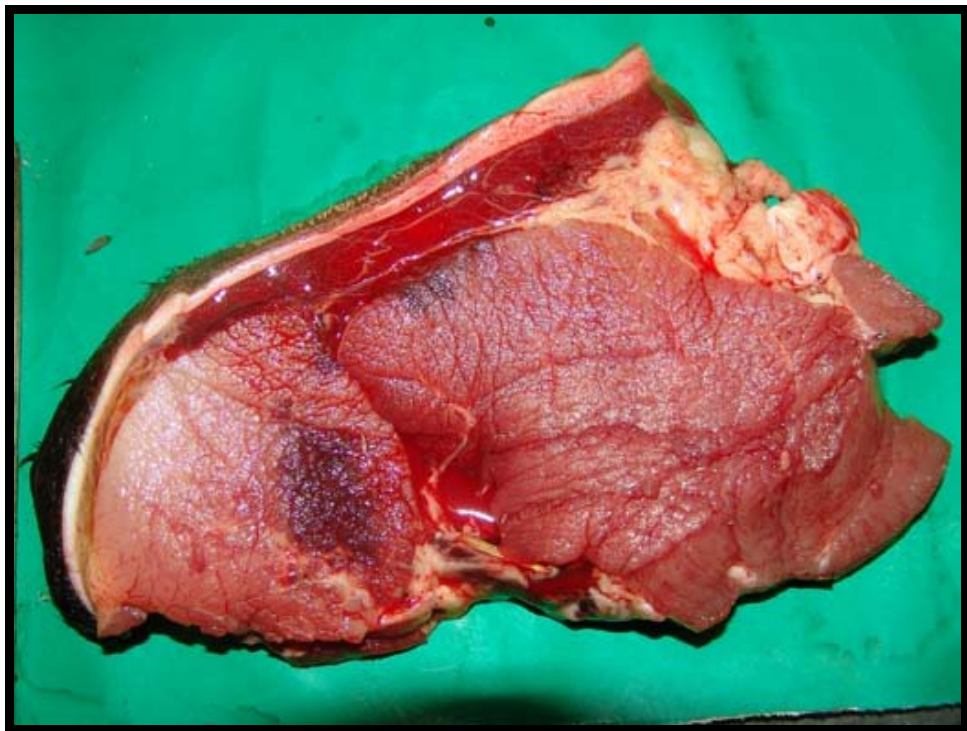
**Figura 42.** Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) mensurado no tempo “zero” e valor máximo após a inoculação.

#### 4.5 Achados de Necropsia

Os principais achados de necropsia encontrados foram extensos hematomas na região subcutânea (6/6 - 6 de 6 bovinos) desde o ponto de inoculação até o boleto (Figura 43) e no interior dos músculos. Nos animais em que a administração do veneno foi por via subcutânea (4/6), a hemorragia na subcútis era mais extensa, porém na musculatura era leve (Figuras 44 e 45), restrita somente a uma área próxima ao local de inoculação. Por outro lado, os animais que receberam o veneno por via intramuscular (2/6), apresentaram áreas hemorrágicas intramusculares bem mais extensas (Figuras 46, 47, 48 e 49), e hemorragia subcutânea menos extensa. Adicionalmente, foram observadas petéquias na serosa do rúmen, omaso, mucosa do abomaso (Figura 50), vesícula biliar, reto (Figura 51) e em testículos (6/6) e equimoses e sufusões na serosa do rúmen, retículo (Figura 52) e do omaso (Figura 53). Havia também equimoses de conformação longitudinal (víbices) na serosa do retículo (6/6). No interior da cavidade abdominal havia discreta a moderada quantidade de sangue (parte líquido, parte coagulado), assim como no intestino delgado (Figura 54) (3/5), cólon (5/6) (Figura 55), reto (5/6) e bexiga (5/6) (Figura 56). Os rins estavam envoltos por grande coágulo (5/6) (Figura 57). As carcaças estavam muito pálidas (Figura 58), assim como o fígado, baço, rins e pulmões (6/6) (Figura 59). Hematomas extensos foram verificados no tórax (3/6), entre os músculos intercostais (4° e 5° espaços intercostais) e em locais que sofreram traumas (6/6) (Figura 60). Os linfonodos poplíteos (6/6) do membro posterior direito (local da inoculação do veneno) e alguns linfonodos da cavidade pélvica (3/6) apresentaram áreas hemorrágicas. Havia extensas hemorragias no endocárdio esquerdo (Figura 61) e raras petéquias nas aurículas (5/6).

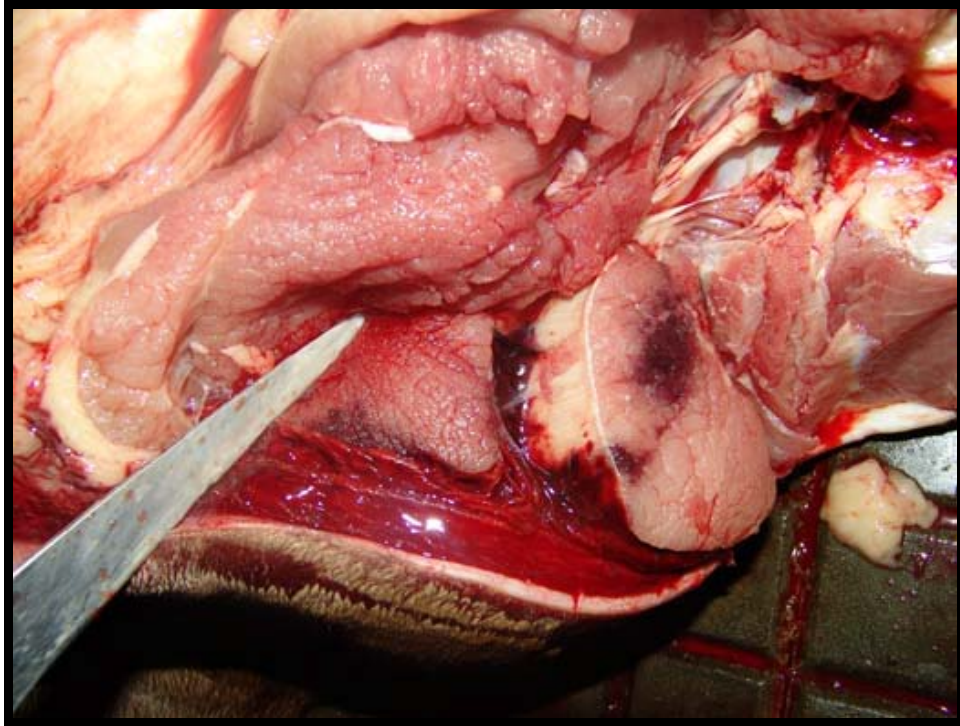


**Figura 43.** Extenso hematoma na região subcutânea, desde o ponto de inoculação até o boleto (Bovino 5714).



**Figura 44.** Hemorragia intramuscular menos intensa na inoculação do veneno por via subcutânea (Bovino 5711).





**Figura 45.** Hemorragia intramuscular menos intensa na inoculação do veneno por via subcutânea (Bovino 571).



**Figura 46.** Acentuada hemorragia no interior do músculo na inoculação do veneno por via intramuscular (Bovino 5717).



**Figura 47.** Membro posterior esquerdo sem hemorragia em comparação com o membro posterior direito, com extensa hemorragia após inoculação por via intramuscular (Bovino 5717).

