

UFRRJ

INSTITUTO DE VETERINÁRIA

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

DISSERTAÇÃO

**Envenenamento Experimental por *Bothrops
jararaca* e *B. jararacussu* em Ovinos:
Aspectos Clínico-patológicos e
Laboratoriais.**

Ana Paula de Aragão Gama

2009



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA**

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

**ENVENENAMENTO EXPERIMENTAL POR
Bothrops jararaca e *B. jararacussu* EM OVINOS: ASPECTOS
CLÍNICO-PATOLÓGICOS E
LABORATORIAIS.**

ANA PAULA DE ARAGÃO GAMA

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 2009

636.3089159

G184e

T

Gama, Ana Paula de Aragão, 1981-
Envenenamento experimental por
Bothrops jararaca e B. jararacussu em
ovinos: aspectos clínico-patológicos e
laboratoriais / Ana Paula de Aragão
Gama - 2009.

98 f. : il.

Orientador: Paulo Fernando de
Vargas Peixoto.

Dissertação (mestrado) -
Universidade Federal Rural do Rio de
Janeiro, Curso de Pós-Graduação em
Ciências Veterinárias.

Bibliografia: f. 88-98

1. Ovino - Toxicologia - Teses. 2.
Cobra venenosa - Veneno - Teses. 3.
Cobra venenosa - Veneno - Toxicologia
- Teses. 4. Toxicologia - modelos
animais - Teses. 5. Veneno - Efeito
fisiológico - Teses. I. Peixoto,
Paulo Fernando de Vargas, 1958-. II.
Universidade Federal Rural do Rio de
Janeiro. Curso de Pós-Graduação em
Ciências Veterinárias. III. Título.

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

ANA PAULA DE ARAGÃO GAMA

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 18 / 02 / 09



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



Flávio Augusto Soares Graça. Dr. UCB



Ticiania do Nascimento França. Dr. UFRRJ.

DEDICATÓRIA

À minha mãe pelo apoio,
confiança e incentivo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha mãe por todo apoio e incentivo dado a mim em tudo o que faço. Saiba que faço por nós.

Todos da minha família, em especial minhas tias Ruth e Léa, por todo apoio dado a mim e minha mãe.

Ao professor, chefe e amigo Flávio Graça pelas inúmeras e incansáveis ajudas, por todo o incentivo e por ter sempre acreditado em mim.

Aos professores e orientadores Carlos Tokarnia e Paulo Peixoto por todos os ensinamentos e pela oportunidade de participar de seus trabalhos e projetos.

Ao Dr. Aníbal R. Melgarejo e Luís Eduardo R. da Cunha, do Instituto Vital Brazil (Niterói/RJ), pela doação dos venenos ofídicos utilizados no presente trabalho.

À professora Ticiania França pela valiosa colaboração neste trabalho e pela paciência em seus ensinamentos.

À colega Cleide Domingues por todo apoio nos exames de patologia clínica realizados neste trabalho.

À professora e amiga Rosaura Rodrigues pela constante e eterna amizade.

Aos colegas Elise, Tiago e Laura por todo apoio, companheirismo e amizade.

Aos colegas Vivian, Saulo, Michel, Bruno Martini, Luís Gustavo, Juliana, Alexandre Galvão, professora Marilene, José Carlos (Batata), Priscila, Aline, Amanda, Carlinha e Cláudio, Guilherme e Helô, Bruno e César pela preciosa ajuda nos experimentos, pelo companheirismo em sala de aula ou pela simples companhia nesses dois anos.

Aos também colegas Ricardo, Selma, João Luís, Seu Zé e Seu Luís por toda ajuda.

RESUMO

GAMA, Ana Paula de Aragão. **Envenenamento experimental por *Bothrops jararaca* e *B. jararacussu* em ovinos: aspectos clínico-patológicos e laboratoriais.** 2009. 98 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias, Sanidade Animal). Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2009.

Esse estudo teve como objetivo determinar as alterações clínico-patológicas e laboratoriais em ovinos inoculados com a peçonha de *Bothrops jararaca* e *B. jararacussu*, no intuito de fornecer subsídios que possam facilitar o estabelecimento do diagnóstico e do diagnóstico diferencial dessa condição. Os venenos liofilizados foram diluídos em 1 ml de solução fisiológica e administrados a quatro ovinos por via subcutânea. Três ovinos foram a óbito e um que recebeu a dose de 0,5 mg/kg (*B. jararaca*), recuperou-se. Os sinais clínicos tiveram início entre 7 minutos e 1 hora. O período de evolução variou de 7 horas e 9 minutos a 21 horas e 59 minutos. O quadro clínico, independentemente das doses, caracterizou-se por aumento de volume (hematoma/edema) no local da inoculação, tempo de sangramento e de preenchimento capilar aumentados; taquicardia, dispnéia, mucosas hipocoradas e apatia em alguns animais. O exame laboratorial revelou acentuada anemia normocítica normocrômica, trombocitopenia, acentuada redução de fibrinogênio e proteínas plasmáticas totais, hematócrito diminuído em dois animais, além de acentuado aumento de creatinaquinase e desidrogenase láctica em todos os animais. À necropsia, os principais achados eram extensos hematomas/edemas no local da inoculação e tecidos adjacentes e, em dois animais, acentuado edema pulmonar agudo (*B. jararacussu*). Além de hemorragias/edema, a principal alteração histopatológica verificada foi necrose das fibras musculares e de vasos, no local de inoculação e adjacências. Nos ovinos deste estudo, o aumento de volume observado no local de inoculação e adjacências era constituído por sangue (*B. jararaca*) e edema (*B. jararacussu*).

Palavras chave: Picada de cobra, *Bothrops jararaca*, *B. jararacussu*, Ovinos.

ABSTRACT

GAMA, Ana Paula de Aragão. **Experimental poisoning by *Bothrops jararaca* and *B. jararacussu* in sheep: clinic-pathological and laboratory aspects**. 2009. 98 p. Dissertation (Master Science in Veterinary Science, Animal Health). Instituto de Veterinária. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2009.

This study had as a purpose determine the clinic-pathological and laboratory changes in inoculated sheeps with the *Bothrops jararaca* and *B. jararacussu* poison, for the purpose to provide subsidies for the establishment of the diagnosis and differential diagnosis of snake bites. The liofilized venoms were diluted in 1 ml saline and administrated subcutaneously into four sheep. Three of the animals died, and the one that received 0.5 mg/kg (*B. jararaca*) recovered. Clinical signs were observed from 7 minutes to 1 hour after inoculation. The evolution period varied from 7 hours and 9 minutes up to 21 hours and 59 minutes. The symptoms, independent of the dosage, were swelling (hemorrhage/oedema) of the inoculation site, increased bleeding time and capillary filling; tachycardia, dyspnea, hypercorated mucous membranes and diminished reaction to external stimuli in some animals. Laboratory exam revealed pronounced normocytic and normochromic anemia, thrombocytopenia, slight reduction of fibrogen and total plasmatic protein, diminished hematocrit in too animals, besides pronounced increase of the creatinaquinase and lactic dehydrogenase. The main findings at necropsy were large hemorrhagic or oedema areas in the subcutaneous tissue of the inoculation site. Besides hemorrhages/oedema, the main histopathologic alteration was hyalinization of muscle fibers and vessels, most severe at the inoculation site. This study it was seen, that the swelling at the inoculation site and adjacency was due to blood, for *B. jararaca* venom and oedema, for *B. jararacussu* venom.

Keywords: Snake bite, *Bothrops jararaca*, *B. jararacussu*, Sheep.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	<i>Bothrops jararaca</i>	3
Figura 2.	Representação das diferentes formas de apresentação de cores e desenhos da <i>Bothrops jararaca</i>	4
Figura 3.	<i>Bothrops jararacussu</i>	5
Figura 4.	Representação da <i>Bothrops jararacussu</i> fêmea e macho.....	6
Figura 5.	Mapa de distribuição da espécie <i>B. jararaca</i>	7
Figura 6.	Mapa de distribuição da espécie <i>B. jararacussu</i>	7
Figura 7.	Procedência das notificações segundo as Regiões fisiográficas do Brasil, 1990-1993.....	9
Figura 8.	Distribuição dos acidentes ofídicos segundo o gênero da serpente peçonhenta Brasil, 1990-1993.....	9
Figura 9.	Discreto ponto avermelhado no local da inoculação e leve aumento de volume na região submandibular. Ovino 5751.....	52
Figura 10.	Avermelhamento perceptível sob a pele com aumento de volume e ponto hemorrágico. Ovino 5751.....	53
Figura 11.	Animal com enterorragia, 8h 48min após a inoculação. No detalhe, sangue vivo recobrando as fezes. Ovino 5751.....	53
Figura 12.	Aumento de volume na altura dos músculos semi-tendinoso e semi-membranoso. Ovino 5753.....	54
Figura 13.	Grande aumento de volume por todo MPD, 31h após a inoculação. No detalhe, o avermelhamento e o aumento de volume são mais perceptíveis. Ovino 5753.....	55
Figura 14.	Diferentes fases da regressão/recuperação das lesões. Em A , mesmo animal da figura anterior, já com evidente regressão das lesões, quatro dias após a inoculação. As figuras seqüentes mostram a melhora clínica do animal, cinco, seis e nove dias após a inoculação. Ovino 5753.....	56
Figura 15.	Leve aumento de volume com área avermelhada logo abaixo do ponto de inoculação. Ovino 5752.....	57
Figura 16.	Variação da temperatura do tempo zero até o óbito ou 30 horas após a inoculação.....	59
Figura 17.	Variação da frequência cardíaca do tempo “zero” até 30 horas após a inoculação.....	60
Figura 18.	Variação da frequência respiratória do tempo “zero” até 30 horas após a inoculação.....	61
Figura 19.	Valores do hematócrito mensurados no tempo zero e valor máximo após a inoculação.....	63
Figura 20.	Níveis de plaquetas mensuradas no tempo zero e valor mínimo após a inoculação.....	63
Figura 21.	Níveis de proteínas plasmáticas totais mensurados no tempo zero e valor mínimo após a inoculação.....	64

Figura 22.	Níveis plasmáticos de fibrinogênio mensurados no tempo zero e valor mínimo após a inoculação.....	64
Figura 23.	Níveis séricos de creatinaquinase no tempo zero e máximo após a inoculação.....	66
Figura 24.	Níveis séricos de desidrogenase láctica no tempo zero e máximo após a inoculação.....	66
Figura 25.	Níveis séricos de uréia no tempo zero e máximo após a inoculação....	67
Figura 26.	Níveis séricos de creatinina no tempo zero e máximo após a inoculação.....	67
Figura 27.	Tempo de sangramento observado no tempo zero e máximo após a inoculação.....	68
Figura 28.	Tempo de ativação da protrombina (TAP) mensurado no tempo zero e valor máximo após a inoculação.....	69
Figura 29.	Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) mensurado no tempo zero e valor máximo após a inoculação.....	69
Figura 30.	Presença de edema, congestão e hemorragia nas conjuntivas superior e inferior. Ovino 5751.....	71
Figura 31.	Extensas áreas de hemorragia perceptíveis sob a mucosa nas gengivas da maxila e mandíbula. Ovino 5751.....	71
Figura 32.	Acentuado avermelhamento escuro com aumento de volume perceptíveis através da pele que se estende desde a comissura labial até a região esternal. Ovino 5751.....	72
Figura 33.	Presença de sangue em tecido subcutâneo e intermuscular na região submandibular adjacente ao local da inoculação e na área cervical ventral. Ovino 5751.....	72
Figura 34.	Detalhe da foto anterior após secção de pele na porção média da região cervical. Observa-se o predomínio de “edema hemorrágico”. Ovino 5751.	73
Figura 35.	Nesse local (região cervical proximal) há predomínio de hemorragia (sangue total). Ovino 5751.....	73
Figura 36.	“Edema hemorrágico” que se estende até a região da escápula. Ovino 5751.....	74
Figura 37.	Pele com discreta hemorragia no local da inoculação e edema do tecido celular subcutâneo subjacente. Ovino 5752.....	75
Figura 38.	Fragmentos de tecidos do local da inoculação. No primeiro fragmento nota-se pele de cor vermelho escura no local da inoculação e, no segundo, edema subcutâneo. Ovino 5752.....	75
Figura 39.	Grande quantidade de espuma esbranquiçada (edema) dentro da traquéia, brônquios e parênquima pulmonar. Ovino 5752.....	76
Figura 40.	Musculatura adjacente ao local da inoculação. Observa-se hemorragia por entre grupos de fibras musculares. Na seta, fibras musculares necróticas associada à infiltração inflamatória incipiente. Ovino 5751 (SAP 31237).....	78
Figura 41.	Área adjacente ao local da inoculação. Verifica-se “edema	

	hemorrágico” com presença de fibrina, algumas células inflamatórias e “hialinização” de fibras musculares. Ovino 5751 (SAP 31237).....	78
Figura 42.	Artéria no tecido celular subcutâneo próximo do local da inoculação. Grande hemorragia intramural e necrose de fibras musculares da camada média. No detalhe, a seta vermelha mostra o ponto de rompimento do endotélio vascular. Ovino 5751 (SAP 31237).....	79
Figura 43.	Artéria do tecido celular subcutâneo adjacente ao local da inoculação. Infiltrado neutrofilico junto ao endotélio e necrose de fibras musculares da camada média. Ovino 5751 (SAP 31237).....	79
Figura 44.	Pele no local da inoculação. Linha de demarcação (infiltrado neutrofilico) da área necrótica superficial. Ovino 5752 (SAP 31249)...	81
Figura 45.	Pele no local da inoculação com hemorragia na derme e ruptura de vênulas (setas). Ovino 5752 (SAP 31249).....	81
Figura 46.	Fibras musculares necróticas, em parte já infiltradas por polimorfonucleares neutrófilos; note edema intersticial com derrame de fibrina. Ovino 5752 (SAP 31249).....	82
Figura 47.	Necrose de arteríola, com infiltração inflamatória neutrofilica com hemorragia no tecido celular subcutâneo. Ovino 5752 (SAP 31249)....	82
Figura 48.	Necrose coagulativa da parede de arteríola com infiltração inflamatória predominantemente neutrocitária. Ovino 5752 (SAP 31249).....	83
Figura 49.	Edema subcutâneo com linfático dilatado e trombo venoso em área adjacente à inoculação. Ovino 5752 (SAP 31249).....	83

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Nomes populares e distribuição geográfica das principais espécies de serpentes da família Viperidae no Brasil.....	8
Tabela 2	Características das principais substâncias de ação tóxica encontradas no veneno da <i>Bothrops jararaca</i>	13
Tabela 3	Características das principais substâncias de ação tóxica encontradas no veneno da <i>Bothrops jararacussu</i>	17
Tabela 4	Relação entre a quantidade de veneno secretada e possibilidade de envenenamento fatal em bovinos por algumas serpentes brasileiras....	21
Tabela 5	Distribuição geográfica e principais ações dos venenos das cascavéis norte-americanas.....	30
Tabela 6	Comparação entre o quadro clínico-patológico em humanos de acidentes por serpentes dos gêneros <i>Bothrops</i> e <i>Crotalus</i>	33
Tabela 7	Enfermidades com quadro clínico semelhante ao do envenenamento botrópico.....	35
Tabela 8	Envenenamento botrópico experimental em ovinos. Principais dados sobre o delineamento experimental e desfecho.....	51
Tabela 9	Envenenamento por <i>B. jararaca</i> e <i>B. jararacussu</i> em ovinos. Aspectos clínicos gerais.....	58

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	REVISÃO DE LITERATURA	2
2.1	Taxonomia, aspectos gerais e morfologia do gênero <i>Bothrops</i>	2
2.2	Distribuição e Habitat das Espécies de Serpentes do Gênero <i>Bothrops</i>	6
2.3	Incidência dos acidentes botrópicos	9
2.3.1	Humanos.....	9
2.3.2	Animais.....	10
2.4	O Veneno botrópico	10
2.4.1	Características gerais do veneno botrópico e suas toxinas.....	11
2.4.2	O veneno da <i>Bothrops jararaca</i>	12
2.4.3	O veneno da <i>Bothrops jararacussu</i>	16
2.4.4	Doses tóxicas e sensibilidade ao veneno botrópico.....	20
2.5	Quadro Clínico-patológico do Envenenamento Botrópico	22
2.5.1	Humanos.....	23
2.5.2	Ovinos.....	23
2.5.2.1	Envenenamento natural.....	23
2.5.2.2	Envenenamento experimental.....	24
2.5.3	Caprinos.....	24
2.5.4	Bovinos.....	24
2.5.4.1	Envenenamento natural.....	24
2.5.4.2	Envenenamento experimental.....	25
2.5.5	Eqüinos.....	26
2.5.6	Suínos	27
2.5.7	Caninos e felinos.....	27
2.5.8	Animais de laboratório.....	28
2.6	As Cascavéis Norte-Americanas (rattlesnakes)	29
2.6.1	Aspectos gerais.....	29
2.6.2	O Veneno das Cascavéis Norte-americanas.....	29
2.6.3	Quadro Clínico-patológico do Envenenamento pelas Cascavéis Norte-americanas	32
2.6.3.1	Humanos.....	32
2.6.3.2	Eqüinos.....	34
2.6.3.3	Suínos.....	34
2.6.3.4	Caninos.....	34
2.6.3.5	Animais de laboratório.....	35
2.7	Diagnóstico Diferencial do Envenenamento Botrópico em Ovinos	35
3	MATERIAL E MÉTODOS	45
3.1	Animais	45
3.2	Local	45
3.3	Procedimento Experimental	45
3.4	Acompanhamento Laboratorial (Patologia Clínica)	48

3.4.1	Hemograma completo.....	48
3.4.2	Bioquímica.....	49
3.4.3	Coagulograma.....	49
3.5	Necropsias	49
3.6	Histopatologia	49
4	RESULTADOS	50
4.1	Quadro Clínico Geral	52
4.2	Patologia clínica	62
4.2.1	Hemograma, proteínas plasmáticas, contagem de plaquetas e fibrinogênio.....	62
4.2.2	Bioquímica sérica.....	65
4.2.3	Avaliação da coagulação sanguínea.....	68
4.3	Achados de Necropsia	70
4.6	Achados Histopatológicos	77
5	DISCUSSÃO	84
5.1	Aspectos Toxicológicos e de Metodologia	84
5.2	Aspectos Clínicos	84
5.2.1	Início dos sintomas.....	84
5.2.2	Quadro clínico geral.....	84
5.3	Patologia Clínica	85
5.3.1	Hemograma, proteínas plasmáticas, contagem de plaquetas e fibrinogênio.....	85
5.3.2	Bioquímica sérica.....	86
5.3.3	Avaliação da coagulação sanguínea.....	86
5.4	Achados de Necropsia	87
5.5	Achados histopatológicos	88
5.6	Diagnóstico Diferencial	88
6	CONCLUSÕES	90
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	91

ANEXOS

Anexo A. Doses tóxicas e sensibilidade ao veneno das Cascavéis norte-americanas

Anexo B. Hemograma dos ovinos experimentalmente inoculados com veneno da *B. jararaca*.

Anexo C. Hemograma dos ovinos experimentalmente inoculados com veneno da *B. jararaca*.

Anexo D. Hemograma dos ovinos experimentalmente inoculados com veneno da *B. jararacussu*.

Anexo E. Hemograma dos ovinos experimentalmente inoculados com veneno da *B. jararacussu*.

Anexo F. Níveis de uréia e creatinina dos ovinos experimentalmente inoculados com veneno da *B. jararaca* e *B. jararacussu*.

Anexo G. Valores de TAP e TTPA dos ovinos experimentalmente inoculados com veneno da *B. jararaca* e *B. jararacussu*.

1 INTRODUÇÃO

A importância que os acidentes ofídicos têm como causa de morte de bovinos no Brasil foi recentemente questionada (TOKARNIA; PEIXOTO, 2006).

Equívocos e incongruências repetidos na literatura sobre o tema, são decorrentes, em parte, da extrapolação de dados relativos ao quadro clínico-patológico verificado em uma espécie animal, para as outras. Ou seja, sinais clínicos e lesões observados em humanos ou em animais de laboratório envenenados por ofídios são simplesmente incorporados às descrições correspondentes ao envenenamento ofídico em bovinos, o que muitas vezes, redundando em erro. Por exemplo, Graça et al. (2008) e Saliba, Belluomini e Leinz (1983) verificaram que o veneno de *Crotalus durissus terrificus* não induz, em bovinos, à mioglobinúria como é comum observar-se em humanos picados por esse tipo de serpente no Brasil.

No que se refere a serpentes do gênero *Bothrops*, observou-se que esse tipo de erro também pode ocorrer. O aumento de volume no local da picada de *Bothrops alternatus*, em bovinos, vem sendo descrito na literatura genericamente como “edema”, mas à necropsia verificou-se no ponto de inoculação, essencialmente, grandes hemorragias e não edema propriamente dito (CALDAS et al., 2008).

Adicionalmente, encontram-se na literatura, informações dúbias em relação aos quadros clínico-patológicos induzidos por serpentes do gênero *Bothrops* e *Crotalus*; acredita-se que esses erros tenham origem no fato de que as cascavéis norte-americanas produzam e inoculem venenos que tem efeito semelhante ao produzido pelas serpentes do gênero *Bothrops* (TOKARNIA; PEIXOTO, 2006).

Dessa forma, esse estudo tem por objetivo principal, estabelecer com precisão o quadro clínico-patológico dos envenenamentos *Bothrops jararaca*, a serpente do gênero mais comum e mais freqüentemente implicada em acidentes no Brasil, e por *B. jararacussu*, em ovinos, como forma de fornecer subsídios que facilite o diagnóstico correto.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Aspectos Gerais e Morfológicos do Gênero *Bothrops*.

Das 353 espécies de serpentes catalogadas no Brasil, apenas 54 são venenosas. Destas, 27 são cobras-corais e outras 27 são serpentes com fosseta loreal (uma espécie de *Lachesis muta*, uma de *Crotalus durissus*, duas de *Bothriopsis* sp., uma *Bothrocophias hyaprrora* e 22 espécies do gênero *Bothrops*) (SBH, 2008).

Dentro da família Crotalidae, está o gênero *Bothrops* que possui ampla distribuição geográfica. As serpentes desse gênero são encontradas nas Américas Norte, Sul e Central, e na Ásia. Muitos autores consideram a família Crotalidae apenas como uma subfamília da família Viperidae, denominada Crotalinae. A esta família (ou subfamília) pertencem as serpentes venenosas mais importantes do Brasil, que são as dos gêneros *Bothrops* (jararaca, jararacuçu e urutu), *Crotalus* (cascavéis) e *Lachesis* (surucucu) (HABERMEHL, 1977).

Apenas as serpentes da família Crotalidae (ou Viperidae) são classificadas como solenóglifas, ou seja, possuem maxilares móveis e grandes dentes incisivos superiores com canais, que se comunicam com o ducto excretor da glândula do veneno (FRANCO, 2003; JIM; SAKATE, 1999). No momento da inoculação, ocorre a contração dos músculos que comprimem as glândulas e promovem a expulsão do veneno (OLIVEIRA, M., 2004). As serpentes do gênero *Bothrops* apresentam cabeça triangular, olhos pequenos, pupila em fenda, fosseta loreal e pequenas escamas na cabeça (BARRAVIERA, 1999).

Bothrops jararaca, conhecida como jararaca, jararaca-do-campo ou caissara, pode ter entre 1,2 a 1,6 metros comprimento e grande variação cromática (MOSMANN, 2001). Varia desde tons de castanho claro até a coloração quase preta (MELGAREJO, 2003), ou ainda, cinza ou marrom. Na cabeça aparecem manchas muito variadas, com formas alongadas, que partem da altura dos olhos até o final da cabeça. O ventre é amarelo com machas de cor cinza (Figura 1 e 2) (MOSMANN, 2001).



Figura 1. *Bothrops jararaca* (GRANTSAU, 1991).

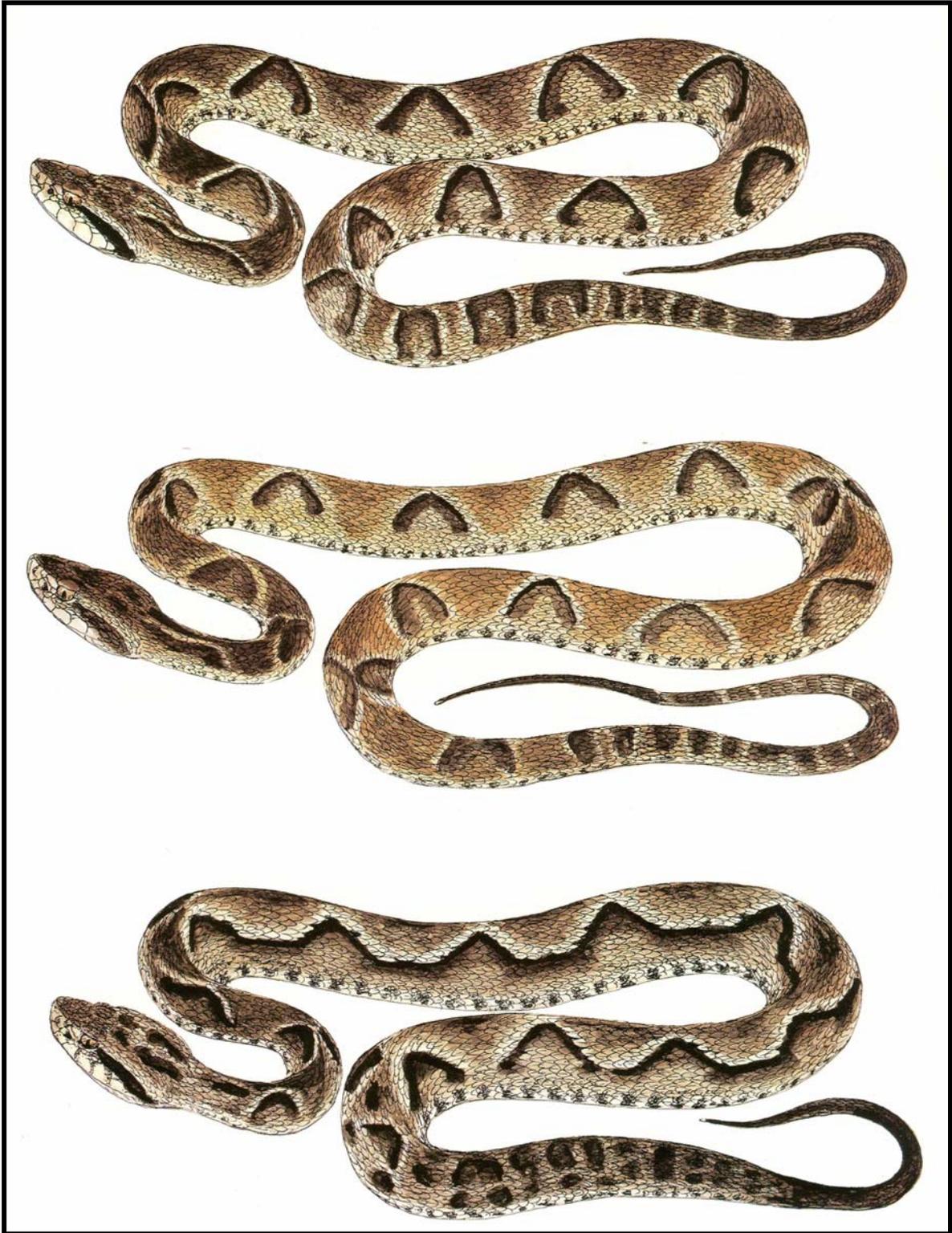


Figura 2. Representação das diferentes formas de apresentação de cores e desenhos da *Bothrops jararaca* (GRANTSAU, 1991).

B. jararacussu, popularmente chamada de jararacuçu, cabeça-de-sapo ou urutu. Pode alcançar até 2,2 metros de comprimento e apresenta o alto da cabeça negra e as laterais amarelas; o dorso é negro com intervalos oblíquos de coloração amarela forte e o ventre é amarelo com manchas negras. Os desenhos no dorso, com mais de cinco variantes, podem ser comparados com uma flor-de-lis em tonalidades café-escuro (Figura 3 e 4) (MOSMANN, 2001).



Figura 3. *Bothrops jararacussu* (GRANTSAU, 1991).