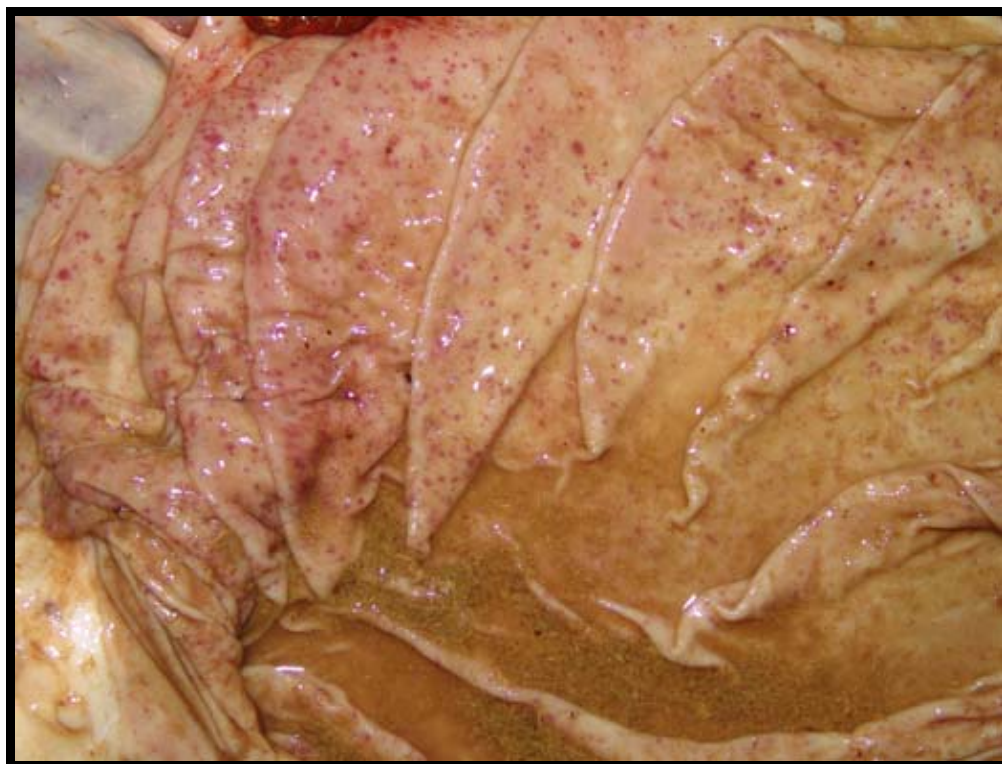


**Figura 48.** Extensa hemorragia na musculatura do bovino 5717 cuja inoculação foi via intramuscular.





**Figura 49.** Extensa hemorragia na musculatura do bovino 5717 cuja inoculação foi via intramuscular.



**Figura 50.** Inúmeras petéquias na mucosa do abomaso (bovino 5713).





**Figura 51.** Mucosa retal com inúmeras petéquias (Bovino 5713).



**Figura 52.** Retículo com equimoses, sufusões e víbices na serosa (Bovino 5714).

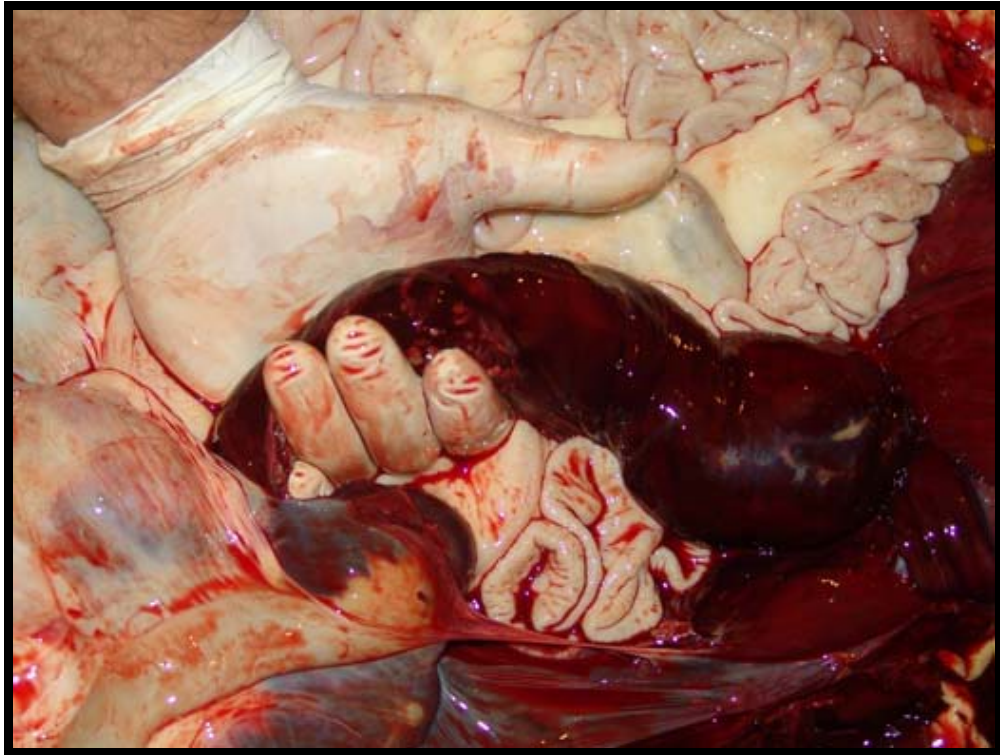


**Figura 53.** Omaso com sufusão na serosa (Bovino 5713).

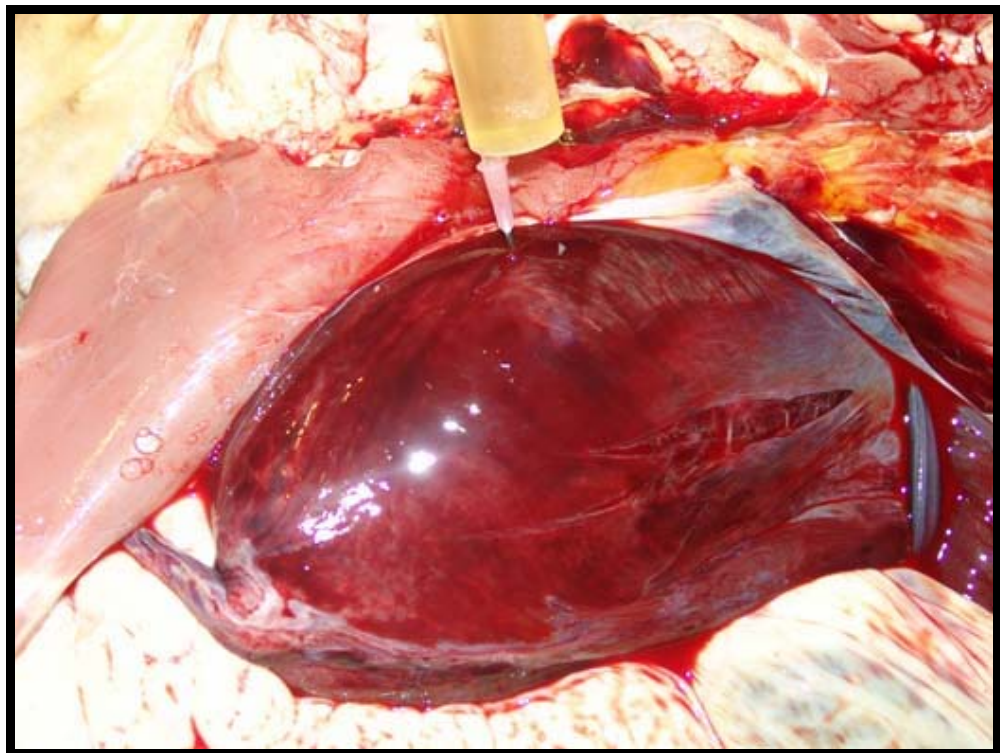


**Figura 54.** Conteúdo do intestino delgado hemorrágico (Bovino 5714).





**Figura 55.** Extensa hemorragia subserosa no cólon (Bovino 5713).



**Figura 56.** Hemorragia subserosa difusa na bexiga e urina translúcida (Bovino 5713).



**Figura 57.** Rim envolto por um grande coágulo (Bovino 5714).

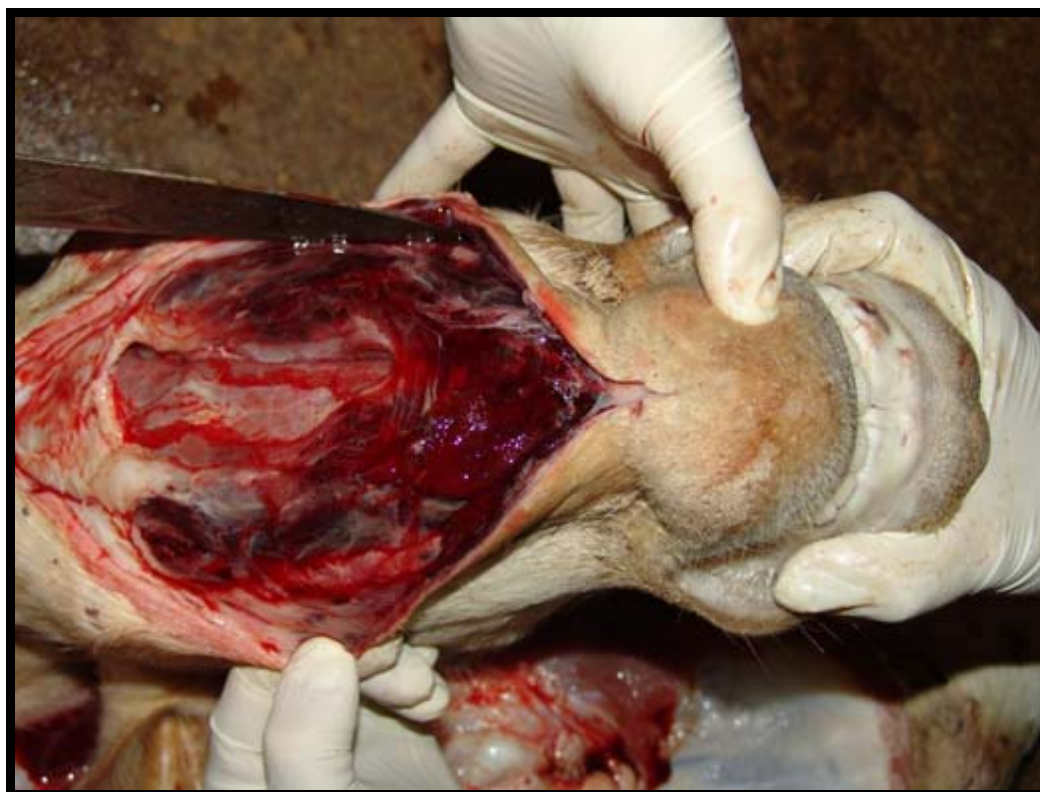


**Figura 58.** Carcaça pálida em comparação com a região cervical hemorrágica (Bovino 5711).

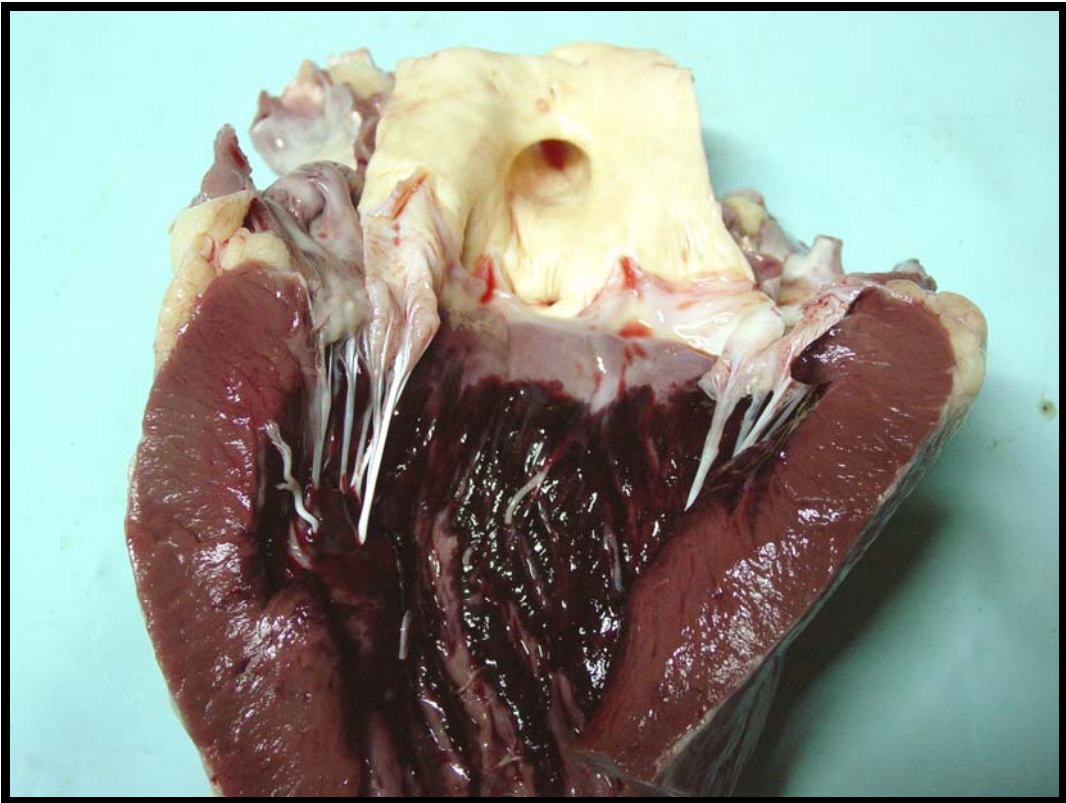




**Figura 59.** Pulmões e baço pálidos e grande coágulo próximo à entrada do tórax (Bovino 5711).



**Figura 60.** Hematoma na região submandibular, conseqüente a trauma por contenção no tronco (Bovino 5714).



**Figura 61.** Endocárdio esquerdo hemorrágico (Bovino 5714).

#### 4.6 Achados Histopatológicos

Tanto nos animais inoculados por via intramuscular (2/6), quanto por via subcutânea (4/6), a principal alteração histopatológica foi hemorragia no local da inoculação e em outros locais já discriminados nos achados necroscópicos.

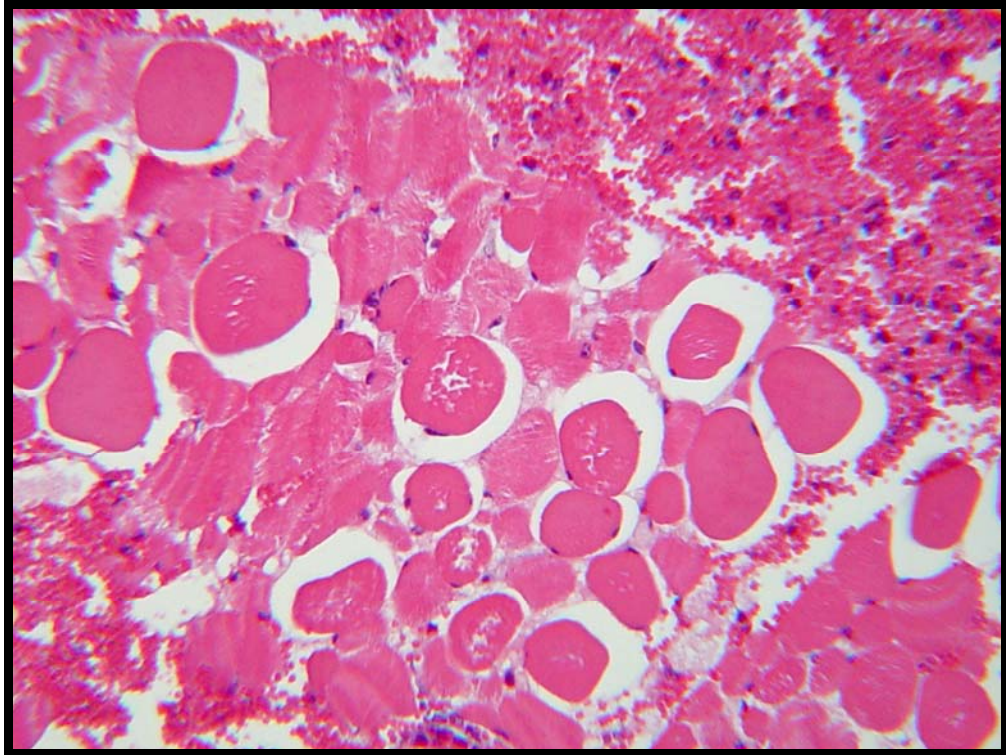
A necrose muscular, achado importante nos animais que receberam o veneno por via intramuscular (2/6), caracterizava-se por extensas áreas de miócitos com citoplasma marcadamente eosinofílico, vítreo, sem estriação, núcleos picnóticos ou ausentes, em meio às áreas de hemorragia (Figuras 62 e 63). Adicionalmente observou-se, em algumas fibras, degeneração flocular (granular) com formação de grânulos ou massas citoplasmáticas eosinofílicas, por vezes vacuolizadas, em porções de fibras musculares esqueléticas. Ruptura e hipercontração segmentar de fibras (fibras com aspecto “ondulado”) também foram observadas. Nos animais que receberam o veneno por via subcutânea (4/6), havia grandes coleções de sangue na subcútis e na derme, porém a hemorragia e a necrose intramusculares eram leves, restritas à proximidade do ponto de inoculação.

Os linfonodos poplíteos adjacentes (6/6) ao local da inoculação, bem como os da cavidade pélvica (3/6) apresentavam grande quantidade de sangue em seios subcapsulares e medulares.

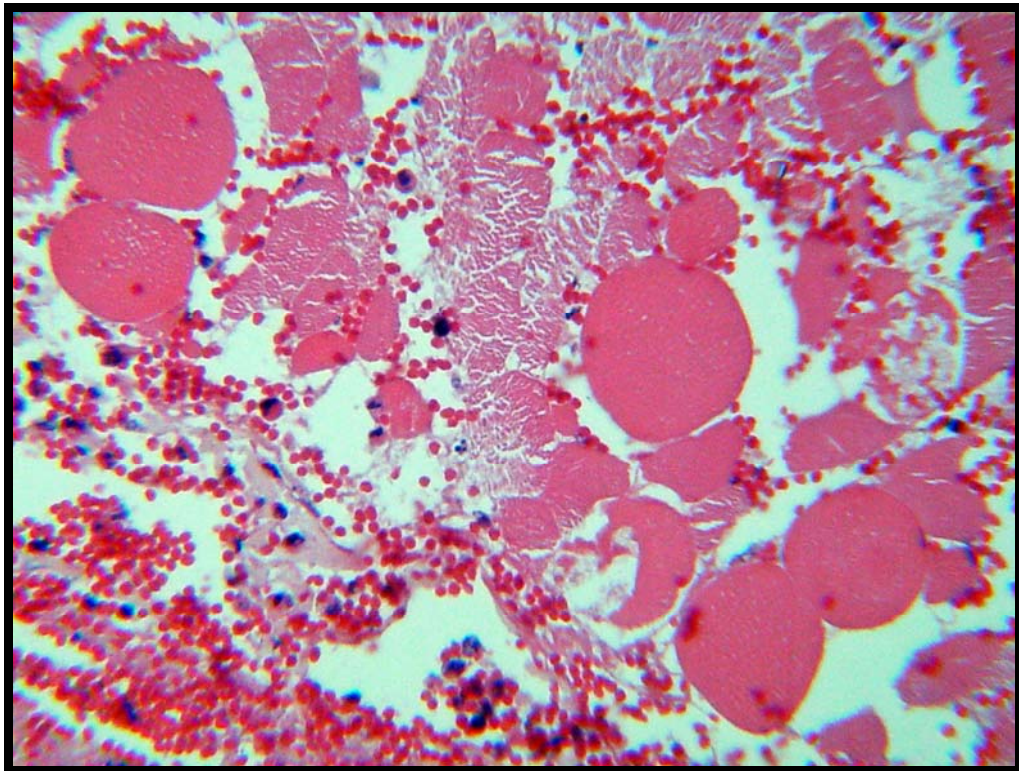
Corpúsculos de choque granulares foram observados nos sinusóides hepáticos de 3 animais (3/6).

Achados adicionais, aparentemente não associados ao efeito direto do veneno, foram presença de cistos de *Sarcocystis* em músculo esquelético e cardíaco (6/6), discreta pericolangite mononuclear em fígado (6/6), leve congestão hepática (3/6), leve tumefação (1/6) e vacuolização de hepatócitos (2/6), bem como discretas alterações regressivas em algumas células tubulares renais (3/6) e em alguns hepatócitos (3/6) (eosinofilia citoplasmática e contração nuclear). Também foram observados cilindros hialinos (3/6) em alguns túbulos renais (albuminúria).





**Figura 62.** Hemorragia e hialinização (necrose) de fibras musculares. (Obj. 16x) (Bovino 5717).



**Figura 63.** Hemorragia e hialinização (necrose) de fibras musculares. (Obj. 25x) (Bovino 5717).



**Tabela 8.** Alterações microscópicas no envenenamento experimental por *B. alternatus* em bovinos.

Identificação	Fígado				Rim		Linfonodo	Músculo		Outros órgãos
	Vacuolização	Alterações regressivas <sup>a</sup>	Tumefação difusa	Corpúsculos de choque granulares	Alterações regressivas <sup>b</sup>	Albuminúria	Com sangue drenado	Necrose <sup>c</sup>	hemorragia	
5711 (30535-552)	+ (zi)	-	-	+	+	-	+++	+	+	Serosa do intestino com hemorragia
5713 (30564-583)	+(+) (zi, cl)	+ (zi, cl)	-	-	+(+)	-	+++	+	+	
5714 (30584-602)	-	+	-	+	++	(+)	+++	+	+	Serosa do intestino e bexiga com eosinófilos
5715 (30628-646)	-	(+)	+	+	-	-	+++	+	+	
5717 (30702-721)	-	-	-	-	-	++	+++	+++	+++	
5718 (30722-741)	-	-	-	-	(+)	+	+++	++	++	
5712 (30742-761)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
5564 (30608-627)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

+++ Lesões acentuadas, ++ moderadas, + leves, (+) discretas, +(+) leve a discreta, - ausentes, (zi) zona intermediária do fígado, (cl) região centrolobular do fígado.

<sup>a</sup>No fígado as alterações regressivas consistiam de aumento da eosinofilia do citoplasma e contração nuclear, de distribuição aleatória.

<sup>b</sup>No rim as alterações regressivas eram também eosinofilia citoplasmática e contração nuclear, em alguns (poucos) túbulos uriníferos.

<sup>c</sup>Nos músculos a necrose era sob forma de hialinização das fibras musculares, que tomavam uma coloração vermelha intensa e com pequeno acúmulo de soro.

<sup>1</sup> SAP= Serviço de Patologia Animal

## 5 DISCUSSÃO

### 5.1 Aspectos Toxicológicos e de Metodologia

A inoculação do veneno da *Bothrops alternatus* em bovinos produziu quadro hemorrágico similar ao relatado tanto em casos naturais (GRUNERT, 1967; GRUNERT, E.; GRUNERT, D., 1969; MENEZES, 1995/96), quanto experimentais desse envenenamento (NOVAES et al., 1986; OLIVEIRA et al., 2004a). Insuficiência renal, hematúria microscópica e hematêmese, descritas no envenenamento em humanos (BARRAVIERA, 1994; RIBEIRO; JORGE, 1997) não foram observadas em nenhum animal do nosso experimento.

Para evitar a compressão da região inoculada durante o decúbito, optamos por inocular o veneno à altura do terço médio do músculo semitendinoso; Local e as vias de aplicação foram iguais às descritas por Araújo, Rosenfeld e Belluomini (1963).

Realizamos neste estudo, experimentos *auto-direcionados*, isto é, os resultados de um experimento direcionaram os subseqüentes, com o intuito de *diminuir* o número de animais utilizados. Portanto, optamos inicialmente pela dose de 0,25 mg/kg por via subcutânea, a mesma utilizada por Araújo, Rosenfeld e Belluomini (1963). Com esta dose, o período de evolução foi muito curto. Diminuímos então a dose para 0,125 mg/kg, que possibilitou uma evolução mais longa, e melhor caracterização do quadro clínico-patológico, embora ainda com óbito de 100%. A dose foi diminuída novamente à metade, isto é 0,0625 mg/kg, o que provocou sintomas moderados e recuperação após 92 horas. Os bovinos inoculados com doses de 0,25 e 0,45 mg/kg, por via intramuscular, apresentaram claudicação e ambos evoluíram para o óbito.

### 5.2 Aspectos Clínicos

#### 5.2.1 Início dos sintomas

O prazo para o início dos sintomas foi inversamente proporcional à dose utilizada, da mesma forma que o observado por Araújo, Rosenfeld e Belluomini (1963).

#### 5.2.2 Intensidade dos sintomas e evolução

Os animais que receberam doses letais, por via subcutânea, apresentaram quadro clínico inicial discreto, porém óbito com evolução mais curta do que os que receberam o veneno por via intramuscular, principalmente com referência a dose de 0,25 mg/kg. Por outro lado, os animais que receberam o mesmo veneno, por via intramuscular, exibiram claudicação.

#### 5.2.3 Quadro clínico geral

Entre 25 minutos e cinco horas e trinta minutos teve início à formação de hematoma no local da inoculação por via subcutânea, contudo, a lesão, à observação, mostrava-se apenas como um aumento de volume sob a pele; A lesão aumentou rapidamente de volume. Nesse ponto, é importante ressaltar que, na literatura em geral, esse aumento de volume é descrito ou

interpretado como edema. Pelo menos, em bovinos inoculados com peçonha de *B. alternatus*, trata-se de hemorragia (sangue total) e não edema. Por outro lado, não se pode afirmar que o mesmo ocorre com relação a outros ofídios do gênero *Bothrops*, nem no que se relaciona a outras espécies envenenadas, uma vez que venenos ofídicos, comprovadamente, podem ter efeitos diferentes em diferentes espécies envenenadas. Tal fato já foi observado em bovinos inoculados com o veneno de *Crotalus durissus terrificus*, que não desenvolvem mioglobínúria como parte dos humanos envenenados pelo mesmo ofídio (GRAÇA, 2007, BIRGEL, et al., 1983). Os animais tornaram-se menos responsivos aos estímulos externos, havia aumento da frequência cardíaca, dispnéia mista e hipotermia. Estes achados também foram encontrados por Grunert (1967); Grunert, E.; Grunert, D. (1969); Méndez (2001). As coletas de sangue realizadas (0, 2, 6, 12, 24, 48 horas) após a inoculação agravaram o quadro hemorrágico determinado pelo efeito anti-coagulante do veneno. Um animal apresentou hemorragias na região cervical inferior, ocasionada pela coleta de sangue na jugular, que proporcionou a formação de um grande hematoma nesta área e agravamento do quadro clínico. Devido a este fato, nos demais animais a coleta de sangue foi realizada na veia medial caudal, que também apresentou formação de um hematoma, porém menor e controlável, através de garrotes. Em experimentos realizados em cães, também foram observadas estas mesmas alterações (coletas foram realizadas nas veias jugular e cefálica) (SANTOS et al., 2003; PÉREZ et al., 1997). Para os exames laboratoriais é muito importante que a coleta de sangue seja realizada em uma veia de menor calibre, pois se for feita, por exemplo, na veia jugular, pode acelerar a morte do animal. Hematomas presentes em outras áreas do corpo foram notados, principalmente, em locais de trauma, ocasionados pela contenção (tronco de contenção), achado também observado por Novaes et al., (1986). Aumento da frequência cardíaca, mucosas hipocoradas e hipotermia são achados que, geralmente, ocorrem no choque hipovolêmico e levam o animal a óbito. Neste estudo observamos que o acentuado quadro hemorrágico levou ao choque hipovolêmico e foi determinante para a morte dos animais.

O interesse pelo alimento e água foi mantido de início em todos animais, com exceção do bovino 5714, que apresentou, além de anorexia e adipsia, também apatia e atonia ruminal na fase final do envenenamento, provavelmente, pelo agravamento do quadro clínico.

A frequência respiratória manteve-se constante com exceção dos bovinos 5717 e 5718, cujas frequências ficaram entre 36 e 48; provavelmente, devido à dor, pela inoculação do veneno por via intramuscular; nos demais animais observou-se dispnéia mista, caracterizada por aumento da intensidade dos movimentos inspiratórios e expiratórios, que ocorria na fase final do envenenamento, possivelmente, devido ao quadro de choque hipovolêmico.

A temperatura manteve-se constante em todos os casos, salvo no bovino 5715, no qual a temperatura oscilou entre 39,5° a 41,2°C. O comportamento sanguíneo desse animal e o estresse podem ter contribuído para essa alteração (MENEZES, 1995/96).

“Bruxismo” foi observado em dois bovinos (5711 e 5716), esse sintoma também pode ocorrer em situação de estresse (THOMAS, 2000).

Havia presença de petéquias e equimoses na gengiva e sangramento nasal (epistaxe) apenas no animal 5713; quadro de sangramento nasal e oral também foi observado por Grunert (1967), Grunert; E., Grunert, D. (1969) e Méndez (2001).

Grunert (1967), Grunert; E., Grunert, D. (1969) e Méndez (2001) verificaram hematoquesia em animais naturalmente envenenados, achado observado em três bovinos (5713, 5714, 5716) do nosso experimento; dois destes (5713, 5714), em concomitância, apresentaram fezes ressequidas; houve necessidade de se realizar enema em um deles (5714).