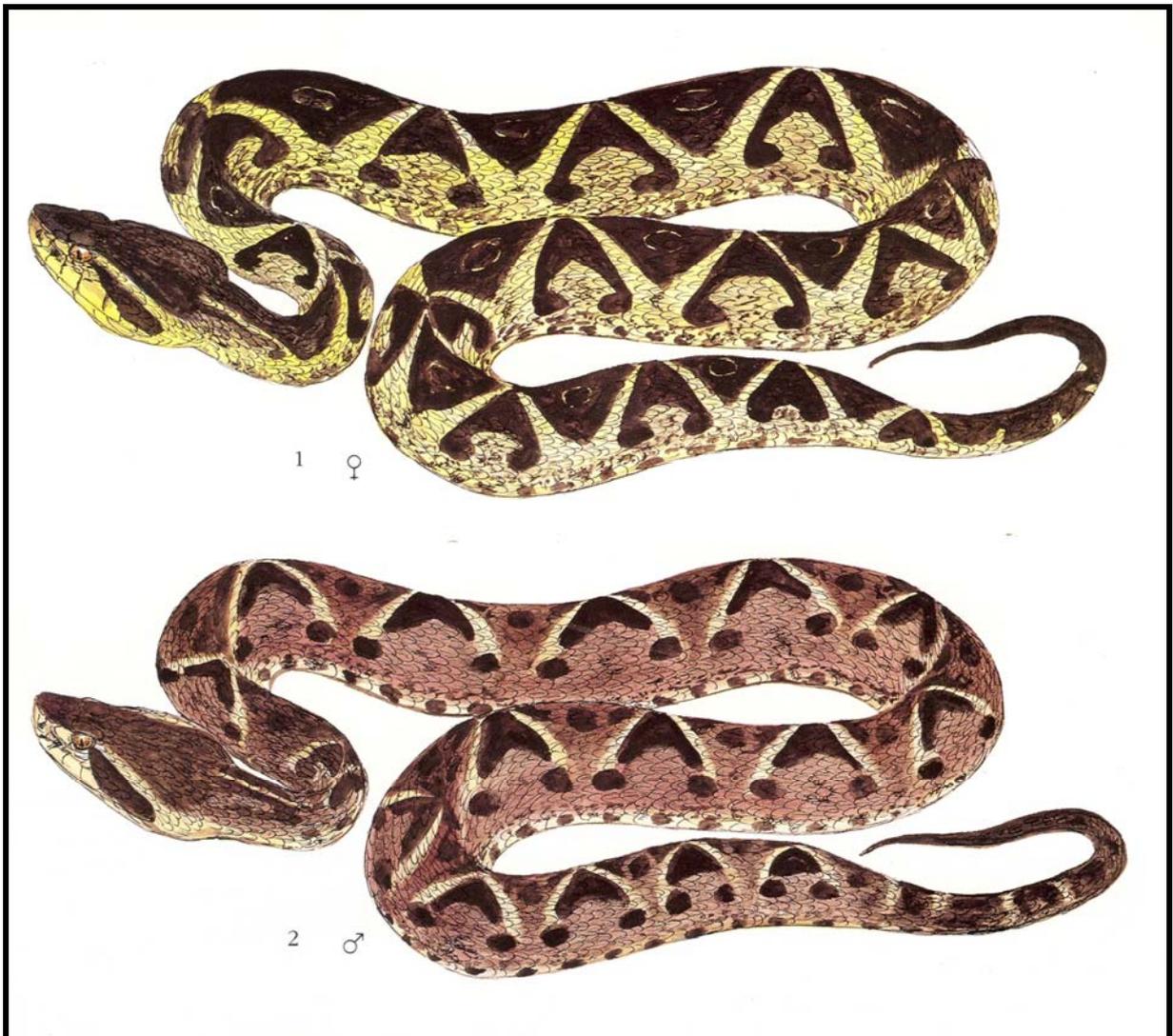


Figura 4. Representação da *Bothrops jararacussu* fêmea (1) e macho (2) (GRANTSAU, 1991).

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

As serpentes do gênero *Bothrops*, de modo geral, são terrícolas e ocorrem, com maior frequência, em áreas úmidas como banhados, beiras de rios e lagoas (BELLUOMINI, 1976). *B. jararaca* tem hábito noturno, alimenta-se principalmente de roedores e é versátil frente a mudanças ambientais, por isso é tão comum em áreas de ocupação humana (Figura 5) (INSTITUTO BUTANTAN, 2008; MELGAREJO, 2003). É a espécie de serpente mais comum na região Sudeste, em especial o Estado de Rio de Janeiro (MELGAREJO, 2003). Possui como habitat savanas, capoeiras, plantações e campos (MOSMANN, 2001). Já *B. jararacussu* tem hábitos diurno e noturno, alimenta-se de roedores e anfíbios (INSTITUTO BUTANTAN, 2008) e tem como habitat as margens de banhados (Figura 6) (MOSMANN, 2001).



Figura 5. Mapa de distribuição da espécie *B. jararaca* (MELGAREJO, 2003).



Figura 6. Mapa de distribuição da espécie *B. jararacussu* (MELGAREJO, 2003).

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

Espécie	Nomes populares	Estados de ocorrência
<i>Bothrops alternatus</i>	Urutu, boicoatira, cruzeiro, coatiara, cruzeira, jararaca-rabo-de-porco.	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, 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, 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, jararaca-da-mata-virgem, jararaca-do-campo, jararaca-preguiçosa.	Da Bahia até o Rio Grande do Sul.
<i>B. jararacussu</i>	Jararacuçu, jararacuçu-verdadeira, 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. mato grossoensis</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, jararaquinha, 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	Região Norte, Sudeste, Centro-oeste e Sul.
<i>Lachesis muta</i>	Surucucu, surucutinga, pico-de-jaca	Desde o norte do RJ à Paraíba; populações isoladas em enclaves úmidos do Ceará e na bacia amazônica.

Fonte: AMARAL, 1925; BRAZIL, 1911; CAMPBELL; LAMAR, 2004; FERRAREZZI; FREIRE, 2001; FONTEQUE; BARROS FILHO; SAKATE, 2001; MARQUES; ETEROVIC; SAZIMA, 2001; VALDUJO, 2000.

2.3 Incidência dos Acidentes Botrópicos.

As serpentes do gênero *Bothrops* são consideradas as mais agressivas dentre as serpentes brasileiras, pois ao desferir o bote não emite nenhum aviso, como por exemplo, a cascavel que utiliza o chocalho em sinal de intimidação ao inimigo. A elevada frequência dos envenenamentos causados por essas cobras, no homem, é atribuída a este comportamento agressivo e à sua extensa distribuição geográfica (BORGES, 1999).

2.3.1 Humanos

Segundo dados da FUNASA (2001), na região Sudeste são feitas 40% das notificações de acidentes ofídicos no Brasil (Figura 5); 90.5% desses envenenamentos são ocasionados por serpentes do gênero *Bothrops* (Figura 6). Nos atendimentos realizados no Hospital Vital Brazil – Instituto Butantan, São Paulo, 97% dos acidentes são ocasionados pela *B. jararaca* (RIBEIRO; JORGE, 1990).

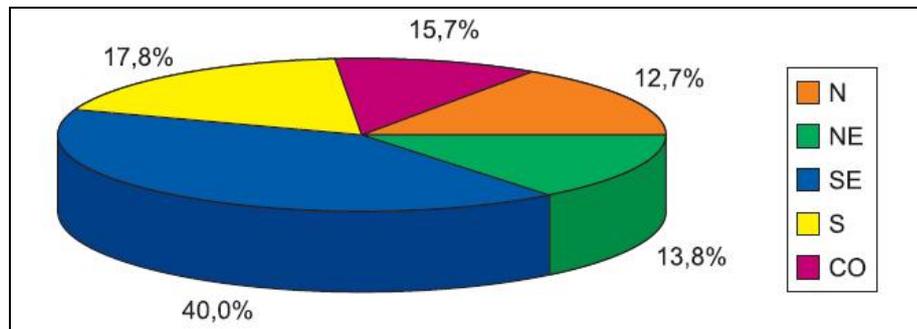


Figura 7. Procedência das notificações segundo as Regiões fisiográficas do Brasil, 1990-1993 (FUNASA, 2001).

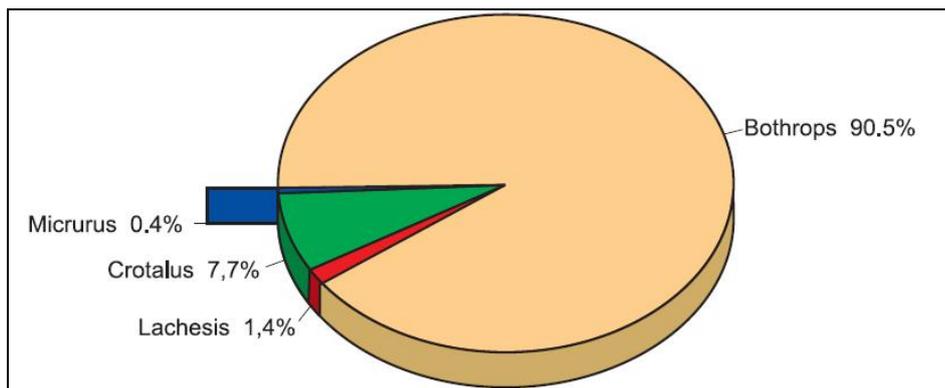


Figura 8. Distribuição dos acidentes ofídicos segundo o gênero da serpente peçonhenta Brasil, 1990-1993 (FUNASA, 2001).

Em uma revisão de trabalhos publicados nos últimos 100 anos, Bochner e Struchiner (2003) concluíram que a epidemiologia dos acidentes ofídicos em humanos no Brasil permanece inalterada. O gênero *Bothrops* é responsável pela maior parte dos acidentes, em especial a espécie *B. jararaca*. Os envenenamentos ocorrem com maior frequência no final e no início do ano (de novembro a abril), em trabalhadores rurais do sexo masculino, com faixa etária de 15 a 49 anos e em 75% dos casos, os membros inferiores são os locais da picada. Dor e edema locais, hemorragias e insuficiência renal são as manifestações clínicas mais descritas. Descrevem ainda, que desde os primeiros relatos de Vital Brazil, datados de 1909, até os dias atuais, ocorrem cerca de 20 mil acidentes por ano no Brasil com letalidade de 0,31% para o gênero *Bothrops*, 0,52% para *Micrurus*, 0,95% para *Lachesis* e 1,87% para *Crotalus*.

2.3.2 Animais

Os dados encontrados na literatura não descrevem com clareza os históricos nem a incidência dos acidentes ofídicos em animais no Brasil.

Segundo dados referentes ao período de 1905 a 1941, obtidos através do levantamento de 1260 boletins de notificação do Instituto Butantan, São Paulo, os eqüinos foram os mais acometidos, seguido pelos cães e bovinos. Nos acidentes em cães, as serpentes do gênero *Bothrops* foram as maiores causadoras dos acidentes. Não há detalhamentos sobre os casos (MELO, M. et al., 2004).

De 149 acidentes ofídicos registrados entre 1972 e 1989, no Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ) da UNESP/Botucatu, 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. Não foram fornecidos dados sobre letalidade em cada espécie animal (BICUDO, 1994). São citados também dados referentes ao período de 1973 a 1991, onde foram relatados 358 óbitos de bovinos por acidente ofídico, em cinco municípios do Estado de São Paulo (STEFANINI, 1991 apud BICUDO, 1994).

2.4 O Veneno Botrópico.

Os venenos das serpentes, mesmo que do mesmo gênero ou espécie, podem variar sua composição de acordo com fatores ontogênicos (variação da peçonha produzida pelo espécime adulto ou filhote), fatores sazonais e regionais (variação entre espécimes geograficamente distantes) (BORGES, 1999; MELO, M. et al., 2004), condições de saúde dos ofídios e predação recente (CHRISTENSEN, 1968). Um estudo demonstrou que dois exemplares de *B. jararaca* submetidos ao mesmo tipo de manejo produziram venenos com variação nas concentrações de alguns componentes, o que se explica pela condição genética individual (MONTEIRO et al., 1998).

2.4.1 Características gerais do veneno botrópico e suas toxinas.

Descreve-se três tipos de atividade do veneno botrópico. *Atividade inflamatória aguda* causada por um conjunto de frações, como peptídeos, proteínas, esterases, proteases, enzimas liberadoras de cininas e lectinas, responsáveis pelos fenômenos locais. Muitas vezes, uma única fração do veneno pode liberar indiretamente várias substâncias com atividade inflamatória. *Atividade sobre a coagulação e plaquetas* que ocorre pela ativação dos fatores da coagulação sanguínea, o que acarreta no consumo do fibrinogênio e induz a “incoagulabilidade sanguínea”. A maioria das espécies possui substâncias capazes de ativar o fibrinogênio, a protrombina e o fator X. *Atividade hemorrágica* é atribuída às hemorraginas, que possuem a capacidade de romper o endotélio vascular e degradar colágeno tipo IV, fibronectina, laminina, além de inibir a agregação plaquetária (FRANÇA; MÁLAQUE, 2003).

Nos venenos das serpentes desse gênero estão os maiores níveis de enzimas proteolíticas, quando comparados aos venenos de outras serpentes. A “incoagulabilidade sanguínea” é outro achado comum. Ocorre pelo consumo de fibrinogênio decorrente de atividade de frações semelhantes à trombina (*thrombin-like*), ativadores da trombina e ativadores dos fatores I, II e X, que causam a formação da trombina intravascular e conseqüente consumo do fibrinogênio. As plaquetas sofrem decréscimo pelo consumo do fibrinogênio (MELO, M. et al., 2004).

Barbosa (2007) avaliou a capacidade de alguns venenos em coagular (atividade tipo trombina) e degradar (atividade fibrinogenolítica) o fibrinogênio bovino *in vitro*. As maiores atividades foram observadas nos venenos das espécies *B. atrox* e *B. leucurus*, seguidas pelas espécies *B. jararaca*, *B. neuwiedi* e *B. moojeni*. Os venenos da *B. alternatus*, *B. jararacussu* e *C. durissus* demonstraram menor atividade.

Nas espécies *B. alternatus*, *B. cotiara*, *B. erythromelas* e *B. jararacussu*, o veneno dos exemplares adultos possuem maior componente protéico, quando comparados aos exemplares filhotes (FURTADO et al., 1991).

Em experimentos realizados em camundongos, foi demonstrado que os venenos da *B. jararaca* e *B. alternatus* possuem atividade predominantemente hemorrágica, quando comparados com os da *B. jararacussu* e *B. moojeni*. A ação proteolítica é mais concentrada nos venenos da *B. atrox*, *B. erythromelas*, *B. jararaca*, *B. moojeni* e *B. pradoi*, e a atividade da fosfolipase é baixa na *B. alternatus* e *B. atrox* e não foi detectado na *B. cotiara*. Atividade necrotizante predominou nos venenos da *B. neuwiedi* e *B. pradoi*, enquanto a atividade miotóxica é mais alta na *B. jararacussu*, *B. moojeni*, *B. neuwiedi* e *B. pradoi* (FERREIRA, M. et al., 1992).

2.4.2 O veneno da *Bothrops jararaca*.

O veneno da *B. jararaca* é classificado como vasculotóxico e tem como principais componentes, uma protease, a botropasina, e dois fatores hemorrágicos. Estudos sugerem que as frações que induzem à hemorragia desempenham, nas lesões locais, papel mais importante que o das proteases (PAI; SANTO NETO, 1999). O veneno possui também um peptídeo potencializador da bradicinina, isolado em 1970 (FERREIRA, S. et al., 1970) e alta atividade de fosfolipase A₂ (VIDAL; STOPPANI, 1971).

O veneno desta espécie induz uma hiperalgesia de longa duração, mediada por prostaglandinas, leucotrienos e pelo fator de ativação plaquetário. Quatro princípios presente no veneno desta espécie interferem, significativamente, na hemostasia, como as enzimas *thrombin-like* e os ativadores da trombina e fator X (MELO, M. et al., 2004). O veneno ocasiona uma reação local caracterizada por imediatos danos tissulares locais como mionecrose, hemorragia e edema, e conseqüente reação inflamatória aguda (CARNEIRO et al., 2002).

A picada de *B. jararaca* adulta determina, com maior intensidade, alterações locais (bolha, necrose e abscesso), quando comparadas a exemplares filhotes, que possuem veneno mais ativo em relação à “incoagulabilidade” sangüínea (RIBEIRO; JORGE, 1990).

O veneno da jararaca fêmea causa hemorragia mais intensa e com maior grau de letalidade do que o do macho, no entanto, o veneno dos machos tem maior poder de coagulação do sangue e degradação dos músculos esqueléticos. Pacientes humanos atendidos no Hospital Vital Brazil-Instituto Butantan com mordidas por cobras fêmeas, chegam em estado mais grave quando comparados com os mordidos por machos. O mesmo estudo também revelou que as fêmeas produzem cinco vezes mais quantidade de veneno do que os machos (SÃO PAULO, 2006).