Claudicação foi notada em três bovinos (5711, 5717, 5718) e tornou-se mais acentuada com o passar do tempo, principalmente, nos animais que receberam o veneno por via intramuscular. O mesmo foi observado nos casos naturais por Grunert (1967), Grunert; E.,

Grunert, D. (1969) e Méndez (2001), principalmente, quando a picada era realizada nos membros.

### **5.3 Patologia Clínica**

#### **5.3.1 Hemograma, reticulócitos, proteínas plasmáticas, contagem de plaquetas e fibrinogênio.**

Na avaliação do eritograma verificou-se anemia normocítica normocrômica, ocasionada pelas hemorragias que variou de discreta a acentuada, principalmente entre os tempos 12 e 24 horas, após a inoculação; o bovino 5711 apresentou este quadro 6 horas após a inoculação. Esta alteração também foi observada por Oliveira et al. (2004b). O quadro hemorrágico causou uma moderada diminuição do hematócrito e da concentração de hemoglobina.

Os reticulócitos mantiveram-se dentro dos parâmetros fisiológicos para a espécie bovina.

Houve moderada diminuição de plaquetas e proteínas plasmáticas com exceção dos bovinos 5713 e 5716, cujos níveis plaquetários permaneceram dentro da normalidade. A trombocitopenia observada na maioria dos animais é decorrente da ação de enzimas como trombocitina e L-amino oxidase, responsáveis pela indução da agregação plaquetária. Este quadro também foi evidenciado em humanos (BARRAVIERA, 1994). Provavelmente, a diminuição das proteínas plasmáticas foi decorrente da intensa hemorragia, observada em todo o período de evolução do envenenamento.

Os níveis de fibrinogênio estavam moderadamente diminuídos, como no envenenamento em humanos (BARRAVIERA, 1994) e em cães (PÉREZ et al., 1997). Este fenômeno pode ser explicado pela ação da enzima tipo trombina, que consome parte do fibrinogênio circulante.

O leucograma apresentou discreta leucocitose caracterizada por neutrofilia, monocitose, linfopenia e eosinopenia, que pode estar associada ao estresse. Por outro lado estas alterações são mais intensas no envenenamento crotálico (GRAÇA, 2007). Verificou-se ainda um discreto desvio de neutrófilos à esquerda (aumento de bastões), em todos os animais, que pode estar associado ao processo inflamatório agudo no local da inoculação.

#### **5.3.2 Bioquímica sérica**

Na avaliação da bioquímica sérica, todos os animais apresentaram moderado aumento dos níveis de glicose, uréia, creatinaquinase (CK) e dehidrogenase láctica (DHL). No envenenamento por serpentes do gênero *Bothrops* em humanos, os níveis de CK e DHL também estavam aumentados (FRANÇA; MÁLAQUE, 2003). Os níveis séricos de glicose e uréia sofreram aumento, possivelmente, devido ao estresse. Em humanos, França e Málaque (2003) verificaram que CK, DHL e aspartato aminotransferase (ASAT), também encontravam-se aumentadas em pacientes com processo inflamatório no local da picada. Barraviera (1994) observou que CK e ASAT podem sofrer discretos aumentos decorrentes de lesões musculares causadas pelo envenenamento botrópico. Por outro lado, Alencar e Servaes (1994) averiguaram que o aumento de CK também pode ser decorrente de traumatismo muscular e quadro de choque. Em casos de choque, a hipotensão diminui o débito cardíaco e aumenta a produção de lactato, que por sua vez termina por lesar as fibras musculares; quanto maior o tempo em que o indivíduo fica em choque, maiores serão as lesões tissulares e os

níveis de CK (CECIL; GOLDMAN; AUSIELLO, 2005). Por outro lado, Radostits et al. (2000) descreveu na síndrome da vaca caída, acentuado aumento dos níveis séricos de CK, 150 vezes acima dos valores normais. A diminuição das proteínas séricas totais estão relacionadas com as intensas hemorragias provocadas pelo envenenamento botrópico.

### 5.3.3 Urinálise

Não houve quaisquer alterações na urina (clínica e urinálise).

### 5.3.4 Avaliação da coagulação sanguínea

Verificou-se progressivo aumento acentuado no tempo de sangramento. Esta alteração foi observada tanto em humanos (RIBEIRO; JORGE, 1997), quanto em bovinos (MENEZES, 1995/96). O tempo de ativação da protrombina (TAP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), estavam moderadamente aumentados. O aumento do TAP pode estar associado à ativação ou inibição de alguns dos fatores de coagulação como fator I, II, V, VII ou X (COTRAN; KUMAR; COLLINS, 2000) (vias extrínseca e comum da coagulação). Já o aumento do TTPA, provavelmente, ocorreu pela ativação ou inibição de alguns dos fatores como VIII, IX, X, XI, XII, II ou I (COTRAN; KUMAR; COLLINS, 2000), causada pela protease trombocitina (vias intrínseca e comum). O aumento do TAP e do TTPA indica que as vias intrínseca e extrínseca foram comprometidas e, conseqüentemente, a via comum.

### 5.3.5 Achados de necropsia

Verificamos alterações macroscópicas significativas que, quando associadas ao histórico, permitem fornecer subsídios para diagnóstico de provável envenenamento botrópico. Contudo, aparentemente, não se pode estabelecer qual serpente do gênero é a causa do acidente, a menos que haja comprovação de que o animal foi picado por aquela espécie de *Bothrops* encontrada no local.

Os animais que receberam o veneno por via subcutânea apresentaram uma extensa área hemorrágica/hematoma, que se restringia ao tecido subcutâneo e atingia desde o ponto de inoculação até o boleto. Hemorragias intramusculares ocorreram só em uma pequena área próxima ao ponto de inoculação, provavelmente, pela distribuição do veneno ser maior no tecido subcutâneo. Nos animais em que o veneno foi inoculado por via intramuscular, também havia hematomas subcutâneos, porém menos extensos; nesse caso a maior quantidade de sangue encontrava-se dentro do músculo inoculado. Grunert (1967), Grunert; E., Grunert, D. (1969), Novaes et al. (1986) também evidenciaram hematomas no tecido subcutâneo, porém Novaes et al. (1986) os interpretaram como “edema” sero-hemorrágico subcutâneo. O termo hematoma não é utilizado na maioria dos trabalhos; os autores empregam a palavra “edema”, não só em bovinos, mas também em humanos e em outros animais (ARAUJO; ROSENFELD; BELLUOMINI, 1963; BARRAVIERA, 1994; BICUDO, 1999; MENEZES, 1995/96; MÉNDEZ, 2001; NOVAES et al., 1986; PÉREZ et al., 1997; RIBEIRO; JORGE, 1997; TEIBLER, 1999). Como já discutido no quadro clínico geral, pelo menos em relação ao envenenamento de bovinos por *B. alternatus*, trata-se de hematoma e não edema.

Um outro aspecto interessante a ser discutido é o fato das carcaças de todos os animais necropsiados, apresentarem-se muito pálidas, assim como alguns órgãos, fígado, baço, rins e pulmões, decorrentes principalmente das hemorragias e, que ao que tudo indica, do desenvolvimento de choque hipovolêmico.

Estas desordens hemorrágicas podem ser causadas provavelmente, por degradação dos fatores de coagulação (X, II, VIII) (COMINETTI et al., 2003; GAY et al., 2005; NAHAS;

KAMIGUTI; SOUZA et al., 2000) e comprometimento plaquetário (trombocitopenia). Os linfonodos do membro em que foi realizada a inoculação encontravam-se de aspecto hemorrágico, ao que tudo indica drenarem sangue das áreas hemorrágicas adjacentes.

### 5.3.6 Achados histopatológicos

A via subcutânea produziu uma leve necrose nos músculos próximos à inoculação, provavelmente, devida à difusão do veneno por extensa área (ARAUJO; ROSENFELD; BELLUOMINI, 1963). Por outro lado, a inoculação do veneno por via intramuscular, causou acentuada hemorragia e necrose no interior dos músculos próximos ao ponto de inoculação, alteração já verificada em bovinos (ARAUJO; ROSENFELD; BELLUOMINI, 1963; OLIVEIRA et al., 2004a), ratos (QUEIROZ; PETTA, 1984) e cães (PÉREZ et al., 1997). A necrose coagulativa com hialinização das fibras musculares, possivelmente está associada a hipóxia celular ocasionada pela intensa hemorragia, que impede a adequada oxigenação dos tecidos nessa área, bem como, sobre eles exercendo compressão.

No fígado e nos rins as alterações regressivas variaram de leve a discreta e caracterizaram-se por aumento da eosinofilia do citoplasma e contração nuclear, de distribuição aleatória. As alterações regressivas observadas, no fígado e nos rins, não foram consideradas significativas e nem relacionadas diretamente ao efeito do veneno botrópico. Lesões semelhantes têm sido observadas em quadros de choque (JONES; HUNT; KING, 1996).

### 5.4 Diagnóstico diferencial

Existem muitas enfermidades que apresentam manifestações clínicas semelhantes às verificadas no envenenamento botrópico em bovinos, por este motivo; é muito importante obterem-se informações detalhadas do histórico e do quadro clínico-patológico.

No que se refere aos aspectos epidemiológicos, faz-se necessário o conhecimento da distribuição geográfica e o habitat das serpentes. Por exemplo, na Região Norte, muitas pessoas associam o acidente ofídico às mortes súbitas em bovinos, porém, segundo Tokarnia e Peixoto (2006) há uma superestimação de casos. Nessa região, a maior parte das mortes em bovinos está relacionada à ingestão de plantas tóxicas, principalmente, das que causam morte súbita. *B. alternatus*, ao que parece, a serpente mais peçonhenta do gênero *Bothrops*, por exemplo, não ocorre na região Amazônica e sim *B. atrox*; *Crotalus durissus terrificus* só é encontrada em pequenos nichos que não compreendem mais de 1% da região. *B. atrox* causa efeitos locais como hemorragias, mionecrose e “edema” e efeitos sistêmicos de hemorragias, coagulopatias e choque cardiovascular (BERROCAL; GUTIERREZ; ESTRADA, 1998).

O quadro clínico do envenenamento botrópico em bovinos constitui basicamente de sintomatologia hemorrágica, de evolução rápida. As principais enfermidades de sintomatologia semelhante com o acidente ofídico são, diátese hemorrágica (DH) causada pela ingestão de *Pteridium aquilinum*, cuja evolução é aguda a subaguda, que ocorre em certas épocas do ano, como no final do verão, e está associado à ingestão de brotos; esta intoxicação acomete principalmente animais de até 2 anos de idade (FRANÇA; TOKARNIA; PEIXOTO, 2002). A intoxicação por derivados cumarínicos é caracterizada por uma evolução aguda e com os principais achados clínicos-patológicos de hemorragia nasal, diarreia sanguinolenta, aumento no tempo de sangramento, hemorragias extensas no endocárdio nas serosas do rúmen e na mucosa do abomaso, hemorragias na fáscia muscular, interferência na produção de trombina no fígado (BRITO et al., 2005). Carbúnculo sintomático é uma enfermidade aguda, muito comum em bezerros de 6 meses a 2 anos, o qual causa um quadro de miosite hemorrágica grave (RIET-CORREA, 2001). Segundo Tokarnia e Peixoto (2006) é

possível que carbúnculo sintomático tenha sido diagnosticado como acidente ofídico, principalmente, pelo aumento do volume que ocorre na massa muscular e/ou no tecido subcutâneo de bovinos. Nesta enfermidade as principais características clínicas são anorexia, hipertermia, claudicação, tumefação na parte superior do membro e de músculos de áreas isoladas com creptação e dor. Os principais achados de necropsia são miosite hemorrágica com presença de gases, nas cavidades presença de líquido hemorrágico com fibrina (RIET-CORREA, 2001).

Carbúnculo hemático é uma doença rara em nosso meio, porém mesmo assim ainda há uma tendência de se associar suas alterações ao acidente ofídico, devido à semelhança de alguns achados clínicos (Langenegger 1994). Entretanto, no carbúnculo hemático, além das hemorragias, há rápida tumefação da carcaça por distensão gasosa, edema na garganta, esterno, períneo e flanco e baço amolecido e muito aumentado de volume (Fernandes 2001, Schild et al. 2006).

No caso dos traumas em um indivíduo “sadio” a característica é a presença de edema e em alguns casos, dependendo da intensidade da lesão, pode apresentar discretas áreas hemorrágicas restritas; no acidente ofídico, o edema que se forma decorrente a traumatismos é discreto e com extensas áreas hemorrágicas, mais difundidas na região devido à fragilidade capilar assim como pela ação direta do veneno, como já comentada em tópicos anteriores.

## 6 CONCLUSÕES

1. O quadro sintomatológico do envenenamento botrópico caracteriza-se por grave formação de hematoma no local da inoculação e marcada tendência hemorrágica; não trata-se, portanto, de edema e sim hemorragia subcutânea ou intramuscular.
2. Com base no quadro clínico-patológico, os principais diagnósticos diferenciais que devem ser levados em consideração, no envenenamento botrópico são intoxicação por *Pteridium aquilinum*, intoxicação por derivados cumarínicos, carbúnculo sintomático e hemorragias por trauma.
3. Não foram observadas mioglobínúria, nem lesões macro ou microscópicas nos rins.



## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALENCAR, R. A.; SERVAES, C. R. **Guia para o diagnóstico em medicina veterinária**. São Paulo: Nobel, 1994. 205 p.
- AMORIM, M. F.; MELLO, R. F.; SALIBA, F. Envenenamento botrópico e crotálico. **Memórias do Instituto Butantan**, São Paulo, v. 23, n. 9, p. 63-108, 1951.
- ARAUJO, P.; BELLUOMINI, H. E. Toxicidade de venenos ofídicos I: sensibilidade específica de animais domésticos e de laboratório. **Memórias do Instituto Butantan**, São Paulo, v. 30, p. 143-156, 1960-62.
- ARAUJO, P.; ROSENFELD, G.; BELLUOMINI, H. E. Toxicidade de venenos ofídicos II: doses mortais para bovinos. **Arquivos do Instituto Biológico**, São Paulo, v. 30, p. 43-48, fev. 1963.
- AMARAL, A. A general consideration of snake poisoning and observations on neotropical pitvipers. **Institute Biological Medical**, Harvard, v. 2, p. 1-64, 1925.
- AMARAL, C. F. S.; REZENDE, N. A. Tratamento das complicações dos acidentes por animais peçonhentos. In: BARRAVIERA, B. **Venenos Animais: uma visão integrada**. Rio de Janeiro: EPUB, 1994. p. 345-372.
- BARRAVIERA, B. **Venenos Animais: uma visão integrada**. Rio de Janeiro: EPUB, 1994. 411 p.
- BARRAVIERA, B.; PEREIRA, P. C. M. Acidentes por serpentes do gênero “*Bothrops*”. In: BARRAVIERA, B. **Venenos Animais: uma visão integrada**. Rio de Janeiro: EPUB, 1994. p. 261-280.
- BARRAVIERA, B. **Ofídios: estudos clínicos dos acidentes**. Petrópolis: EPUB, 1999. 411 p.
- BARROS, C. S. L. et al. Intoxicação aguda por samambaia (*Pteridium aquilinum*) em bovinos no Rio Grande do Sul. **A Hora Veterinária**, Porto Alegre, v. 37, n. 3, p. 33-39, 1987.
- BELLUOMINI, H. E. O que se deve saber sobre serpentes. **Noticioso Rhodia-Mérieux**, São Paulo, ano 5, n. 52, p. 6-16, out. 1976.
- BELLUOMINI, H. E. et al. Beitrag zur Serumtherapie bei experimenteller Vergiftung von Rindern mit dem Gift der Klapperschlange. **Deutsche Tierärztliche Wochenschrift**, Hannover, v. 90, p. 93-95, 1983.
- BERROCAL, A.; GUTIERREZ, J. M.; ESTRADA, R. Snake envenomation in bovine. **Large Animal Practice**, California, v. 19, n. 4, p. 26-27, 1998.
- BICUDO, P. L. Acidentes ofídicos em Medicina Veterinária. In: BARRAVIERA, B. **Venenos Animais, uma visão integrada**. Rio de Janeiro: EPUB, 1999. p. 375-387.

BIRGEL, E. H. et al. Auswertung der Urinbefunde bei Rindern mit experimenteller *Crotalus*-Vergiftung. Zentralblatt Veterinär Medizin, Berling, v. 30, p. 283-289, 1983.

BORDIGNON, A. *B. alternatus*. 2002. 1 fotografia, color. Disponível em: <[www.saudeanimal.com.br/urutu\\_cruzeiro.htm](http://www.saudeanimal.com.br/urutu_cruzeiro.htm)>. Acesso em: 23 set. 2007.

BORGES, R. C. **Serpentes Peçonhentas Brasileiras: manual de identificação, prevenção e procedimentos em caso de acidentes**. São Paulo: Atheneu, 1999. 148 p.

BRASIL. Fundação Nacional de Saúde. **Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos**. 2. ed. Brasília, 2001. 112 p.

BRITO, M. F. et al. Sobre um surto de envenenamento por derivado cumarínico em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 25, n. 3, p. 143-149, jul./set., 2005.

CAMPBELL, J. A.; LAMAR, W. W. **The venomous reptiles of the Western Hemisphere**. Ithaca: C. University, 2004. 2. v.

CASTRO, H. C. et al. Bothroaltein, a thrombin inhibitor from the venom of *Bothrops alternatus*. **Toxicon**, Elmsford, v. 36, n. 12, p. 1903-1912, Dec. 1998.

CECIL, R. L.; GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. **Tratado de Medicina Interna**. 22. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. 2776 p.

CHRISTENSEN, P. A. The venoms of central and south African snakes. In: BÜCHERL, W.; BUCKLEY, E. E. **Venomous animals and their venoms Volume I: venomous vertebrates**. New York: Academic Press, 1968. p. 437-461.

CLARKE, E. G. C.; CLARKE, M. L. Snakes and Snakebite. **Veterinary Annual**, Bristol, n. 10, p. 27-48, 1969.

CLEMETSON, Q. L. J. M.; CLEMETSON, K. J. Snake venoms and hemostasis. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 3, n. 8, p. 1791-1799, Aug. 2005.

COMINETTI, M. R. et al. BAG, a new dimeric metalloproteinase/disintegrin from the *Bothrops alternatus* snake venom that interacts with  $\alpha 2\beta 1$  integrin. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, New York, v. 416, n. 2, p. 171-179, Aug. 2003.

COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. **Robins patologia estrutural e funcional**. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2000. 1250 p.

FERRAREZZI, Hebert ; XAVIER-FREIRE, Elisa Maria . New species of *Bothrops* from northeastern Brazil (Serpentes: Viperidae: Crotalinae). **Boletim do Museu Nacional, Brasil**, v. 440, p. 01-10, 2001.

FERNANDES, C. G. Doenças Bacterianas: Carbúnculo Hemático. In: RIET-CORREA, F. et al. **Doenças em ruminantes e eqüinos**. 2. ed. São Paulo: Varela, 2001. p. 206-213.

FERREIRA, M. L. et al. Toxic activities of venoms from nine *Bothrops* species and their correlation with lethality and necrosis. **Toxicon**, Elmsford, v. 30, n. 12, p. 1603-1608, Dec. 1992.

FERREIRA JÚNIOR, R. S.; BARRAVIERA, B. Management of venomous snakebites in dogs and cats in Brazil. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, Botucatu, v. 10, n. 2, p. 112-132, 2004.

FONTEQUE, J. H.; BARROS FILHO, I. R.; SAKATE, M. Acidentes botrópicos de interesse em animais domésticos. **Revista Educação Continuada CRMV-SP**, São Paulo, v. 4, n. 3, p. 102-111, 2001.

FRANÇA, T. N.; TOKARNIA, C. H.; PEIXOTO, P. V. Enfermidades determinadas pelo princípio radiomimético de *Pteridium aquilinum* (Polypodiaceae). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 22, n. 3, p. 85-96, jul./set. 2002.

FRANÇA, F. O. S.; MÁLAQUE, C. M. S. Acidente botrópico. In: CARDOSO, J. L. C. et al. **Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes**. São Paulo: Sarvier, 2003. p. 72-86.

GARCIA-NAVARRO, C. E. K. **Manual de Urinálise Veterinária**. São Paulo: Varela, 1996. 95p.

GARCIA-NAVARRO, C. E. K.; PACHALY, J. R. **Manual de Hematologia Veterinária**. São Paulo: Varela, 1994. 169p.

GAY, C. C. et al. Proteolytic, edematogenic and myotoxic activities of a hemorrhagic metalloproteinase isolated from *Bothrops alternatus* venom. **Toxicon**, Elmsford, v. 46, n. 5, p. 546-554, May 2005.

GUTIÉRREZ, J. M.; RUCAVADO, A. Snake venom metalloproteinases: their role in the pathogenesis of local tissue damage. **Biochimie**, Villejuif, v. 82, n. 9-10, p. 841-850, Sep. 2000.

GRAÇA, F. A. S. **Aspectos clínico-patológicos e laboratoriais do envenenamento crotálico experimental em bovinos**. 2007. 109 f. Tese (Doutorado em Ciências Veterinárias) – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, 2007.

GRUNERT, E. Beobachtungen über Schlangenbissverletzungen bei grossen Haustieren in Süd-Brasilien. **Deutsche Tierärztliche Wochenschrift**, Hannover, v. 74, n. 20, p. 531-532, 1967.

GRUNERT, E.; GRUNERT, D. Beobachtungen von, “*Bothrops*” -Schlangenbissverletzungen bei Rind und pferd in Rio Grande do Sul/Brasilien. **Veterinär – Medizinische Nachrichten**, Heft, v. 3, p. 217-232, 1969.

HABERMEHL, G. **Gift-tiere und ihre Waffen**. 2 ed. Berlin: S. Verlag, 1977. 150 p.

JAIN, N. C. **Schalm’s Veterinary Hematology**. 4. ed. Philadelphia: L. Febiger, 1986. 1221 p.

JONES, T. C.; HUNT, R. D.; KING, N. W. **Veterinary Pathology**. 6. ed. Philadelphia: Maryland, 1996. 1392 p.

KAMIGUTI, A. S.; SANO-MARTINS, I. S. South American snake venoms affecting haemostasis. **Journal of Toxicology**, New York, v. 14, n. 3, p. 359-374, 1995.

LANGENEGGER, J. Ocorrência do carbúnculo hemático em animais no Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 14, n. 4, p. 135-136, out./dez, 1994.

LEHNINGER, A.L. **Princípios da Bioquímica. Vitaminas e Microelementos na Função de Enzimas**. Sarvier, São Paulo, p. 198-199, 1984.

MARQUES, O. A. V.; ETEROVIC, A.; SAZIMA, I. **Serpentes da Mata Atlântica: guia ilustrado para a serra do mar**. Ribeirão Preto: Holos, 2001. 2. v.

MARKLAND, F. S. Snakes venoms and the haemostatic system. **Toxicon**, Elmsford, v. 36, n. 12, p. 1749-1800, Dec. 1998.

MELGAREJO, A. F. Serpentes peçonhentas do Brasil. In: CARDOSO, J. L. C. et al. **Animais peçonhentos do Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes**. São Paulo: Sarvier, 2003. p. 33-61.

MELGAREJO, A. R. **Divisão de Animais Peçonhentos, Instituto Vital Brazil**, Niterói, 2005. Informação Verbal.

MELGAREJO, R. A.; PEIXOTO, P.V. **Bothrops alternatus**. 2007. 1 fotografia, color. 512 cm x 384 cm.

MÉNDEZ, M. D. C.; RIET-CORREA, F. Snakebite in sheep. **Veterinary and Human Toxicology**, Manhattan, v. 37, n. 1, p. 62-63, 1995.

MÉNDEZ, M. D. C.; Doenças tóxicas: envenamento botrópico. In: RIET-CORREA, F. et al. **Doenças em ruminantes e eqüinos**. 2. ed. São Paulo: Varela, 2001. p. 169-176.

MENEZES, R. V. Ofidismo em bovinos. **Arquivo da Enciclopédia Médica Veterinária-Universidade Federal da Bahia**, Salvador, v. 18, n. 1, p. 224-231, 1995/96.

MOSMANN, M. N. **Guia das principais serpentes do mundo**. Canoas: ULBRA, 2001. 2 v.

NAHAS, L.; KAMIGUTI, A. S.; BARROS, A. R. Thrombin-like and factor X-activator components of *Bothrops* snake venoms. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 41, p. 314-328, 1979.