Os principais componentes dos venenos da *B. jararaca* estão citados na tabela 2.

Tabela 2. Características das principais substâncias de ação tóxica encontradas no veneno da *Bothrops jararaca* (continua).

Toxinas	Importância	Características físico-químicas	Mecanismo de ação	Efeito
Bothrojaracin (Botrojaracina)	Específico inibidor da trombina.	Proteína de peso molecular 27 kDa e pH ácido de 4.2.	Potente antagonista da trombina e forma com essa um complexo de ligação não covalente; inibe a atividade da trombina sobre o fibrinogênio, fator V e plaquetas; inibe a ativação da proteína C, a ligação da trombina com a trombomodulina e com o complexo antitrombina-heparina; se liga a pró-trombina e inibe a trombina ligada ao coágulo; potente inibidor do feedback de ativação da cascata de coagulação.	Coagulopatias; se liga a trombina, prolonga o tempo de coagulação do fibrinogênio e inibe a agregação plaquetária; efeito anti-trombótico.
Bothroctetin (Botroctetina)	Proteína do veneno das serpentes que tem sua ação plaquetária melhor caracterizada	Princípio não enzimático; são descritas duas isoformas, uma possui dupla cadeia polipeptídica e a outra possui cadeia única, esta parece ser a porção C-terminal da Jararragina.	Interfere na função plaquetária; é inteiramente dependente do fator de von Willebrand (vWF) para a aglutinação plaquetária.	Aglutinação plaquetária; coagulopatia.
Jararassin (Jararacina)	É uma desintegrina <i>thrombin-like</i> .	Serino protease; Polipeptídeo não-enzimático, de baixo peso molecular rico em cisteína, composta por 73 aminoácidos.	Inibe a agregação plaquetária por possuir a mesma seqüência de moléculas adesivas presentes no fibrinogênio, vWF, fibronectina e colágeno. Possui alta afinidade pelo receptor de fibrinogênio presente na membrana da plaqueta.	Coagulopatia; Inibe agregação plaquetária.

Tabela 2. Continuação.

Jarastatin (Jarastatina)	É uma desintegrina.	Peptídeo rico em resíduos de cisteína.	Potente antagonista plaquetária, induzida pelo colágeno, e da atividade adesiva da integrina; inibe a migração de neutrófilos.	Coagulopatia.
Jararafibrase I (JF I)	É uma metaloproteinase hemorrágica.	Peso molecular de 47 kDa.	Degrada não apenas fibrina e fibrinogênio, mas também proteínas da matriz extracelular (laminina, fibrinectina, colágeno tipo IV) in vitro e produz hemorragias in vivo; interrompe a ação enzimática da membrana basal e da matriz extracelular ao redor dos capilares e vênulas.	Lesão tecidual local; Incoagulabilidade sanguínea e decréscimo dos valores plasmáticos do fibrinogênio.
Jararafibrase I e II (JF I e II)	Duas enzimas fibrinolíticas	Proteínas de cadeia simples.	Degrada fibrina, fibrinogênio, colágeno tipo IV, fibronectina e laminina; degrada parcialmente o colágeno tipo I.	Atividade hemorrágica.
BJ-PLA2	É uma fosfolipase A ₂ ácida de classe II.	Proteína; composta por 124 resíduos de aminoácidos.	Fator inibidor da agregação plaquetária induzida pelo colágeno e ADP.	Coagulopatia; Inibe agregação plaquetária.
Jararhagin (jararragina)	É a principal responsável pelas hemorragias locais e sistêmicas.	São metaloproteinases hemorrágicas, com peso molecular de 55 kDa.	São potentes hemorraginas inibidores da ligação da collagenase com $\alpha_2\beta_1$ integrina, que são proteínas transmembranas que se conectam com os componentes da matriz extracelular do citoesqueleto da célula; pode interferir na função plaquetária de duas maneiras: degradando diferentes receptores plaquetários e proteínas adesivas, e uma ação não enzimática (mediada por uma desintegrina) que interfere na função dos receptores de adesão plaquetária.	Atividade hemorrágica devido a degradação proteolítica dos componentes da matriz extracelular, levando a degeneração e ruptura das células endoteliais nos capilares; trombocitopenia.

Tabela 2. Continuação.

Fosfolipase A ₂	Possui alta atividade desta enzima.	—	Inibição da agregação plaquetária.	Possui atividade miotóxica, hemorrágica, hemolítica, inflamatória e citotóxica
PA-BJ	É encontrada na maioria dos venenos botrópicos.	É uma serino protease glicosilada de cadeia simples de polipeptídeo com peso molecular de 30 a 36 kDa.	Possui atividade amidolítica; causa agregação das plaquetas; não tem atividade coagulante sobre o fibrinogênio.	Coagulopatia; Agregação plaquetária.
KN-BJ 1 e 2	É uma serino protease.	Enzimas de peso molecular de 38 a 39 kDa.	Tem atividade coagulante específica sobre o fibrinogênio com a liberação do fibropeptídeo A, amidolítica e liberadora de cinina que ocasiona vasodilatação e contração do músculo liso	Coagulopatia.
Botrombina	Atividade coagulante específica sobre fibrinogênio.	Peso molecular de 33 a 35 kDa.	Tem atividade coagulante sobre o fibrinogênio; ativa o fator VIII da coagulação	Coagulopatia.
TL-BJ 1, 2 e 3	Endopeptidases .	Serino proteases de peso molecular de 30 a 32 kDa.	Tem atividade coagulante específica sobre o fibrinogênio com a liberação do fibropeptídeo A.	Coagulopatia.

Tabela elaborada a partir das seguintes publicações: ANAI et al., 2002; CARDOSO et al., 2003; COELHO et al., 1999; KAMIGUTI et al., 1996; KAMIGUTI; SANO-MARTINS, 1995; MARUYAMA et al, 1992a.; MARUYAMA et al, 1992b; MELO, M. et al., 2004; SAGUCHI et al., 2005; SANO-MARTINS; SANTORO, 2003; SERRANO et al., 1995; SERRANO et al., 1998; SERRANO et al., 1999; SERRANO et al., 2000; SOUZA et al., 2000; UNIPROT, 2008; VIEIRA et al., 2004; ZINGALI et al., 1990; ZINGALI et al., 2005.

2.4.3 O veneno da *Bothrops jararacussu*.

O veneno dessa serpente é classificado como, predominantemente, miotóxico. Ocasionalmente causa mionecrose precoce, caracterizada pelo desaparecimento da estrutura normal do sarcômero. Por outro lado, a hemorragia é escassa e as lesões capilares locais são observadas após a instalação da necrose. Porém, como também ocorrem graves lesões arteriais, deve-se considerar que parte da mionecrose seja pela isquemia das fibras musculares. Parte das lesões encontradas são causadas pela fosfolipase presente no veneno, que ocasiona ruptura da célula endotelial e trombose. A ação de enzimas, como a colagenase (uma metaloprotease), lesiona parcialmente a membrana basal. Os fatores hemorrágicos produzem lesões idênticas às da colagenase (PAI; SANTO NETO, 1999).

Brazil (1966) demonstrou que o veneno desta serpente tem, adicionalmente ação *crototoxin-like*, substância presente no veneno das cascavéis sul-americanas (OSHIMA-FRANCO et al., 2001), capaz de produzir alerações na junção neuro-muscular e nas fibras neuromusculares (QUEIROZ, 1981 apud PAI; SANTO NETO, 1999). Estudos demonstram que, a partir de cinco minutos após o envenenamento em camundongos, há lesão dos axônios intramusculares dos neurônios da junção neuromuscular, e posteriormente, há danos aos feixes de nervos intramusculares, nos axônios pré-terminais e nas células de Schwann (QUEIRÓZ; MARQUES; SANTO NETO, 2002).

A ação miotóxica do veneno da *B. jararacussu*, que cursa com o aumento dos valores séricos de creatinoquinase, pode ser devido a ação direta de miotoxinas nas células musculares ou pela ação indireta de proteases nos vasos sanguíneos (ANDRIÃO-ESCARSO et al., 2000).

O veneno desta espécie é um pobre imunógeno e o soro específico ou o soro botrópico polivalente não tem grande eficiência no bloqueio dos efeitos letais (SANTOS, M. C. et al., 1992; SILVA et al., 1989). É recomendado a utilização do antiveneno botrópico-crotálico para o tratamento de pacientes humanos picados pela *B. jararacussu*, pois suas ações, coagulante e miotóxica, foram melhor neutralizadas por esse antiveneno (SANTOS, M. C. et al., 1992).

Os principais componentes dos venenos da *B. jararacussu* estão citados na tabela 3.

Tabela 3. Características das principais substâncias de ação tóxica encontradas no veneno da *Bothrops jararacussu* (continua).

Toxinas	Importância	Características físico-químicas	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 a agregação plaquetária, dependente de cálcio, causada pela secreção de ADP plaquetário além de ativar o fator VIII (estudos inconclusivos na literatura).	Coagulopatias; Agregação plaquetária.
Jararacin (Jararacina)	É uma desintegrina (proteína)	Polipeptídeo não-enzimático, de baixo peso molecular rico em cisteína, composta por 73 aminoácidos.	Inibe a agregação plaquetária por possuir a mesma sequência de moléculas adesivas presentes no fibrinogênio, vWF, fibronectina e colágeno. Possui alta afinidade pelo receptor de fibrinogênio presente na membrana da plaqueta.	Coagulopatia.
BJcul	Lecitina.	Homodímero composto de subunidades de 15 kDa; as lectinas constituem um grupo de proteínas que possuem a capacidade de se ligarem especificamente e reversivelmente a determinados carboidratos.	Essas proteínas ligam-se a B-galactosídeos e induzem aglutinação de eritrócitos, agregação de plaquetas e são mitogênicas para linfócitos	Agregação plaquetária
BjussuSP-I	É uma serinoprotease, proteína com atividade coagulante	Uma glicoproteína de caráter ácido	Apresenta atividade coagulante sobre o plasma, formando um coágulo semi-rígido diferente da trombina que resulta na formação de um coágulo consistente. Sugere-se que esta trombina-símile não apresenta atividade sobre o fator XIII, responsável por estabilizar a rede de fibrina; atividade pró-	Coagulopatia; não induz alterações patológicas locais, como hemorragia, edema, mionecrose ou infiltrado inflamatório.

Tabela 3. Continuação.

			coagulante e caliceína-símil e, mas não apresenta atividade sobre plaquetas; possui atividade edematogênica moderada, quando comparada com a atividade causada pelo veneno bruto de <i>B. jararacussu</i> e não induziu efeito hemorrágico nem miotóxico <i>in vivo</i> .
Fosfolipase A2	—	—	Mostram baixa atividade miotóxica, tanto <i>in vivo</i> como <i>in vitro</i> . A hipótese é que seu efeito miotóxico seja uma conseqüência indireta de alterações na permeabilidade celular do Ca, o que irá ativar proteases extracelulares.
Bothropstoxin- I BthTX-I	Principal miotoxina desta espécie; ação crotoxin-like.	É uma fosfolipase A ₂ homóloga livre de ação enzimática; quando incubada a 10°C perde sua ação.	Efeito miotóxico e neurotóxico; rompe a integridade celular, pode levar a morte celular; produz severa mionecrose e paralisia neuromuscular irreversível (<i>in vitro</i>).
			Intensa hemorragia e destruição de fibras musculares com necrose coagulativa, acompanhada de um leve exudato inflamatório; aumento de quase duas vezes do valor sérico de creatinoquinase, com pico máximo de 3 horas e estabelecimento dos valores normais a partir de 6 a 24 horas.
			Tem a capacidade de bloquear a transmissão neuromuscular; antisoro crotoxin antagoniza o efeito neuromuscular; leva a rápidas mudanças degenerativas o que leva a necrose das células musculares.

Tabela 3. Continuação.

Bothropstoxin-II BthTX-II	É uma fosfolipase A2	Apresenta baixa atividade de fosfolipase A2	Atividades miotóxica e citotóxica, e em menor grau, na indução de edema e na lise de membranas artificiais; afeta as fibras musculares rompendo a membrana plasmática; há indícios que seu mecanismo de ação seja a desorganização dos fosfolipídeos da membrana plasmática celular, o que leva a alterações morfológicas das estruturas intracelulares e aumento do Ca intracelular.	Ação miotóxica, hemolítica indireta e anticoagulante; induz rápido aumento nos valores plasmáticos de creatinoquinase.
Jararacussin-I	Enzima coagulante do fibrinogênio; enzima do tipo trombin-like	Peso molecular 28 kDa; é inativada em 75°C.	Atividade coagulante específica converte fibrinogênio em fibrina; tem a habilidade de produzir coágulos anormais de fibrina.	—
BJ-48	É uma serinoprotease denominada trombin-like	Peso molecular 52 kDa, sensível a temperaturas acima de 50°C, apresenta sua maior atividade em pH 7.5, preferência por ligações éster que por amidas.	—	Coagulopatia.

Tabela elaborada a partir das seguintes publicações: BEGHINI et al., 2005; BORTOLETO et al., 1996; BORTOLETO et al., 2002; CARVALHO, 1997; CAVALCANTE; DAL-PAI; GALLACCI, 2004; GONÇALVES, A., 2003; GUTIÉRREZ et al., 1991; GUTIÉRREZ; LOMONTE, 1989; KAMIGUTI; SANO-MARTINS, 1995; OSHIMA-FRANCO et al., 2001; PÉREZ, A. et al., 2007; ROSEMBERG, 1986 apud MARUÑAK et al., 2005; SANT'ANA, 2005; SANO-MARTINS; SANTORO, 2003; SOARES, 2000.

2.4.4 Doses tóxicas e sensibilidade ao veneno botrópico.

As espécies mais sensíveis ao veneno botrópico são, em ordem decrescente, eqüinos, ovinos, bovinos, caprinos, caninos, suínos, cobaio, camundongo, felinos e hamster (ARAÚJO; BELLUOMINI, 1960/62).

Segundo Araújo, Rosenfeld e Belluomini (1963), os acidentes em bovinos ocasionados por jararaca e jararacuçu não teriam importância, sob o ponto de vista econômico, pois são considerados não-mortais, quando comparados com os venenos da *C. durissus terrificus*, *B. cotiara* e *B. alternatus* (Tabela 4).

Tabela 4. Relação entre a quantidade de veneno secretada e possibilidade de envenenamento fatal em bovinos por algumas serpentes brasileiras^a.

A Rosenfeld e Belluomini (1960)			B Araújo, Rosenfeld e Belluomini (1963)				C	D
Serpente	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%) ^b	Peso hipotético (em kg) (máximo) ^c
			Coxa (intramuscular)		Bochecha (subcutâneo)			
			mg/kg dose letal	Para bovino de 400 kg (mg)	mg/kg dose letal	Para bovino de 400 kg (mg)		
<i>Bothrops</i>								
<i>B. jararacussu</i>	400	830	2,00	800	1,60	640	250 (sc)	581
<i>B. alternatus</i>	130	380	0,45	180	0,25	100	520 (sc)	950
<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
<i>Crotalus</i>								
<i>C. durissus terrificus</i>	50	220	0,05	20	0,05	20	1000	4400

Tabela modificado por Tokarnia e Peixoto, 2006.