NISENBOM, H. M.; SEKI, C.; VIDAL, J. C. Phospholipase A2 from *Bothrops alternatus* (víbora de la cruz) venom: purification and some characteristic properties. **Toxicon**, Elmsford, v. 24, n. 3, p. 259-272, Mar. 1986.

NISENBOM, H. E. et al. Contribution of phospholipase A2 to the lethal potency of *Bothrops alternatus* (Víbora de la cruz) venom. **Toxicon**, Elmsford, v. 24, n. 8, p. 807-817, Aug. 1986.

NOGUEIRA, C. *B. neuwiedi pauloensis*. 1999. 1 fotografia color. Disponível em: <[www.ib.usp.br/~crinog/fotos.htm](http://www.ib.usp.br/~crinog/fotos.htm)>. Acesso em: 25 fev. 2008.

NOVAES, A. P. et al. Envenenamento botrópico em bovinos: tratamento opcional. **Circular Técnica Embrapa**, São Carlos, n. 3, p. 29, 1986.

OLIVEIRA, N. J. F. et al. Achados histopatológicos em bovinos experimentalmente envenenados com veneno de *Bothrops alternatus*. In: CONBRAVET, 31., 2004, São Luiz. **Resumo...** São Luiz: [s. n.], 2004a. Não paginado.

OLIVEIRA, N. J. F. et al. Bovine blood profile after *Bothrops alternatus* envenenation. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE TOXICOLOGIA, 8., 2004, Angra dos Reis. **Resumo...** Angra dos Reis: [s. n.], 2004b. p. 195.

PÉREZ, O. A. et al. Efectos del veneno de *Bothrops alternatus* de Argentina sobre músculos y distintos organos de ratones. **Acta Physiologica Pharmacologica et Therapeutica latinoamericana**, Buenos Aires, v. 46, n. 2, p. 97-102, 1996.

PÉREZ, O. A. et al. *Bothrops alternatus* envenoming in young dogs. **Journal of Venomous Animals and Toxins**, Botucatu, v. 3, n. 1, p. 43-47, 1997.

POCAI; WEISS. **Defesa contra o ophidismo. 1911.** Disponível em: <<http://www.tigr.org/reptiles/species/php?genus=Bothrops&espécies=neuwiedi>>. Acesso em: 18 mar 2008.

QUEIROS, L. S.; PETTA, C. A. Histopatological changes caused by venom of urutu snake (*Bothrops alternatus*) in mouse skeletal muscle. **Revista Instituto de Medicina Tropical**, São Paulo, v. 26, n. 5, p. 247-253, 1984.

RADOSTITS, E. M. et al. **Veterinary Medicine**. 9. ed. London: W.B. Saunders, 2000. 1877 p.

REBHUN, W. C. **Doenças do gado leiteiro**. São Paulo: Roca, 2000. 642 p.

RIBEIRO, L. A.; JORGE, M. T.; IVERSSON, L. B. Epidemiologia do acidente por serpentes peçonhentas: estudo de casos atendidos em 1988. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 29, n. 5, p. 380-388, out. 1995.

RIBEIRO, L. A.; JORGE, M. T. Acidente por serpentes do gênero *Bothrops*: série de 3139 casos. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 30, n. 6, p. 475-480, nov./dez. 1997.

RIET-CORREA, F. Doenças Bacterianas: carbúnculo sintomático. In: RIET-CORREA, F. et al. **Doenças em ruminantes e eqüinos**. 2. ed. São Paulo: Varela, 2001. p. 213-216.

SANTOS, M. M. B. et al. Hemograma de cães envenenados experimentalmente com *Bothrops alternatus* após diferentes tratamentos. **Revista Brasileira Saúde Produção Animal**, Salvador, v. 4, n. 1, p. 1-11, 2003.

SÃO PAULO (Estado). Secretaria de estado da saúde. **Pesquisa revela que fêmeas são mais mortíferas e venenosas**. 2006. Disponível em:

< <http://portal.saude.sp.gov.br/content/loslesweti.mmp>>. Acesso em: 26 set. 2007.

SCHILD A.L., SALLIS E.S.V., SOARES M.P. LADEIRA S.R.L., SCHRAMM R., PRIEBE A.P., ALMEIDA M.B., RIET-CORREA F. Anthrax in cattle in southern Brazil: 1978-2006. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. v. 26, n.4, p. 243-348. 2006.

SILVEIRA, P. V. P.; NISHIOKA, S. A. Venomous snake bite without clinical envenoming (“dry-bite”): a neglected problem in Brazil. **Tropical and Geographical Medicine**, Dordrecht, v. 47, n. 2, p. 82-85, 1995.

SMOLKA, M. B. et al. Purification and partial characterization of a thrombin-like enzyme, balterobin, from the venom of *Bothrops alternatus*. **Toxicon**, Elmsford, v. 36, n. 7, p. 1059-1063, Jul. 1998.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HERPETOLOGIA. **Lista brasileira de anfíbios e répteis**. 2005. Disponível em: <<http://www.sbhepelologia.org.br/>>. Acesso em: 18 mar 2008.

SOUZA, D. H. F. et al. The disintegrin-like domain of the snake venom metalloprotease alternagin inhibits  $\alpha 2\beta 1$  integrin-mediated cell adhesion. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, New York, v. 384, n. 2, p. 341-350, Dec. 2000.

TEIBLER, P. et al. Lesiones locales y sistemicas inducidas por veneno de *Bothrops alternatus* (víbora de la cruz) de Argentina. **Acta Toxicológica Argentina**, Buenos Aires, v. 7, n. 1, p. 7-10, jul. 1999.

THOMAS, C. L. **Dicionário médico enciclopédico Taber**. 17 ed. São Paulo: Manole. 2000. 2279 p.

TOKARNIA, C. H.; DÖBEREINER, J.; CANELLA, C. F. C. Ocorrência de intoxicação aguda pela “samambaia” (*Pteridium aquilinum* (L.) Kuhn) em bovinos no Brasil. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 2, p. 329-336, 1967.

TOKARNIA, C. H.; PEIXOTO, P. V. Importância dos acidentes ofídicos como causa de mortes em bovinos no Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v.26, n. 2, p. 55-68, abr./jun. 2006.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. **Serpentes do gênero Bothrops**. 1999. Disponível em: <<http://www.ib.usp.br/~crinog/fotos.htm>>. Acesso em: 18 mar 2008.

VALÉRIO, A. A. et al. Purification and characterization of a phosphodiesterase from *Bothrops alternatus* snake venom. **Journal of Protein Chemistry**, New York, v. 21, n. 8, p. 495-503, Nov. 2002.

VALDUJO, P. H. **Projeto jararaca**. Disponível em: <[http://eco.ib.usp.br/labvert/jararaca/projjar\\_neuwiedi.htm](http://eco.ib.usp.br/labvert/jararaca/projjar_neuwiedi.htm). 2000>. Acesso em: 18 mar 2008.

WHITE, J. B. **atrox**. 2004. 1 fotografia, color. Disponível em: <[www.herphreeder.com/.../vipers/bothrops.htm](http://www.herphreeder.com/.../vipers/bothrops.htm)>. Acesso em: 23 set. 2007.

WÜSTER, W. **B. moojeni**. 2004. 1 fotografia, color. Disponível em: <[www.herphreeder.com/.../vipers/bothrops.htm](http://www.herphreeder.com/.../vipers/bothrops.htm)>. Acesso em: 23 set. 2007.

WÜSTER, W. **B. erytromelas**. 2004. 1 fotografia, color. Disponível em: <[www.herphreeder.com/.../vipers/bothrops.htm](http://www.herphreeder.com/.../vipers/bothrops.htm)>. Acesso em: 23 set. 2007.

WÜSTER, W. **B. leucurus**. 2004. 1 fotografia, color. Disponível em: <[www.herphreeder.com/.../vipers/bothrops.htm](http://www.herphreeder.com/.../vipers/bothrops.htm)>. Acesso em: 23 set. 2007.

WIKIPEDIA. **Serpentes Bothrops**. Disponível em: <<http://wikipedia.org/wiki/bothrops>>. Acesso em: 18 mar 2008.

## 8 ANEXOS

### **Anexo A. Hemograma, reticulócitos, proteínas plasmáticas, contagem de plaquetas e fibrinogênio de bovinos submetidos ao envenenamento botrópico.**

Envenenamento Botrópico – Bovino 5711: Hemograma, contagem de plaquetas, reticulócitos, proteínas plasmáticas totais e fibrinogênio

Série vermelha						
Horas após a inoculação	0	2	6	12	24	48
Hemoglobina (g/dL)	8,0	8,1	5,4	---	---	---
Hemácias (milhões/ $\mu$ L)	5,80	5,89	4,00	---	---	---
Volume globular (%)	26,0	24,8	16,0	---	---	---
Volume globular médio (fl)	44,8	42,1	40,0	---	---	---
Hemoglobina globular média (pg)	13,7	13,7	13,5	---	---	---
Concentração de hemoglobina globular média (%)	30,7	32,6	33,7	---	---	---
Contagem de reticulócitos (%)	0	0	0	---	---	---
Contagem de plaquetas / $\mu$ L	282.000	75.000	34.000	---	---	---
Proteínas plasmáticas totais (g/dL)	7.0	7.0	7.2	---	---	---
Fibrinogênio (mg/dL)	400	400	200	---	---	---
Série branca						
Leucócitos totais / $\mu$ L	6400	6500	7100			
Basófilos	(%)	0	0	0	---	---
	(/ $\mu$ L)	0	0	0	---	---
Eosinófilos	(%)	08	0	0	---	---
	(/ $\mu$ L)	512	0	0	---	---
Neutrófilos Bastões	(%)	02	02	14	---	---
	(/ $\mu$ L)	128	130	994	---	---
Neutrófilos Segmentados	(%)	30	49	38	---	---
	(/ $\mu$ L)	1920	3185	2698	---	---
Linfócitos	(%)	56	48	42	---	---
	(/ $\mu$ L)	3584	3120	2982	---	---
Monócitos	(%)	04	01	06	---	---
	(/ $\mu$ L)	256	65	426	---	---



Envenenamento Botrópico – Bovino 5713: Hemograma, contagem de plaquetas, reticulócitos, proteínas plasmáticas totais e fibrinogênio

Série vermelha							
Horas após a inoculação	0	2	6	12	24	48	
Hemoglobina (g/dL)	11,0	11,0	9,4	6,8	---	---	
Hemácias (milhões/ $\mu$ L)	8,50	8,50	7,00	5,00	---	---	
Volume globular (%)	35,0	35,0	29,4	21,0	---	---	
Volume globular médio (fl)	41,1	41,1	42,0	42,0	---	---	
Hemoglobina globular média (pg)	12,9	12,9	13,4	13,6	---	---	
Concentração de hemoglobina globular média (%)	31,4	31,4	31,9	32,3	---	---	
Contagem de reticulócitos (%)	0	0	0	0	---	---	
Contagem de plaquetas / $\mu$ L	142.000	179.000	135.000	138.000	---	---	
Proteínas plasmáticas totais (g/dL)	7.0	7.0	6.0	5.0	---	---	
Fibrinogênio (mg/dL)	300	300	200	200	---	---	
Série branca							
Leucócitos totais / $\mu$ L	8.200	11.000	109.000	12.400			
Basófilos	(%)	0	0	0	0	---	---
	(/ $\mu$ L)	0	0	0	0	---	---
Eosinófilos	(%)	2	0	0	0	---	---
	(/ $\mu$ L)	162	0	0	0	---	---
Neutrófilos Bastões	(%)	0	0	0	04	---	---
	(/ $\mu$ L)	0	0	0	496	---	---
Neutrófilos Segmentados	(%)	22	36	32	30	---	---
	(/ $\mu$ L)	1804	3960	3488	3720	---	---
Linfócitos	(%)	70	60	60	60	---	---
	(/ $\mu$ L)	5740	6600	6540	7440	---	---
Monócitos	(%)	6	04	08	06	---	---
	(/ $\mu$ L)	492	440	872	744	---	---

Envenenamento Botrópico – Bovino 5714: Hemograma, contagem de plaquetas, reticulócitos, proteínas plasmáticas totais e fibrinogênio