^a 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.

^b 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.

^c 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.

A gravidade do quadro clínico está diretamente ligada à quantidade de veneno inoculada, à espécie da serpente, à espécie e a idade/peso do animal acometido (FONTEQUE; BARROS FILHO; SAKATE, 2001; GRUNET, E.; GRUNET, D., 1969). Na maioria dos acidentes, as serpentes não inoculam a totalidade do veneno presente em suas glândulas (MELO, M. et al., 2004). A ocorrência das chamadas “picadas-secas” (botes sem a inoculação de veneno) gira em torno de 25%, segundo estudos em humanos. A quantidade de veneno a ser inoculada depende do estado de saúde e da idade da serpente, já que a capacidade de regular a quantidade de veneno a ser injetada não é uma habilidade bem desenvolvida nas serpentes jovens (MATTINGLY; BOSSE, 2001). Nestes casos, os únicos sintomas observados são a dor e a irritação local (SILVEIRA; NISHIOKA, 1995).

Ao contrário do que ocorre em acidentes com *Crotalus durrisus terrificus* e *Micrurus corallinus*, as principais alterações encontradas em animais envenenados por serpentes do gênero *Bothrops* são locais (BRAZIL, 1901a; PAI; SANTO NETO, 1999). Essas alterações caracterizam-se por um edema seroso ou hemorrágico, tumefação e aumento notável da temperatura na região inoculada; esse edema poderia ser limitado ou estender-se as regiões adjacentes, quase sempre as partes declives. Nas inoculações por via intra-muscular os primeiros sintomas aparecem mais rapidamente quando comparados com as inoculações subcutâneas (BRAZIL, 1901a). Também são descritos reações como inflamação, necrose, edema e equimose, nos tecidos onde ocorre a picada, por ação de fosfolipases e metaloproteinases. Também é observado dano na parede de pequenos vasos (OLIVEIRA, R.; RIBEIRO; JORGE, 2003).

O efeito local é proporcional à dose inoculada. A necrose é mais evidente em animais que receberam doses mais altas do veneno (MELO, M. et al., 2004) e pode ser determinada, em parte, pela isquemia produzida pela lesão na microcirculação e/ou pelas enzimas proteolíticas presente no veneno (PAI; SANTO NETO, 1999). Outra característica é a lenta cicatrização das lesões, provavelmente devido à ampla lesão na microvasculatura do tecido (MELO, M. et al., 2004).

Apesar de haver baixa mortalidade nos acidentes ofídicos em bovinos, as seqüelas como necrose local, hemorragias e choque hipovolêmico, são um importante fator limitante quanto a condição física do animal. O óbito ocorre por colapso circulatório (hipovolemia e choque) e insuficiência renal (FONTEQUE; BARROS FILHO; SAKATE, 2001).

O veneno da jararaca ocasiona, em poucos minutos, hemorragia e edema local, seguidos de necrose de coagulação da musculatura e dos vasos sanguíneos, acompanhados por uma intensa reação inflamatória aguda (PAI; SANTO NETO, 1999). A reação inflamatória é ocasionada por um conjunto de frações do veneno, responsáveis pela ação local. Aminas biogênicas pré-formadas do tipo histamina, pequenos peptídeos ou proteínas como a fosfolipase A2, esterases, proteases, enzimas liberadoras de cininas (como a calicreína) e lectinas. Algumas frações do veneno têm ação indireta, induzindo ou liberando bradicinina, prostaglandinas, leucotrienos e prostaciclina (FRANÇA; MÁLAQUE, 2003).

Casos naturais ou experimentais de envenenamentos por serpentes do gênero *Bothrops* são descritos na literatura, mas sem o fornecimento de detalhes, sejam dos históricos ou quadros clínico-patológicos.

2.5.1 Humanos.

Em um estudo realizado no Hospital Vital Brazil – Instituto Butantan, dos 69 pacientes picados por serpentes do gênero *Bothrops* principalmente pela *B. jararaca*, 42 apresentavam sangue “não coagulável” e baixo fibrinogênio plasmático (SANO-MARTINS et al., 1994).

De modo geral, acidentes botrópicos causam alterações locais, como extravasamento de plasma e sangue, inflamação e lesão nos tecidos no local da inoculação, devidos à ação tóxica em músculos, pele e vasos sanguíneos. Como resultado é observado dor, inflamação, edema, sangramento e necrose da pele, tecido subcutâneo e músculos, hemorragias sistêmicas espontâneas, coagulopatia e disfunção plaquetária, choque cardiovascular e falência renal. Após a inoculação do veneno, os efeitos nocivos são irreversíveis e causam, muitas vezes, seqüelas, como necrose e amputação de membros ou dedos (WHO, 2007).

2.5.2 Ovinos.

2.5.2.1 Envenenamento natural.

Em ovinos, as picadas são mais freqüentes na cabeça, membros e úbere. Os acidentes, na Região Sul do Brasil, ocorrem principalmente nos meses de setembro a janeiro. Em um relato de 22 animais picados por *B. neuwiedi*, foram observados edema severo no local e tecidos adjacentes a picada. Onze ovinos, cordeiros e animais mais jovens, vieram a óbito em 24 a 48 horas. Alguns animais que sobreviveram apresentaram necrose e desprendimento da pele (MENDEZ; RIET-CORREA, 1995).

Quatro casos naturais de acidente com *B. jararaca*, correram no município de Miguel Pereira, Estado do Rio de Janeiro. Ao exame clínico, as ovelhas apresentavam aumento de volume na cabeça, estavam ativas, não demonstravam sinais de dor e se alimentavam de capim picado. Havia leve sangramento pelas narinas e pela boca em um animal e percebia-se um pequeno furo no lado esquerdo da cabeça. Esse ovino foi eutanaziado. Feita tricotomia da cabeça, notou-se intensa coloração vermelha da pele em toda área tumefeita. Ao corte da pele e do tecido subjacente, verificou-se acúmulo de sangue coagulado, com espessura de até um centímetro sob a pele, e que se estendia à parte superior da região peri-traqueal/periesofagiana. Foram constatadas somente equimoses no endocárdio esquerdo (TOKARNIA et al., 2008).

Ao exame histopatológico verificou-se grande derrame de sangue no tecido subcutâneo da face e do pescoço. Na camada muscular adjacente havia infiltração por hemácias, com afastamento entre as fibras que, em parte, tinham aspecto hialinizado. No linfonodo regional havia grande quantidade de hemácias drenadas. Três dias após o primeiro exame, as três ovelhas restantes estavam normais. A tumefação da cabeça tinha desaparecido completamente, sem administração de qualquer medicamento (Ibid.).

Em outros dois casos, os animais apresentaram “edema” de face que se estendia até o pescoço e região torácica, lesões sugestivas de picada de cobra, secreção serosanguinolenta na narina e severa dispnéia. Em um dos animais, após a coleta de sangue, houve a formação de hematoma no local da punção. No hemograma havia diminuição acentuada do hematócrito, da hemoglobina e do volume globular médio. Ambos vieram a óbito em poucas horas. Nas necropsias foram encontradas hemorragia e edema em conjuntivas, em pele e tecido subcutâneo desde a face até a região torácica e presença de hemorragia nos pulmões, no epicárdio, no endocárdio e na serosa do intestino. Ao exame histopatológico foi observado, no local da picada, acentuada degeneração hidrópica dos queratinócitos da epiderme e moderada

espongiosa, extensas áreas de hemorragia na derme e músculos adjacentes e, no miocárdio, hemorragia multifocais e leve edema do interstício (AIRES et al., 2008).

2.5.2.2 Envenenamento experimental.

Seis ovinos foram inoculados, cada animal com um tipo diferente de veneno botrópico (*B. jararaca*, *B. jararacussu*, *B. alternatus*, *B. cotiara*, *B. neuwiedi* e *B. atrox*), na dose de 1,0 mg/kg por via intramuscular. Todos os animais apresentaram grande “edema” no membro inoculado, sem descrição de necrose e vieram a óbito entre 3,3 horas e nove dias. O ovino que foi inoculado com o veneno da *B. jararacussu*, foi o que permaneceu vivo por mais tempo. No terceiro dia apresentou enterorragia, porém, no sétimo, já não apresentava edema no local ou qualquer outro sintoma. Foi encontrado morto no nono dia, provavelmente por complicações secundárias, como infecção secundária ou hemorragias tissulares. Não havia descrição de necropsia (ARAÚJO; BELLUOMINI, 1960/62).

2.5.3 Caprinos.

Experimentos foram realizados com seis caprinos que foram inoculados com diferentes tipos de venenos botrópicos, nas dose de 1,0 mg/kg, via intramuscular. Os animais inoculados com os venenos de *B. cotiara*, *B. neuwiedi* e *B. atrox* sobreviveram, mas todos os seis venenos ocasionaram grande “edema” local e não foram observadas áreas de necrose. Não havia descrição de necropsias (ARAÚJO; BELLUOMINI, 1960/62).

2.5.4 Bovinos.

Os bovinos são muito sensíveis aos venenos de *Crotalus durissus terrificus*, *B. cotiara* e *B. alternatus* e pouco sensíveis aos de *B. jararacussu*, *B. jararaca*, *B. neuwiedi*, *B. moojeni* e *B. atrox*. A taxa de mortalidade é variável, de acordo com a idade e peso do animal e a quantidade de veneno inoculada (ARAÚJO; BELLUOMINI, 1960/62). Através de experimentos, foi demonstrado que os venenos seriam potencialmente letais para bovinos, em 20 vezes para a cascavel, quatro vezes para a urutu-cruzeiro e 0,5 vezes para a jararacuçu, quando comparadas a peçonha da jararaca (ARAÚJO; ROSENFELD; BELLUOMINI, 1963).

2.5.4.1 Envenenamento natural.

Em caso de picada por serpentes do gênero *Bothrops* em bovinos, descreve-se, no local da picada extenso aumento de volume e dor à palpação. Quando a picada era na cabeça, havia tumefação que se estendia da maxila até o pescoço. Quando a picada era nos membros, havia intensa claudicação. Alguns animais apresentavam intensa dispnéia, prostração, gemidos, inapetência e quase que redução total na produção leiteira, aumento da frequência cardíaca e respiratória, vasos esclerais ingurgitados. Não houve alteração da temperatura corporal. Nos casos mais severos, também foram descritos hemorragias oro-nasais, fezes muco-sanguinolentas e mucosas anêmicas (GRUNET, E.; GRUNET, D., 1969).

Os mesmos autores citam que a tumefação edematosa aumenta até o terceiro dia após o acidente e depois, começa a regredir. No local pode haver alterações necróticas. Na necropsia foram observados sangue “não coagulado”, intensas hemorragias nas cavidades corporais, capa gelatinosa amarela mesclada com sangue no tecido conjuntivo e, observaram-se ainda, líquido hemato-seroso no tecido subcutâneo no local da picada, petéquias subendocárdicas e no miocárdio, hemorragias em pulmão, baço, fígado e linfonodos.

Na descrição de sete casos naturais em bovinos, com idades variadas, observou-se comportamento semi-apático, “edema” súbito no local ou próximo ao local da picada com presença de dor e aumento dos linfonodos regionais. Em apenas dois animais foi observado necrose no local da picada e, no único que veio a óbito, verificou-se “incoagulabilidade sanguínea” e áreas de petéquias em diversos órgãos (MENEZES, 1995/96).

2.5.4.2 Envenenamento experimental.

Seis novilhas foram inoculadas, cada uma com um veneno botrópico (*B. jararaca*, *B. jararacussu*, *B. alternatus*, *B. cotiara*, *B. neuwiedi* e *B. atrox*), nas doses de 1,0 mg/kg por via intramuscular. Todas apresentaram “edema” no membro inoculado, e apenas a que recebeu veneno *B. atrox* sobreviveu. Houve necrose subcutânea após seis dias, nos animais que receberam veneno *B. jararacussu*, *B. neuwiedi* e *B. atrox*. Não há descrição de necropsias (ARAÚJO; BELLUOMINI, 1960/62).

Araújo, Rosenfeld e Belluomini (1963), em experimentos com bovinos, concluíram que as doses não letais foram de 0,5 mg/kg (IM e SC) para *B. jararaca* e 1,73 mg/kg (IM) e 1,14 mg/kg (SC) para *B. jararacussu*. As doses letais foram 1,0 mg/kg (IM e SC) e 2,0 mg/kg (IM) e 1,6 mg/kg (SC), respectivamente. Houve a formação de “edema” evidente em todos os animais experimentais, independente da dose ou da via de inoculação. Contudo, a intensidade e a extensão do “edema” foram maiores na inoculação por via subcutânea (SC), mas a regressão foi mais rápida. Por via intramuscular (IM), quando as doses se aproximam das doses letais foram observadas áreas de necrose, de seis a 28 dias após a inoculação. Esses autores concluíram que a ausência de necrose nas inoculações por via SC ocorre pela difusão do veneno em grande extensão do tecido subcutâneo, o que também explica a grande extensão do edema quando comparado a inoculação IM.

Experimentos realizados com venenos de seis espécies de *Bothrops* foram descritos que os “edemas” mais intensos são da *B. jararacussu*, *B. alternatus*, *B. atrox* e *B. moojeni*, quando comparados com *B. jararaca* e *B. neuwiedi*. Nos achados de necropsia são descritos edema sero-hemorrágico. O “edema” no local da picada é um bom indicador do estado geral do animal, mas pode haver hemorragias intestinais que pode levar o animal a morte. Essas hemorragias podem ter maior intensidade caso haja feridas ou parasitas intestinais (NOVAES et al., 1986).

Após a inoculação, por via subcutânea, do veneno fresco da *B. jararaca* em dois bovinos, foi descrito acentuado edema e dor no local da inoculação (focinho e membro anterior) e claudicação. Houve aumento no tempo de coagulação (“sangue incoagulável ou de coagulação parcial”) apenas 24 horas após a inoculação. Esse tempo de coagulação foi normalizado após 72 horas. Nenhum dos animais veio a óbito, um deles foi eutanaziado. Na necropsia foram observados intenso edema e congestão no local da inoculação, além de congestão em fígado, baço e rins (SOERENSEN et al., 1995).

Cinco bovinos experimentalmente inoculados com veneno da *B. alternatus* (0,15mg/kg) apresentaram leucocitose três horas após a inoculação, e atingiu valores extremos em 48 horas. Também foram descritos diminuição dos valores do hematócrito, do volume globular, da concentração de hemoglobina e das proteínas totais. Apenas dois animais vieram a óbito; não há descrição dos achados anátomo e hitopatológicos (OLIVEIRA, N. et al., 2004a).

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, infiltrados inflamatórios neutrofílicos no

epicárdio, associados à hemorragia intensa e fibrina. No miocárdio observaram-se, congestão, hemorragia e infiltrado neutrofilico perivascular (OLIVEIRA, N. et al., 2004b).

Em experimentos realizados por Caldas et al. (2008), em todos os sete animais inoculados com o veneno da *B. alternatus*, foram observados extenso hematoma no local da inoculação, alterações no tempo de sangramento e tempo de preenchimento capilar, hematomas em diversas partes do corpo dos animais devido a traumas (por contenção ou coleta de sangue) ou ectoparasitos. Apenas um animal se recuperou. Nos que vieram a óbito, observou-se, na fase final, mucosas extremamente hipocoradas, frequência cardíaca aumentada, dispnéia mista e decúbito esternal. Verificou-se uma progressiva anemia normocítica normocrômica, leucograma de estresse, moderada diminuição de proteínas plasmáticas, na contagem de plaquetas e no fibrinogênio plasmático. A maior parte dos animais apresentaram aumento dos níveis de glicose, uréia, creatinoquinase e dehidrogenase láctica. Não houveram alterações à urinálise em nenhum animal.

Os principais achados de necropsia foram extensos hematomas. Nos animais que receberam o veneno por via SC, as hemorragias no subcutâneo eram mais extensas do que na musculatura. Para os animais que receberam o veneno por via IM, as áreas de hemorragias intramusculares eram bem mais extensas e as subcutâneas menos extensas. Independente da profundidade da inoculação foram encontradas hemorragias (petéquias, equimoses ou sufusões) em diversas serosas, extensas hemorragias no endocárdio esquerdo e raras petéquias nas aurículas. Notou-se que, os pulmões, o fígado, o baço e os rins encontravam-se pálidos e que havia discreta a moderada quantidade de sangue (parte líquido, parte coagulado) no intestino delgado, cólon e reto de alguns animais. Em todos os animais os linfonodos poplíteos do membro inoculado e alguns linfonodos da cavidade pélvica, de três animais, apresentavam áreas hemorrágicas (Ibid.).

Ao exame microscópico, as principais alterações encontradas foram de natureza hemorrágica, tanto no local da inoculação quanto nos locais descritos nos achados necroscópicos. Para os animais que receberam o veneno via IM, um importante achado foi a necrose muscular, caracterizada por extensas áreas de miócitos com citoplasma eosinofílico, vítreo, sem estriações, com núcleos picnóticos ou ausentes, em meio às áreas de hemorragia. Algumas fibras apresentavam degeneração floccular. Para os animais que receberam veneno via subcutânea havia grande quantidade de sangue no subcutâneo e na derme, mas a necrose intramuscular era leve, restrita à proximidade do ponto de inoculação. Os linfonodos, próximos ao local da inoculação ou não, apresentavam grande quantidade de sangue nos seios subcapsulares e medulares. Adicionalmente, haviam corpúsculos de choque nos sinusóides hepáticos de três animais (Ibid.).

2.5.5 Equínos.

Um grupo de seis equínos foram experimentalmente inoculados com diferentes tipos de veneno botrópico, por via intramuscular, nas doses de 1,0 mg/kg. Os animais vieram a óbito entre uma e 32 horas. Todos apresentaram leve “edema” no local de inoculação, possivelmente pela rápida evolução até o óbito. Não há descrição de necropsias (ARAÚJO; BELLUOMINI, 1960/62).

Em um caso natural, um potro de um mês foi picado, na orelha esquerda, por uma serpente do gênero *Bothrops*. O animal apresentou, após 24 horas, edema no local da picada que se estendeu até o peito, membros anteriores e porção anterior do abdômen, urina sanguinolenta, fezes com sangue e hemorragia no local da picada. Na necropsia foram observados, na orelha esquerda, edema gelatinoso amarelo misturado com sangue vermelho escuro, hemorragias na musculatura adjacente ao local da picada, petéquias e sufusões nas

serosas de diversos órgãos e rins aumentados de volume e congestos. Na microscopia havia necrose musculatura e necrose tubular aguda, além de congestão e hemorragias nos rins (RAPOSO et al., 2000/01).

2.5.6 Suínos.

De seis suínos inoculados com seis diferentes venenos botrópicos (*B. jararaca*, *B. jararacussu*, *B. alternatus*, *B. cotiara*, *B. neuwiedi* e *B. atrox*, 1,0 mg/kg, via IM) todos apresentaram “edema” no local da inoculação, mas não foram observadas áreas de necrose. Nenhum animal veio a óbito (ARAÚJO; BELLUOMINI, 1960/62).

2.5.7 Caninos e felinos.

Apesar de caninos e felinos serem mais resistentes ao veneno botrópico, os acidentes nessas espécies tendem a ser mais graves devido ao pequeno porte do animal e a quantidade de veneno inoculada (relação peso x dose) (FONTEQUE; BARROS FILHO; SAKATE, 2001).

Em trabalhos experimentais com cães, descreve-se que o veneno da *B. jararaca* inoculado via subcutânea ou intramuscular tem ação flogística e hemorrágica, produzindo enorme tumefação, constituída por edema hemorrágico, que se propaga aos tecidos adjacentes. Logo após à inoculação há aumento da temperatura local, posteriormente esta baixa gradativamente até ficar fria. Hemorragias internas, principalmente gastrintestinais, são quase constantes. Na necropsia foram encontrados marcada congestão em todos os órgãos, hemorragias em cavidades, principalmente em estômago, intestinos e bexiga. Havia também petéquias nas serosas de diversos órgãos. O sangue tornou-se escuro e incoagulável, porém não houve alterações morfológicas nas hemácias. Quanto ao veneno da jararacuçu, este tem ação local idêntica ao da jararaca e urutú, mas sua ação sistêmica se assemelha ao da cascavel, com ação eletiva pelo sistema nervoso o que ocasiona, com frequência, cegueira e paralisia (BRAZIL, 1901b).

Seis diferentes tipos de veneno botrópico foram inoculados em 12 cães (seis grupos de dois), na dose de 1,0 mg/kg IM. Houve a formação de edema em todos os animais e necrose subcutânea para os grupos que receberam os venenos da *B. jararacussu* e *B. neuwiedi*. Os óbitos ocorreram entre 20 horas e quatro dias para os grupos da *B. jararaca* (2/2 animais), *B. jararacussu* (1/2), *B. alternatus* (1/2), *B. cotiara* (1/2) e *B. atrox* (1/2) (ARAÚJO; BELLUOMINI, 1960/62).

Os mesmos autores utilizaram os seis diferentes venenos em seis felinos. Os que receberam veneno da *B. jararaca*, *B. jararacussu* e *B. alternatus* apresentaram leve edema no local, mas não houve a formação de necrose. Nenhum dos seis animais veio a óbito, o que demonstra que os felinos são mais resistentes que os suínos.

Leucocitose com neutrofilia, linfopenia e monocitose foram observados em cães experimentalmente inoculados com a peçonha da *B. jararaca*, sem alterações eritrocitárias. Houve aumento no tempo de coagulação, de tromboplastina, de tromboplastina parcial ativada, protrombina e trombina em animais experimentalmente inoculados com peçonhas botrópicas (TAKAHIRA, 1996 apud FONTEQUE; BARROS FILHO; SAKATE, 2001).

Edema e necrose são descritos como as principais alterações locais de cães inoculados com o veneno da *B. alternatus*. O edema começa a regredir após o sexto dia e, a necrose, segundo o autor, é causada pela ação proteolítica do veneno, bem como pelas alterações circulatórias no local (SANTOS, M. M. et al., 2003b).

Em cães experimentalmente envenenados por *B. moojeni* (dose de 0,3 mg/kg), na região dorsal entre as escápulas, foram observados “edema” de consistência macia e gelatinosa que se estendia pela região cervical, peito e membros anteriores. Havia um halo hemorrágico ao redor do local da inoculação, que após o quarto dia começou a regredir, sem qualquer sinal de necrose local. Exames laboratoriais mostraram “incoagulabilidade sanguínea”, além de trombocitopenia e leucose neutrofílica com desvio à esquerda do tipo regenerativo (SILVA JÚNIOR et al., 2004).

2.5.8 Animais de laboratório.

É descrito a presença freqüente de trombos hialinos nos capilares do pulmão em ratos e coelhos experimentalmente inoculados com o veneno da *B. jararaca* (AMORIM; MELLO; SALIBA, 1951). Os mesmos autores citam também lesões hiperêmico-hemorrágicas glomerulares, como citado por Pearce (1909) no envenenamento pela *Crotalus adamanteus*.

Em experimentos com grupos de cinco cobaios para cada veneno botrópico testado (*B. jararaca*, *B. jararacussu*, *B. alternatus*, *B. cotiara*, *B. neuwiedi* e *B. atrox*, 1,0 mg/kg IM), todos os animais apresentaram “edema” local e apenas alguns animais dos grupos que receberam o veneno da *B. jararaca*, *B. neuwiedi* e *B. jararacussu* apresentaram necrose, entre 24 horas e cinco dias após a inoculação. Nenhum dos animais inoculados veio a óbito. Nos experimentos realizados com seis grupos com dois coelhos cada, todos os animais apresentaram “edema” local. Apenas um animal do grupo da *B. jararaca* veio a óbito após seis dias e o outro apresentou necrose subcutânea (ARAÚJO; BELLUOMINI, 1960/62).

Desorganização de fibras colágenas, particularmente próximas a vasos sanguíneos e feixes de nervos, e congestão vascular são descritos em tecidos de camundongos inoculados, por via subcutânea, pelo veneno da *B. jararaca*. Um grupo desses animais foi tratado com morfina, também por via subcutânea, 30 minutos após a inoculação do veneno. Descreve-se que nesse grupo houve inibição tanto da hemorragia quanto do edema (GONÇALVES, L.; MARIANO, 2000).

Relata-se aumento sérico da creatinoquinase em ratos, o que demonstra a atividade proteolítica do veneno botrópico no tecido muscular esquelético (CALIL-ELIAS et al., 2002; MELO, P.; SUARES-KURTZ, 1987; SANTOS, M. C. et al., 1992) e cardíaco (SIFUENTES et al., 2008).

O veneno da *B. alternatus* ocasionou em camundongos acentuada hemorragia local, necrose muscular e necrose hialina da túnica média as artérias próximas ao local da inoculação, além de trombos. Alguns animais apresentaram capacidade de regeneração muscular, mas com algumas fibras atroficas, outros tiveram substituição do tecido necrótico por um tecido fibroadiposo com poucas ou nenhuma célula muscular (QUEIRÓZ; PETTA, 1984).

Após a inoculação em camundongos da miotoxina encontrada no veneno da *B. jararacussu*, houve o aumento sérico de creatinoquinase e lesão muscular, caracterizada por intenso edema, mionecrose e infiltrado leucocitário. Não havia lesão em vasos ou capilares sanguíneos (ANDRIÃO-ESCARSO et al., 2000).

Grupos de camundongos foram experimentalmente inoculados, no coxim plantar, com diferentes tipos de veneno botrópico e, após uma hora os animais foram sacrificados. Na microscopia, os animais que receberam o veneno da *B. jararacussu* apresentaram edema subcutâneo, necrose fibrinóide de vasos sanguíneos e pequenas áreas de necrose muscular. Já nos animais que receberam o veneno da *B. jararaca* apresentaram edema subcutâneo, infiltrado inflamatório com áreas de microhemorragia e significativa dilatação de vasos linfáticos e necrose de vasos sanguíneos. Foi observado necrose muscular (tipo miolítico e de

coagulação) e intensa hemorragia nos animais que receberam o veneno da *B. alternatus* (PÉREZ, O. et al., 1998).

Em experimentos com coelhos inoculados, via intravenosa, com o veneno da *B. jararaca*, não foram observados distúrbios hemostáticos (petéquias, sufusões ou hemorragias generalizadas) nem alterações de comportamento, mas houve hipofibrinogenemia e trombocitopenia. Ao exame microscópico, não houve alterações em baço, fígado e medula óssea; nos pulmões e rins foram descritos trombos intravasculares (SANTORO, 2002).

2.6 As Cascavéis Norte-Americanas (rattlesnakes).

2.6.1 Aspectos gerais

Existem aproximadamente 28 espécies de cascavéis nos Estados Unidos (E.U.A.). Elas pertencem ao gênero *Crotalus*, família Viperidae (LISA, 2007). *C. adamanteus* é considerada a serpente norte-americana mais perigosa, devido ao seu comportamento agressivo e por produzir grande quantidade de veneno (PARRISH, 1958).

Segundo dados de 1958, o estado da Flórida (E.U.A.) possui a segunda maior taxa de mortes por acidentes ofídicos do país. Nos anos de 1954 e 1955 foram notificados 241 acidentes em humanos e 719 em animais domésticos, 700 destes em cães. Existe a provável subnotificação, principalmente para a espécie bovina, uma vez que a Flórida possui a maior população bovina dos Estados Unidos (Ibid.).

Todo ano são registrados aproximadamente 8.000 casos de acidentes ofídicos em humanos nos E.U.A., com a média de 30 óbitos devido a falta de pronto atendimento. Sessenta por cento desse acidentes são ocasionados por serpentes do gênero *Crotalus* e ocorrem, principalmente, nos meses de julho e agosto (MOSMANN, 2001). Poucos acidentes ocorrem durante o inverno (PARRISH; SCATTERDAY, 1957).

2.6.2 O Veneno das cascavéis Norte-americanas (Anexo A).

Os venenos dessas serpentes são divididos em duas categorias: hemotóxico e neurotóxico. O primeiro fator impede a coagulação sangüínea e lesiona vasos e, o fator neurotóxico afeta o sistema nervoso, que pode levar a má função cardíaca e respiratória, e até paralisia. O veneno de determinadas espécies pode apresentar apenas um ou ambos os fatores (FERRER, 2001).

Esses venenos são formados por peptídeos, polipeptídeos e enzimas tóxicas, combinadas em diferentes proporções de acordo com espécie e a idade da serpente. Algumas dessas combinações refletem inclusive em mudanças recentes nos veneno de algumas espécies, que variam de hemotóxico para o tipo neurotóxico. O tipo hemotóxico não se transformou em neurotóxico, mas a quantidade de neurotoxinas encontradas em alguns exemplares do país parece ter aumentado (GRENARD, 2000). Norris (2004) cita que espécimes de *C. atrox* de diferentes idades e origens apresentam diferentes composições de veneno. Populações dessa espécie que habitam regiões onde há a *C. scutullus* podem ter componente neurotóxico semelhante a esta segunda espécie, provavelmente por trocas genéticas entre as duas espécies. A tabela 5 descreve as principais características das cascavéis norte-americanas e seus venenos.

Tabela 5. Distribuição geográfica e principais ações dos venenos das cascavéis norte-americanas (continua).