Série vermelha						
Horas após a inoculação	0	2	6	12	24	48
Hemoglobina (g/dL)	10,0	9,8	8,9	8,0	6,7	3,7
Hemácias (milhões/ $\mu$ L)	7,40	7,00	7,00	6,00	4,80	2,80
Volume globular (%)	30,0	29,0	30,0	24,7	19,9	11,7
Volume globular médio (fl)	40,5	41,4	42,8	41,1	41,4	41,7
Hemoglobina globular média (pg)	13,5	14,0	12,7	13,3	13,9	13,2
Concentração de hemoglobina globular média (%)	33,3	33,7	29,6	32,3	33,6	31,6
Contagem de reticulócitos (%)	0	0	0	0	0	0
Contagem de plaquetas / $\mu$ L	681.000	297.000	107.000	74.000	84.000	84.000
Proteínas plasmáticas totais (g/dL)	7.4	7.4	7.2	6.4	5.8	5.8
Fibrinogênio (mg /dL)	400	400	400	200	200	200
Série branca						
Leucócitos totais / $\mu$ L	8.700	11.000	12.400	108.000	11.700	15.800
Basófilos	(%)	0	0	0	0	0
	(/ $\mu$ L)	0	0	0	0	0
Eosinófilos	(%)	0	02	0	0	0
	(/ $\mu$ L)	0	220	0	0	0
Neutrófilos Bastões	(%)	02	02	04	0	02
	(/ $\mu$ L)	174	220	496	0	234
Neutrófilos Segmentados	(%)	20	42	42	44	40
	(/ $\mu$ L)	1740	4620	5208	4752	4680
Linfócitos	(%)	72	50	46	54	57
	(/ $\mu$ L)	6264	5500	5704	5832	6669
Monócitos	(%)	04	04	08	02	01
	(/ $\mu$ L)	348	440	992	216	117

Envenenamento Botrópico – Bovino 5715: Hemograma, contagem de plaquetas, reticulócitos, proteínas plasmáticas totais e fibrinogênio

Série vermelha							
Horas após a inoculação		0	2	6	12	24	48
Hemoglobina (g/dL)		8,0	8,0	8,0	4,8	---	---
Hemácias (milhões/ $\mu$ L)		5,70	5,70	6,00	3,50	---	---
Volume globular (%)		25,0	25,4	25,4	14,7	---	---
Volume globular médio (fl)		43,8	44,5	42,3	42,0	---	---
Hemoglobina globular média (pg)		14,0	14,0	13,3	13,7	---	---
Concentração de hemoglobina globular média (%)		32,0	31,4	31,4	32,6	---	---
Contagem de reticulócitos (%)		0	0	0	0	---	---
Contagem de plaquetas / $\mu$ L		736.000	305.000	108.000	62.000	---	---
Proteínas plasmáticas totais (g/dL)		6,8	6,8	7,2	6,7	---	---
Fibrinogênio (mg/dL)		300	300	200	200	---	---
Série branca							
Leucócitos totais / $\mu$ L		7100	8400	7400	8900		
Basófilos	(%)	0	0	0	0	---	---
	(/ $\mu$ L)	0	0	0	0	---	---
Eosinófilos	(%)	04	0	02	02	---	---
	(/ $\mu$ L)	284	0	148	178	---	---
Neutrófilos Bastões	(%)	02	02	04	02	---	---
	(/ $\mu$ L)	142	168	296	178	---	---
Neutrófilos Segmentados	(%)	15	26	46	34	---	---
	(/ $\mu$ L)	1065	2184	3404	3026	---	---
Linfócitos	(%)	71	68	47	61	---	---
	(/ $\mu$ L)	5041	5712	3478	5429	---	---
Monócitos	(%)	08	04	01	01	---	---
	(/ $\mu$ L)	568	336	74	89	---	---

Envenenamento Botrópico – Bovino 5716: Hemograma, contagem de plaquetas, reticulócitos, proteínas plasmáticas totais e fibrinogênio

Série vermelha							
Horas após a inoculação	0	2	6	12	24	48	120
Hemoglobina (g/dL)	11,9	11,0	11,0	9,7	6,4	3,8	4,0
Hemácias (milhões/ $\mu$ L)	8,00	8,00	8,00	7,40	4,80	2,80	3,00
Volume globular (%)	35,9	35,4	33,5	30,0	20,4	11,9	13,9
Volume globular médio (fl)	44,8	44,2	41,7	40,5	42,5	42,5	46,3
Hemoglobina globular média (pg)	14,8	13,7	13,7	13,1	13,3	13,5	13,3
Concentração de hemoglobina globular média (%)	33,1	31,0	32,9	32,3	31,3	31,9	28,7
Contagem de reticulócitos (%)	0	0	0	0	0	0	0
Contagem de plaquetas / $\mu$ L	234.000	216.000	128.000	118.000	105.000	168.000	158.000
Proteínas plasmáticas totais (g/dL)	7.6	7.0	7.4	7.0	6.8	5.4	5.8
Fibrinogênio (mg/dL)	300	300	200	200	200	200	200
Série branca							
Leucócitos totais / $\mu$ L	8900	11800	9900	8700	7400	4700	5700
Basófilos	(%)	0	0	0	0	0	0
	(/ $\mu$ L)	0	0	0	0	0	0
Eosinófilos	(%)	04	0	0	0	02	0
	(/ $\mu$ L)	356	0	0	0	148	0
Neutrófilos Bastões	(%)	0	0	04	04	0	0
	(/ $\mu$ L)	0	0	396	348	0	114
Neutrófilos Segmentados	(%)	18	66	38	30	16	22
	(/ $\mu$ L)	1602	7788	3762	2610	1184	1254
Linfócitos	(%)	70	28	56	62	78	74
	(/ $\mu$ L)	6230	3304	5544	5394	5772	4218
Monócitos	(%)	08	06	02	04	04	02
	(/ $\mu$ L)	712	708	198	348	296	114

Envenenamento Botrópico – Bovino 5717: Hemograma, contagem de plaquetas, reticulócitos, proteínas plasmáticas totais e fibrinogênio

Série vermelha							
Horas após a inoculação		0	2	6	10	24	48
Hemoglobina (g/dL)		9,8	9,9	9,0	5,0	---	---
Hemácias (milhões/ $\mu$ L)		7.03	7.08	6.50	3.67	---	---
Volume globular (%)		31,0	32,0	26,0	15,0	---	---
Volume globular médio (fl)		44,0	45,1	40,0	40,8	---	---
Hemoglobina globular média (pg)		13,9	13,9	13,8	13,6	---	---
Concentração de hemoglobina globular média (%)		31,6	30,9	34,6	33,3	---	---
Contagem de reticulócitos (%)		00/00	00/00	00/00	00/00	---	---
Contagem de plaquetas / $\mu$ L		380.000	270.000	150.000	40.000	---	---
Proteínas plasmáticas totais (g/dL)		7,2	8,0	7,6	6,4	---	---
Fibrinogênio (mg/dL)		600	400	600	200	---	---
Série branca							
Leucócitos totais / $\mu$ L		12.000	15.400	18.600	37.200		
Basófilos	(%)	00	00	00	00		---
	(/ $\mu$ L)	00	00	00	00		---
Eosinófilos	(%)	02	00	00	00		---
	(/ $\mu$ L)	240	00	00	00		---
Neutrófilos Bastões	(%)	02	02	00	00		---
	(/ $\mu$ L)	240	308	00	00		---
Neutrófilos Segmentados	(%)	32	52	70	46		---
	(/ $\mu$ L)	3840	8008	13.020	17.112		---
Linfócitos	(%)	58	44	28	52		---
	(/ $\mu$ L)	6960	6776	5208	19.344		---
Monócitos	(%)	06	02	02	02		---
	(/ $\mu$ L)	720	308	272	744		---

Envenenamento Botrópico – Bovino 5718: Hemograma, contagem de plaquetas, reticulócitos, proteínas plasmáticas totais e fibrinogênio

Série vermelha							
Horas após a inoculação		0	2	6	12	24	34
Hemoglobina (g/dL)		9,7	9,8	9,7	9,0	5,0	2,5
Hemácias (milhões / $\mu$ L)		6,89	6,90	6,91	6,48	4,00	2,00
Volume globular (%)		30,0	31,0	29,0	26,0	16,0	8,0
Volume globular médio (fl)		43,5	44,9	41,9	40,1	40,0	40,0
Hemoglobina globular média (pg)		14,0	14,2	14,0	13,8	12,5	12,5
Concentração de hemoglobina globular média (%)		32,3	31,6	33,4	34,6	31,2	31,2
Contagem de reticulócitos (%)		00/00	00/00	00/00	00/00	00/00	00/00
Contagem de plaquetas / $\mu$ L		386.000	260.000	169.000	151.000	50.000	20.000
Proteínas plasmáticas totais (g/dL)		7,2	7,4	6,8	5,4	3,6	4,0
Fibrinogênio (mg/dL)		400	400	600	200	200	200
Série branca							
Leucócitos totais / $\mu$ L		9.000	11.400	19.400	13.600	10.000	18.400
Basófilos	(%)	00	00	00	00	00	00
	(/ $\mu$ L)	00	00	00	00	00	00
Eosinófilos	(%)	00	00	00	00	00	00
	(/ $\mu$ L)	00	00	00	00	00	00
Neutrófilos Bastões	(%)	00	00	00	02	02	00
	(/ $\mu$ L)	00	00	00	272	200	00
Neutrófilos Segmentados	(%)	42	45	52	58	41	60
	(/ $\mu$ L)	3780	5130	10098	7888	4100	11040
Linfócitos	(%)	51	53	46	38	56	32
	(/ $\mu$ L)	4590	6042	8924	5168	5600	5888
Monócitos	(%)	07	02	02	02	01	08
	(/ $\mu$ L)	630	228	388	272	100	1472

Envenenamento Botrópico – Bovino 5712 (Controle): Hemograma, contagem de plaquetas, reticulócitos, proteínas plasmáticas totais e fibrinogênio

Série vermelha							
Horas após a inoculação		0	2	6	12	24	48
Hemoglobina (g/dL)		9,3	9,5	9,8	9,4	9,4	9,5
Hemácias (milhões/ $\mu$ L)		7,00	6,70	6,40	6,60	6,60	6,62
Volume globular (%)		28,0	28,4	29,8	29,4	29,0	29,0
Volume globular médio (fl)		40,0	44,1	46,5	44,5	43,9	43,8
Hemoglobina globular média (pg)		13,2	14,5	15,3	14,2	14,2	14,3
Concentração de hemoglobina globular média (%)		33,2	33,1	32,8	31,9	32,4	32,7
Contagem de reticulócitos (%)		0	0	0	0	0	0
Contagem de plaquetas / $\mu$ L		305.000	305.000	306.000	280.000	246.000	296.000
Proteínas plasmáticas totais (g/dL)		7,0	7,2	7,6	7,2	7,4	7,2
Fibrinogênio (mg/dL)		300	300	300	400	300	300
Série branca							
Leucócitos totais / $\mu$ L		7400	6500	6700	6700	6700	6700
Basófilos	(%)	0	0	0	0	0	0
	(/ $\mu$ L)	0	0	0	0	0	0
Eosinófilos	(%)	0	0	0	0	02	02
	(/ $\mu$ L)	0	0	0	0	134	134
Neutrófilos Bastões	(%)	02	0	0	02	02	02
	(/ $\mu$ L)	148	0	0	134	134	134
Neutrófilos Segmentados	(%)	30	30	32	24	26	16
	(/ $\mu$ L)	2220	2134	2144	1608	1742	1072
Linfócitos	(%)	62	64	66	70	68	74
	(/ $\mu$ L)	4588	4554	4422	4690	4556	4958
Monócitos	(%)	06	04	02	04	02	06
	(/ $\mu$ L)	444	254	134	268	134	402

Envenenamento botrópico - Bovino 5564 (Controle): Hemograma, contagem de plaquetas, reticulócitos, proteínas plasmáticas totais e fibrinogênio