Espécie	Nome popular	Distribuição geográfica	Ação do veneno
<i>Crotalus adamanteus</i>	Eastern diamondback rattlesnake.	Sudeste da Carolina do Norte ao extremo leste da Louisiana.	Coagula o fibrinogênio, o que resulta na ativação secundária do plasminogênio; tem alta atividade hemorrágica; pode interferir na transmissão neuromuscular; estimula a liberação de bradicinina.
<i>C. atrox</i>	Western diamondback rattlesnake.	Do oeste dos E.U.A. ao norte do México.	Alta atividade hemorrágica e proteolítica; forte ação sobre a agregação plaquetária e na lise do fibrinogênio; estimula a liberação de bradicinina.
<i>C. cerastes cerastes</i> <i>C. c. laterorepens</i>	Sidewinder.	Extremo sudoeste de Utah, sul de Nevada, sudeste da Califórnia ao oeste e sul central do Arizona.	
<i>C. horridus horridus</i> <i>C. h. atricaudatus</i>	Timber rattlesnake.	Do sudeste de Minesota ao leste do Texas e norte da Flórida; sul do Canadá.	Varição ontogênica e origem geográfica. Tipo A: neurotóxico; Tipo B: hemorrágico e proteolítico; Tipo A + B; Tipo C: não apresenta nenhum desses componentes, é considerado fraco.
<i>C. lepidus lepidus</i> <i>C. l. klauberi</i> <i>C. l. maculosus</i> <i>C. l. morulus</i>	Rock rattlesnake.	Do sudoeste do Arizona ao sul do Novo México, e do sudoeste do Texas até ao norte do México.	Varia com a origem geográfica; possui potente atividade hemorrágica.
<i>C. mitchelli mitchelli</i> <i>C. m. angelensis</i> <i>C. m. muertensis</i> <i>C. m. pyrrhus</i> <i>C. m. stephensi</i>	Speckled rattlesnake.	Do sudoeste dos E.U.A. até a península de Baja California, no México.	São muito venenosas; efeitos locais e sistêmicos.
<i>C. molossus molossus</i> <i>C. m. estebanensis</i> <i>C. m. nigriscens</i> <i>C. m. oaxacus</i>	Black-tailed rattlesnake.	Do sudoeste dos E.U.A. ao sul do México.	Alta ação na agregação plaquetária; forte fibrinolítico.

Tabela 5. Continuação.

<i>C. pricei pricei</i> <i>C. p. miquihuanus</i>	Twin-spotted rattlesnake.	Regiões montanhosas do sudeste do Arizona até Sierra Madre Occidental, México.	Não parece ter atividade proteolítica significativa.
<i>C. ruber ruber</i> <i>C. r. lorenzoensis</i> <i>C. r. lucazensis</i>	Red diamond rattlesnake.	Do extremo sudoeste do Califórnia e sudeste de Los Angeles à península de Baja California, México.	Altos níveis de enzimas proteolíticas; contém pelo menos três hemorraginas proteolíticas que degradam o fibrinogênio e ocasionam mionecrose.
<i>C. scutullatus scutullatus</i> <i>C. s. salvini</i>	Mohave rattlesnake.	Do sul da Califórnia, sul de Nevada e sudoeste de Utah ao oeste e sul do Arizona e o extremo sudoeste do Novo México; algumas áreas do México.	Dois tipos de veneno de acordo com a distribuição geográfica; Veneno A: possui uma neurotoxina pré-sináptica (toxina Mojave); Veneno B: significantes efeitos hemorrágicos e proteolíticos.
<i>C. tigris</i>	Tiger rattlesnake.	Sudoeste dos E.U.A. ao noroeste do México.	Possui alta concentração de neurotoxina e baixa, mas significativa atividade de protease.
<i>C. viridis viridis</i> <i>C. v. abyssus</i> ; <i>C. v. caliginus</i> ; <i>C. v. cerberus</i> ; <i>C. v. concolor</i> ; <i>C. v. helleri</i> ; <i>C. v. lutosos</i> ; <i>C. v. nuntius</i> ; <i>C. v. oreganus</i>	Prairie rattlesnake.	Do sul do Canadá, nas grandes planícies dos Estados Unidos central e regiões ao norte do México.	Diferenças ontogênicas podem ocorrer. Apresenta diversas miotoxinas (ocasionam acentuada vacuolização das fibras musculares); componente neurotóxico; metalono-proteinasas hemorrágicas; enzima calicreína (estimula a liberação de bradicinina (ocasiona dor e provável hipotensão).
<i>C. willardi willardi</i> ; <i>C. w. amabilis</i> ; <i>C. w. silus</i> <i>C. w. meridionalis</i> <i>C. w. obscurus</i>	Ridge-nosed rattlesnake.	Do extremo sudoeste dos E.U.A. ao norte do México.	Ocasiona efeitos locais.

Fonte: BRASWELL; PALMER; BEANE, 2003; CAMPBELL; LAMAR, 2004; MOSMANN, 2001; NORRIS, 2004; TRAILQUEST, 2008; VARANDA E GIANNINI, 1999; VENOMOUS REPTILES, 2008.

2.6.3 Quadro clínico-patológico do envenenamento pelas cascavéis Norte-americanas.

Alguns fatores são determinantes em um acidente ofídico, tais como quantidade de veneno contida na glândula, quantidade de veneno e profundidade da inoculação, a quantidade de presas inoculadas na vítima, o número de vezes de inoculação, o tamanho da serpente, a toxicidade do veneno, que é variável mesmo para exemplares da mesma espécie, o tamanho/peso da vítima (PARRISH, 1958).

Em geral, o envenenamento em mamíferos é caracterizado por inchaço no local da inoculação, destruição tecidual, hemorragia, hipotensão, hemólise, trombocitopenia e desordens na coagulação. Outros achados são paralisia motora somática e manifestações neurológicas (DICKINSON et al., 1996). Os acidentes são mais severos quando a inoculação é na cabeça, face ou pescoço, quando comparados com inoculação em membros, pois a absorção para a circulação sistêmica é mais rápida (PARRISH, 1958).

2.6.3.1 Humanos.

Em humanos são descritos dor e tumefação no local da picada, palidez, vômitos vertigens, queda da pressão sanguínea e diminuição da temperatura corporal. O óbito pode ocorrer em dez minutos ou até quatro semanas após o acidente (MOSMANN, 2001).

Serpentes que produzem veneno hemotóxico, raramente levam um paciente humano a óbito, mas ocasionam diminuição da pressão sanguínea associada ao choque, destruição tecidual e hemorragias internas e no local da picada e, ocasionalmente, pode haver lesão renal. Nos venenos que possuem o fator neurotóxico, ocorre o bloqueio de impulsos nervosos, inclusive do músculos do diafragma, dificultando a respiração, que ocasiona diminuição da frequência respiratória. Outros achados são tremores involuntários dos músculos faciais, inabilidade em falar ou deglutir, fraqueza, paralisia das pernas, visão dupla e pálpebras caídas. O óbito pode ocorrer em dez minutos, geralmente por abrupta parada da respiração (GRENARD, 2000).

Na maior parte dos casos há dor. São encontradas marcas de uma ou duas presas e a redor, inchaço e edema, que já são visíveis dez minutos após o acidente. Quando não há tratamento o inchaço e edema, em menos de uma hora, acometem todo o membro, e começam a diminuir entre oito e 36 horas (U.S. DEPARTMENT OF THE NAVY, 1991). O veneno da *Crotalus scutullatus* é extremamente tóxico e causa dupla visão, dificuldade em falar e mais problemas respiratórios que qualquer outra cascavel norte-americana (MOSMANN, 2001).

Inchaço e edema local são os dois principais achados do envenenamento pelas serpentes do gênero *Crotalus* norte-americanas e pelas do gênero *Bothrops* (Ibid.) (Tabela 6).

Tabela 6. Comparação entre o quadro clínico-patológico em humanos de acidentes por serpentes dos gêneros *Bothrops* e *Crotalus* (MOSMANN, 2001).

Sintoma	Gênero		
	<i>Bothrops</i>	<i>Crotalus</i> norte-americana	<i>Crotalus</i> centro e sul-americana
Alteração de plaquetas	++	++	-
Aumento no tempo de coagulação	+++	+++	+
Aumento no tempo de sangramento	++	++	+
Destruição de glóbulos vermelhos	+++	+++	-
Paralisia dos músculos oculares	-	-	++
Presença de glicose ou proteína na urina	++	++	+
Presença de sangue na urina	-	++	+
Dano tecidual	++	-	-
Dor local	+++	++	++
Formigamento ou insensibilidade	++	++	+++
Tumefação e edema	+++	+	+
Tumefação dos linfonodos regionais	++	++	+
Vesículas hemorrágicas	+++	+++	-
Descamação	+++	++	-
Descolamento da pele	+++	+++	+
Necrose em torno da picada	+++	++	-
Náuseas e vômitos	++	++	++
Diarréia	++	+	++
Deslumbramento	+	+	+++
Equimoses	+++	+++	+
Hemorragias	+++	+++	-
Expectoração sanguínea	++	-	-
Fraqueza geral	++	++	+++
Fraqueza muscular ou paralisia parcial	+	+	+++
Visão turva	++	++	+++
Respiração angustiada	++	++	+++
Queda da temperatura e da tensão arterial	+++	+++	+
Pulso fraco	+++	+++	+++
Estado de coma	+	+	++
Choque	+++	+++	+

2.6.3.2 Eqüinos.

São descritos 32 casos naturais de envenenamento crotálico, onde 31 foram ocasionados pela *C. viridis viridis*. Nos casos agudos, os achados clínicos mais comuns foram inchaço no local da picada, febre, taquicardia, dispnéia, taquipnéia e epistaxe. Em alguns animais o sangue não coagulava nos locais onde houve punção venosa e, ao exame neurológico, havia déficit dos nervos craniais V, VII e IX. Nos achados de patologia clínica foram observados anemia, leucocitose, trombocitopenia, linfócitos reativos, hipofibrinogenemia, hipoproteinemia, aumentos de creatinina, creatinoquinase e aspartato aminotransferase. Nos animais que vieram a óbito ou foram eutanaziados, observou-se sangue nas vias aéreas, congestão e petéquias no fígado, petéquias no coração, baço, estômago e bexiga. Um animal, que sobreviveu por tempo prolongado, apresentou paralisia persistente de faringe. Após eutanásia, foi descrito nesse animal, alimento impactado na faringe, linfonodos faríngeos reativos, fibrose nasal, broncopneumonia aguda. Outro animal apresentou dificuldade em apreender e mastigar alimentos, colite, laminite, severa disritmia cardíaca e anemia hemolítica. Na necropsia foi descrito extensa fibrose do miocárdio (DICKINSON et al., 1996).

2.6.3.3 Suínos.

Em inoculações intravenosas de crotalina, extraída do veneno da *C. horridus*, um leitão de cinco semanas apresentou, imediatamente, diminuição da pressão sanguínea. A mesma voltou aos níveis normais em aproximadamente 30 minutos e não houve alterações no volume de eritrócitos nem hemólise. Foi realizada uma segunda inoculação e, o resultado referente à pressão sanguínea foi o mesmo, mas havia discreta hemólise nessa segunda etapa. Testes de coagulação sanguínea foram realizados e o sangue demorou mais de 16 horas para coagular. Dezesesseis horas após o experimento, o animal estava se alimentando e andando normalmente (ESSEX, 1932).

Doze dias após, o mesmo animal recebeu, também por via intravenosa, o veneno seco da *C. horridus*. O animal apresentou prostração imediata, respiração superficial e pulso rápido e, após aproximadamente uma hora estava, aparentemente, restabelecido. Porém, algumas horas depois foi encontrado morto. As alterações macroscópicas descritas foram sangue não coagulado nos vasos e coração, petéquias nos átrios e na região subendocárdica dos ventrículos, pulmões distendidos, jejuno repleto de sangue e bexiga muito contraída. Não havia descrições microscópicas (Ibid.).

2.6.3.4 Caninos.

Três cães inoculados com o veneno da *C. adamanteus*, por via intravenosa, apresentaram fraqueza, letargia, vômitos repetidos, fezes e urinas com grandes quantidades de sangue e diminuição da pressão sanguínea e os animais vieram a óbito, entre oito minutos e 20 horas após a inoculação. Os principais achados de necropsia foram hemorragias petequiais ou maciças em diversas serosas, mucosas e em parênquimas de órgãos, além de congestão e o sangue no interior do coração e de grandes vasos não estava coagulado. Os achados histopatológicos correspondem às descrições hemorrágicas e congestivas observadas na macroscopia. Havia congestão, hemorragias e edema em brônquios e alvéolos. Nos rins, os núcleos das células da cápsula de Bowman e as células endoteliais de alguns vasos apresentaram-se tumefeitos, os túbulos da cortical e medular apresentaram degeneração ou necrose, de acordo com a evolução do quadro e, alguns túbulos coletores continham, em seu interior, sangue e fibrina. Na luz da bexiga havia sangue e células descamadas do epitélio. Os

hepatócitos estavam tumefeitos e apresentavam degeneração granular ou necrose. Verificou-se também congestão e hemorragias em cérebro e medula espinhal, alterações degenerativas ou necrose em diversos gânglios, além da congestão. Não havia alterações em músculo esquelético (TAUBE; ESSEX, 1937).

2.6.3.5 Animais de laboratório.

Em experimentos realizados com 21 coelhos, os animais foram inoculados com o veneno da *C. adamanteus* por via intravenosa, em doses que variavam de 0,5 mg a 2,0 mg. Todos os animais foram eutanaziados quando apresentavam hematúria ou albuminúria, para evitar a rápida decomposição pós-mortem característica do envenenamento. Havia lesões glomerulares apenas quando em doses repetidas (14 animais). Quando a inoculação era em grande quantidade e em dose única, os animais desenvolviam hematúria ou hemoglobinúria em até 24 horas, o que não aconteceu nos animais inoculados com pequenas doses. As lesões glomerulares foram de dois tipos, hemorrágicos ou relacionados a fenômenos exsudativos (PEARCE, 1909).

2.7 Diagnóstico Diferencial do Envenenamento Botrópico em Ovinos.

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). As observações dos sintomas de envenenamento em ovinos são realizadas mais precocemente, em virtude do sistema de criação semi-intensivo.

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 (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.

É preciso estar atento ainda para o diagnóstico diferencial de acidentes por serpentes do gênero *Bothrops* com a intoxicação por derivado cumarínico (rodenticida anticoagulante) e nos casos de traumas (Tabela 7).

Tabela 7. Enfermidades com quadro clínico semelhante ao do envenenamento botrópico.

Enfermidade Agente etiológico	Epidemiologia	Achados clínicos	Achados de necropsia	Microscopia e diagnóstico laboratorial
Intoxicação por <i>Pteridium aquilinum</i>. (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.
Intoxicação por derivado cumarínico	Em ruminantes 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.	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.	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 fácias musculares.	Aumento no tempo de sangramento (interfere na produção de trombina pelo fígado, porém sem alteração na concentração de fibrinogênio ou na função plaquetária).
Carbúnculo Hemático	Ocorre frequentemente como surto. É enzoótica em certas regiões.	Doença hiperaguda caracterizada por febre, septicemia e morte súbita.	Baço muito grande e hemorragias sistêmicas.	---
Carbúnculo Sintomático	Animais com seis meses a dois anos de idade; ocorrência sazonal em meses quentes e úmidos.	Claudicação e pronunciada tumefação da parte superior do membro.	Miosite, superfície de corte escura com odor de ranço e brilho metálico contendo líquido sanguinolento aquoso com bolhas de gás.	Alterações na hematologia e bioquímica sérica não são diagnosticas.

Tabela elaborada a partir das seguintes publicações: BARRAVIERA, 1999; BRITO, et al. 2005; GAVA; BARROS, 2001; RADOSTITS et al. 2000; REBHUM, 2000; RIET-CORREA, 2001; TOKARNIA; DOBÈREINER; PEIXOTO, 2000.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Animais

Ovino	Sexo	Idade	Peso	Veneno
5751	Macho	6 a 7 anos	44,5 kg	<i>B. jararaca</i> 1 mg/kg
5753	Macho	5 a 6 anos	33 kg	<i>B. jararaca</i> 0,5 mg/kg
5752	Macho	4 anos	33 kg	<i>B. jararacussu</i> 1,6 mg/kg
5754	Macho	5 meses	20 kg	<i>B. jararacussu</i> 0,8 mg/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 ou em piquetes. 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.