Série vermelha						
Horas após a inoculação		0	6	12	24	48
Hemoglobina (g/dL)		8,0	8,0	7,8	7,0	7,2
Hemácias (milhões $\mu$ L)		5,3	5,2	5,29	5,20	5,1
Volume globular (%)		25,0	24,0	23,0	21,1	21,5
Volume globular médio (fl)		47,1	46,1	43,4	40,5	42,1
Hemoglobina globular média (pg)		15,0	15,3	14,7	13,4	14,1
Concentração de hemoglobina globular média (%)		32,0	33,3	33,9	33,3	33,4
Contagem de reticulócitos (%)		0	0	0	0	0
Contagem de plaquetas $\mu$ L		187.000	121.000	119.000	129.000	105.000
Proteínas plasmáticas totais (g/dL)		7,0	7,0	7,4	7,0	7,4
Fibrinogênio (mg/dL)		400	400	200	400	200
Série branca						
Leucócitos totais $\mu$ L		7.000	7.400	7.000	8.600	8.400
Basófilos	(%)	0	0	0	0	0
	( $\mu$ L)	0	0	0	0	0
Eosinófilos	(%)	0	04	06	06	04
	( $\mu$ L)	0	296	420	516	336
Neutrófilos Bastões	(%)	01	0	04	0	0
	( $\mu$ L)	70	0	280	0	0
Neutrófilos Segmentados	(%)	22	24	20	24	20
	( $\mu$ L)	1540	1776	1400	2064	1680
Linfócitos	(%)	76	71	68	68	74
	( $\mu$ L)	5320	5254	4760	5848	6216
Monócitos	(%)	01	01	02	02	02
	( $\mu$ L)	70	54	140	172	168



## Anexo B. Dosagens bioquímicas de bovinos submetidos ao envenenamento botrópico.

### Envenenamento Botrópico – Bovino 5711: Bioquímica

Horas após a inoculação	0	2	6	12	24	48
Glicose (mg/dL)	74,3	60,1	59,3	---	---	---
Uréia (mg/dL)	16,3	24,3	31,2	---	---	---
Creatinina (mg/dL)	1,5	1,3	1,4	---	---	---
Proteínas séricas totais (g/dL)	6,8	6,8	6,8	---	---	---
ASAT (TGO) (U/L)	27,6	30,5	38,8	---	---	---
ALAT (TGP) (U/L)	10,4	10,4	14,4	---	---	---
GamaGT(U/L)	29,0	26,0	24,0	---	---	---
CK(U/L)	200,0	276,0	133,0	---	---	---
DHL (UI/L)	801,3	821,0	950,2	---	---	---

### Envenenamento Botrópico – Bovino 5713: Bioquímica

Horas após a inoculação	0	2	6	12	24	48
Glicose (mg/dL)	74,1	96,5	94,5	125,9	---	---
Uréia (mg/dL)	20,0	3,7	23,2	23,7	---	---
Creatinina (mg/dL)	1,6	1,7	2,5	2,5	---	---
Proteínas séricas totais (g/dL)	6,7	6,7	5,9	4,9	---	---
ASAT (TGO) (U/L)	27,4	33,2	30,8	30,8	---	---
ALAT (TGP) (U/L)	10,4	10,4	12,5	12,0	---	---
GamaGT(U/L)	25,0	22,0	26,0	26,0	---	---
CK(U/L)	167,0	760	849,0	966,0	---	---
DHL (UI/L)	1202,0	2550	1268,0	1262,1	---	---

### Envenenamento Botrópico – Bovino 5714: Bioquímica

Horas após a inoculação	0	2	6	12	24	48
Glicose (mg/dL)	74,7	104,1	104,3	169,3	152,4	172,4
Uréia (mg/dL)	20,0	25,1	19,3	20,7	26,4	41,6
Creatinina (mg/dL)	1,5	1,8	2,7	2,5	2,1	1,9
Proteínas séricas totais (g/dL)	6,7	7,1	6,8	6,3	5,1	5,2
ASAT (TGO) (U/L)	17,8	29,4	26,0	23,1	32,7	38,5
ALAT (TGP) (U/L)	7,7	10,4	11,0	10,1	11,0	12,0
GamaGT(U/L)	25,7	20,0	21,8	20,2	23,0	28,9
CK(U/L)	58,0	455,0	481,0	390,0	416	2446,0
DHL (UI/L)	1178,0	1210,0	1262,1	1207,0	1740,0	2722,0

### Envenenamento Botrópico – Bovino 5715: Bioquímica

Horas após a inoculação	0	2	6	12	24	48
Glicose (mg/dL)	66,3	116,1	180,7	353,8	---	---
Uréia (mg/dL)	18,1	23,9	38,2	50,7	---	---
Creatinina (mg/dL)	2,0	2,0	1,8	1,8	---	---
Proteínas séricas totais (g/dL)	6,7	6,7	6,6	6,6	---	---
ASAT (TGO) (U/L)	24,5	27,4	19,0	31,2	---	---
ALAT (TGP) (U/L)	11,0	11,2	15,0	20,2	---	---
GamaGT(U/L)	26,0	21,1	23,0	20,0	---	---
CK(U/L)	87,4	1250,0	1350	1588	---	---
DHL (UI/L)	1202,4	1814,0	2983	2302	---	---

Envenenamento Botrópico – Bovino 5716: Bioquímica

Horas após a inoculação	0	2	6	12	24	48	120
Glicose (mg/dL)	75,0	110,5	164,2	182,9	195,2	85,9	77,0
Uréia (mg/dL)	20,0	27,2	21,0	23,8	29,4	31,8	30,3
Creatinina (mg/dL)	2,0	2,3	1,9	1,7	1,8	1,6	1,6
Proteínas séricas totais (g/dL)	7,4	6,5	7,1	6,9	6,6	5,3	5,7
ASAT (TGO) (U/L)	20,4	25,1	20,0	38,7	38,7	28,4	24,8
ALAT (TGP) (U/L)	11,2	10,3	12,8	28,0	12,7	10,7	9,8
GamaGT(U/L)	20,7	21,9	24,0	22,0	22,0	23,0	23,0
CK(U/L)	74,1	475,0	792,0	961,0	1829,0	5373	1286,0
DHL (UI/L)	983,5	1303,0	1926,0	1664,0	2024,0	2628,6	1692,0

Envenenamento Botrópico – Bovino 5717: Bioquímica

Horas após a inoculação	0	2	6	10	24	48
Glicose (mg/dL)	71,0	64,7	58,7	62,3	---	---
Uréia (mg/dL)	12,1	14,0	15,0	16,2	---	---
Creatinina (mg/dL)	1,2	1,3	1,1	1,4	---	---
Proteínas séricas totais (g/dL)	6,9	6,7	5,7	5,4	---	---
ASAT (TGO) (U/L)	25,0	25,2	25,0	26,1	---	---
ALAT (TGP) (U/L)	10,0	11,0	10,9	11,0	---	---
GamaGT(U/L)	13,0	9,0	10,0	8,0	---	---
CK(U/L)	105,4	135,0	455,0	961,0	---	---
DHL (UI/L)	759,0	910,0	997,0	1021,0	---	---

### Envenenamento Botrópico – Bovino 5718: Bioquímica

Horas após a inoculação	0	2	6	12	24	34
Glicose (mg/dL)	61,0	59,1	78,9	69,4	71,1	54,7
Uréia (mg/dL)	13,0	15,1	15,0	15,8	16,0	19,0
Creatinina (mg/dL)	1,0	1,0	1,0	1,1	1,3	1,5
Proteínas séricas totais (g/dL)	6,8	6,3	6,6	5,7	5,9	5,3
ASAT (TGO) (U/L)	24,0	25,0	24,9	24,7	26,0	25,8
ALAT (TGP) (U/L)	8,6	9,6	9,7	9,6	10,0	10,2
GamaGT(U/L)	17,0	17,0	16,0	16,0	6,0	8,0
CK(U/L)	125,0	142,0	158,0	338,0	425,0	1868,0
DHL (UI/L)	587,0	641,0	1064,0	1398,0	1492,0	1517,0

### Envenenamento Botrópico – Bovino 5712 (Controle): Bioquímica

Horas após a inoculação	0	2	6	12	24	48
Glicose (mg/dL)	70,8	73,1	75,0	75,0	74,6	71,9
Uréia (mg/dL)	20,0	20,0	20,0	20,0	19,0	20,0
Creatinina (mg/dL)	1,6	1,6	1,7	1,8	1,8	1,8
Proteínas séricas totais (g/dL)	6,8	7,0	7,2	7,1	7,2	6,9
ASAT (TGO) (U/L)	32,7	32,7	32,8	32,1	20,7	19,0
ALAT (TGP) (U/L)	10,3	10,3	10,3	11,0	10,4	9,1
GamaGT(U/L)	23,0	24,0	25,0	25,0	24,0	25,0
CK(U/L)	96,0	68,0	49,0	59,0	55,2	103,2
DHL (UI/L)	1190	1148	1067,0	1073,0	1079	1049

Envenenamento botrópico - Bovino 5564 (Controle): Bioquímica

Horas após a inoculação	0	6	12	24	48
Glicose (mg/dL)	78,1	78,0	86,7	82,2	76,8
Uréia (mg/dL)	14,7	31,5	23,5	29,9	36,5
Creatinina (mg/dL)	1,7	1,6	1,6	1,7	1,7
Proteínas séricas totais (g/dL)	6,9	6,5	6,9	6,8	7,0
AST (TGO) (U/L)	16,0	23,7	35,9	32,3	20,4
ALT (TGP) (U/L)	13,4	13,3	32,9	35,4	22,1
GamaGT (U/L)	21,0	23,0	29,0	28,0	24,0
CK (U/L)	44,0	91,5	216	220	235,0
DHL (UI/L)	1771	1933	2145	2336	2478

**Anexo C. Avaliação da coagulação sanguínea: tempo de ativação da protrombina (TAP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) dos bovinos submetidos ao envenenamento botrópico.**

<b>Tempo de ativação da protrombina em segundos*</b>							
<b>TAP</b>							
<b>Bovino</b>	<b>0</b>	<b>02</b>	<b>06</b>	<b>12</b>	<b>24</b>	<b>48</b>	<b>120</b>
<b>5711</b>	19,2 s	35,4 s	+ 1200 s	---	---	---	---
<b>5713</b>	21 s	21 s	+ 600 s	+ 600 s	---	---	---
<b>5714</b>	52 s	30 s	+ 600 s	+ 600 s	+ 600 s	---	---
<b>5715</b>	25 s	22 s	+ 600 s	+ 600 s	---	---	---
<b>5716</b>	25 s	25 s	+ 600 s	+ 600s	+ 600 s	+ 900 s	+ 900 s
<b>5717<sup>1</sup></b>	31 s	42 s	60 s	112 s	---	---	---
<b>5718<sup>2</sup></b>	30 s	42 s	49 s	54 s	65 s	125 s	---
<b>5712 (Controle)</b>	24,0 s	36,0 s	24,0 s	30 s	36 s	37 s	---
<b>5564 (Controle)</b>	24,0 s	24,5 s	25,5 s	23,4 s	24.6 s	17.3 s	---

\* 5717<sup>1</sup> - Última coleta realizada 10 horas após a inoculação  
 5718<sup>2</sup> - Última coleta realizada 34 horas após a inoculação  
 A interpretação das provas de coagulação é executada através da relação paciente / testemunho, cujo resultado não deve ser superior a 1,3, isto é, o valor deve ser no máximo entre 20 a 30 % superior ao testemunho.

Tempo de tromboplastina parcial ativada em segundos. \*

### TTPA

<b>Bovino</b>	<b>0</b>	<b>02</b>	<b>06</b>	<b>12</b>	<b>24</b>	<b>48</b>	<b>120</b>
<b>5711</b>	26 s	30 s	90 s	---	---	---	---
<b>5713</b>	32 s	30 s	440 s	+ 600 s	---	---	---
<b>5714</b>	34 s	32 s	+ 600 s	+ 600 s	+ 600 s	---	---
<b>5715</b>	37 s	27 s	+ 600 s	+ 600 s	---	---	---
<b>5716</b>	37 s	59 s	+ 600 s	+ 600 s	+ 600 s	+ 900 s	+ 900 s
<b>5717<sup>1</sup></b>	39 s	54 s	187 s	310 s	---	---	---
<b>5718<sup>2</sup></b>	42 s	70 s	174 s	185 s	255 s	+ 300 s	---
<b>5712 (Controle)</b>	52 s	20 s	30 s	20 s	21 s	31 s	---
<b>5564 (Controle)</b>	59,0 s	58,3 s	41,3 s	50,8 s	42,7 s	38,4 s	---

\* 5717<sup>1</sup> - Última coleta realizada 10 horas após a inoculação  
 5718<sup>2</sup> - Última coleta realizada 34 horas após a inoculação  
 A interpretação das provas de coagulação é executada através da relação  
 paciente / testemunho, cujo resultado não deve ser superior a 1,3, isto é, o valor  
 deve ser no máximo entre 20 a 30 % superior ao testemunho.