3.3 Procedimento Experimental

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

O veneno liofilizado da *B. jararaca* e *B. jararacussu*, proveniente do Instituto Vital Brazil, Niterói, Rio de Janeiro, 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.

No experimento piloto foram utilizados dois animais, ovino 5751 (*B. jararaca*, dose 1,0 mg/kg) e ovino 5752 (*B. jararacussu*, dose 1,6 mg/kg), com a inoculação por via subcutânea na face esquerda, na região do músculo masseter, previamente tricotomizada. Este tipo de experimento é denominado de auto-direcionado, isto é, os demais experimentos serão feitos a partir dos resultados obtidos no experimento piloto.

Após este, o experimento subsequente foi realizado, com o ovino 5753 (*B. jararaca*, 0,5 mg/kg) e ovino 5754 (*B. jararacussu*, 0,8 mg/kg), com a inoculação dos venenos por via subcutânea no membro posterior direito (MPD), na região do músculo semi-membranoso. Tivemos como objetivo descrever os achados clínico-patológicos e laboratoriais do envenenamento botrópico em ovinos, utilizando o menor número possível de animais.

Os animais que foram inoculados no membro posterior direito receberam, por via cateter epidural, morfina na dose de 0,1 mg/kg diluída em 1 ml de solução fisiológica, para a produção de alívio da dor, como descrito por Muir e Hubbell (1995). A morfina foi administrada a cada 12 horas, por um período máximo de quatro dias.

Os ovinos foram acompanhados clinicamente até o óbito ou até a completa recuperação. A avaliação clínica foi realizada a cada duas horas, segundo o modelo de ficha de exame clínico abaixo representado. O tempo de sangramento foi avaliado através da metodologia descrita por Garcia-Navarro e Pachaly (1994).

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

Ausculta:

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

Edemas: Localização

Vasos episclerais:

Respiratório:

Secreção: serosa mucosa purulenta hemorrágica normal

Narinas: secas e descamadas sem alterações

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:					
<hr/>					
Urinário:					
Micção:	Ausente	oligúria	disúria	poliúria	
Horário das micções:					
Urina:	Normal	amarelada	amarronzada	vermelha	
<hr/>					
Linfático:					
Linfonodos:					
Submandibulares:					
Pré escapulares:					
Pré crurais:					
Retromamários:					
Outros:					
<hr/>					
Locomotor:					
<hr/>					
Tempo de sangramento: _____					
<hr/>					
Coletas de sangue					
T0 (h)	T__ (h)	T__ (h)

3.4 Acompanhamento Laboratorial (Patologia Clínica).

As amostras destinadas à realização de hemograma foram colocadas em frascos com ácido etilenodiaminotetra-acético (EDTA) a 10%. Já 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, as quais foram colocadas em frascos com citrato de sódio. Em todos os animais foram coletadas amostras no tempo zero (T0) e na hora do óbito. Para o animal que se recuperou, as demais amostras foram em 24 e 96 horas após a inoculação (T24 e T96). Imediatamente após esse procedimento, as amostras foram colocadas sob refrigeração e enviadas para o laboratório de patologia-clínica, as quais foram processadas num tempo médio de seis 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).

3.4.2 Bioquímica

Foram realizadas as seguintes análises:

- Uréia
- Creatinina
- Creatinaquinase (CK)
- Dehidrogenase láctica (DHL)

Para realização destes exames foram utilizados kits comerciais (Bioclin[®], 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)

O TAP e TTPA foram realizados utilizando-se kits comerciais (Wiener Lab[®]), com determinação manual.

3.5 Necropsias

As necropsias foram realizadas logo após a morte dos animais. De imediato foram colhidos, encéfalo, hipófise, globo ocular, fragmentos de coração, pulmões, fígado, rins, baço, rúmen, retículo, omaso, abomaso, intestinos, bexiga, adrenal, pâncreas, testículos, tecido subcutâneo e músculos do local da inoculação e contra-lateral e grupos musculares distantes, colocados em formol a 20% tamponado com Carbonato de Sódio. 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.

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 na espessura aproximada de 5 micrômetros e corados pela hematoxilina-eosina (H.E.).

4. RESULTADOS

Em relação a *B. jararaca*, 0,5 e 1,0 mg/kg determinaram, respectivamente, quadros não-fatal e fatal de envenenamento. Já ambos os ovinos inoculados com o veneno da *B. jararacussu*, nas doses de 0,8 e 1,6 mg/kg, foram a óbito.

Os principais dados sobre o delineamento experimental, início dos sintomas e desfecho encontram-se na Tabela 8.

Tabela 8. Envenenamento botrópico experimental em ovinos. Principais dados sobre o delineamento experimental e desfecho.

Animal	Peso	Dose/ Veneno	Local da inoculação por via subcutânea	Data e hora da inoculação	Início dos sintomas	Tempo de evolução	Coletas de sangue (horas)	Desfecho
Ovino 5751	44,5 kg	1,0 mg/kg <i>B. jararaca</i>	Face esquerda	04/04/08 11h59min	7 minutos	21h59min	T0, T22	Óbito 22h6min
Ovino 5753	33 kg	0,5 mg/kg <i>B. jararaca</i>	Membro posterior direito	29/05/08 11h43min	57 minutos	13 dias	T0, T24, T96	Recuperou.
Ovino 5752	33 kg	1,6 mg/kg <i>B. jararacussu</i>	Face esquerda	04/04/08 12h14min	16 minutos	7h9min	T0, T7	Óbito 7h25min
Ovino 5754	20 kg	0,8 mg/kg <i>B. jararacussu</i>	Membro posterior direito	29/05/08 11h40min	1 hora	9h3min	T0, T10	Óbito 10h7min

4.1 Quadro Clínico Geral.

Em todos os animais observaram-se aumento de volume no local da inoculação, alterações no tempo de sangramento e tempo de preenchimento capilar (TPC), independente do local e dose de inoculação.

Detalhes sobre o quadro clínico estão esquematizados na tabela 9 e nas figuras 9 a 18.

Bothrops jararaca

Ovino 5751 inoculação face, dose de 1,0 mg/kg.

Foi observado grande aumento de volume bilateral na face e na região submandibular, anorexia, dificuldade de ingerir água, apatia, inquietude, sinais de cólica, mucosas extremamente hipocoradas, aumento da frequência cardíaca, dispnéia e hipotermia. Após 13h 52min do envenenamento, o animal liberou sangue vivo nas fezes, mas a urina permaneceu sem alterações. Ao final, o ovino apresentou dificuldade para se levantar e sustentar a cabeça, decúbito esternal e, posteriormente lateral, liberou pequena quantidade de espuma pela boca e veio a óbito (Figuras 9 a 11).



Figura 9. Intoxicação experimental pelo veneno de *B. jararaca*. Discreto ponto avermelhado no local da inoculação (seta) e leve aumento de volume na região submandibular, 2h 14 min após a inoculação. Ovino 5751.



Figura 10. Intoxicação experimental pelo veneno de *B. jararaca*. Avermelhamento perceptível sob a pele com aumento de volume e ponto hemorrágico (seta), 5h 02 min após a inoculação. Ovino 5751.



Figura 11. Intoxicação experimental pelo veneno de *B. jararaca*. Animal com enterorragia, 8h 48min após a inoculação. No detalhe, sangue vivo recobrendo as fezes. Ovino 5751.

Ovino 5753 inoculação MPD, dose de 0,5 mg/kg.

Foi observado leve aumento de volume local 57min após a inoculação. O linfonodo pré-crural direito apresentava-se aumentado e o poplíteo não podia ser palpado devido ao acentuado aumento de volume do membro. O animal apresentou discreta claudicação e 32h após a inoculação arrastava a pinça ao se locomover. Após tricotomia do membro (19h 54min), foi observado extenso hematoma, aumento da temperatura no local e, posteriormente, drenagem de líquido seroso. Com 28h a bolsa escrotal estava com moderado aumento de volume e as conjuntivas pálidas. Houve aumento da frequência cardíaca, mas os movimentos respiratórios e ruminais mantiveram-se dentro da normalidade. O animal não demonstrou alterações comportamentais e não deixou de comer ou beber água. Aparentemente em 32h 7min, o membro começou a diminuir de volume e após 13 dias o membro e a bolsa escrotal estavam de tamanho e coloração normais. O animal não apresentou hematomas no local da coleta de sangue (Figuras 12 e 14).



Figura 12. Intoxicação experimental pelo veneno de *B. jararaca*. Aumento de volume na altura dos músculos semi-tendinoso e semi-membranoso. Seta mostra o local da inoculação, 3h após a inoculação. Ovino 5753.



Figura 13. Intoxicação experimental pelo veneno de *B. jararaca*. Grande aumento de volume por todo MPD, 31h após a inoculação. Note sonda do cateter epidural para aplicação de morfina. No detalhe, o avermelhamento e o aumento de volume são mais perceptíveis. Ovino 5753.

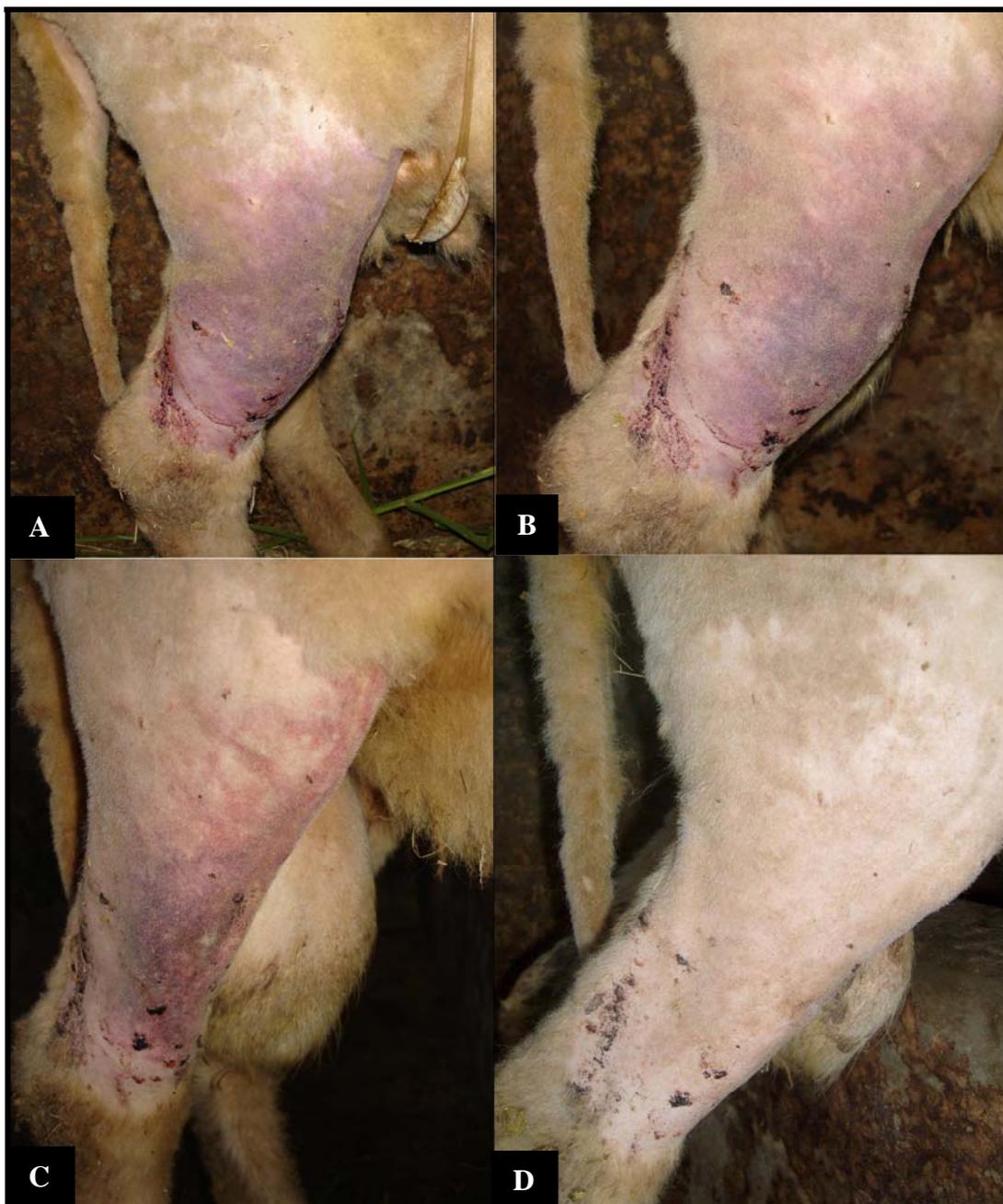


Figura 14. Intoxicação experimental pelo veneno de *B. jararaca*. Diferentes fases da regressão/recuperação das lesões. Em **A**, mesmo animal da figura anterior, já com evidente regressão das lesões, quatro dias após a inoculação. As figuras seqüentes demonstram a melhora clínica do animal, cinco, seis e nove dias após a inoculação; esse animal foi considerado totalmente recuperado treze dias após a inoculação. Ovino 5753.

Bothrops jararacussu

Ovino 5752 inoculação face, dose de 1,6 mg/kg.

O ovino apresentou hematoma de 3 cm de diâmetro, 16min após a inoculação e, em 29min, discreto aumento de volume submandibular. Com 39min houve mudança de comportamento, o animal tornou-se apático e não se alimentava. O local da inoculação apresentava-se quente, ao contrário da região submandibular que estava mais fria (2h 26min). Com a evolução, verificou-se o aumento de volume até a região do peito e dificuldade respiratória (respiração abdominal). Após 7h 21min o animal entrou em decúbito esternal e liberou grande quantidade de espuma pela narina e veio a óbito (Figura 15).



Figura 15. Intoxicação experimental pelo veneno de *B. jararacussu*. Leve aumento de volume com área avermelhada logo abaixo do ponto de inoculação (seta), 3h 34 min após a inoculação. Ovino 5752.

Ovino 5754 inoculação MPD, dose de 0,8 mg/kg.

Houve aumento de volume local 1h após a inoculação. O animal apresentava dor à palpação e apoiava o membro com dificuldade. Cinco horas e 20min após a inoculação observou-se marcado aumento de volume do membro que se estendeu até abaixo do jarrete e, em 7h 35min, presença de sangue no termômetro, porém, as fezes mantiveram-se normais. Verificou-se, em 9h 50min, andar cambaleante, frequência cardíaca 220bpm, acentuada dispnéia, estertores pulmonares, decúbito lateral e parada respiratória com liberação de pequena quantidade de espuma pela narina e óbito.

Tabela 9. Envenenamento por *B. jararaca*^a e *B. jararacussu*^b em ovinos. Aspectos clínicos gerais.

Animal	Mudança de comportamento	Apetite	Ingestão de água	Arrastar pinças no solo	Claudica-ção	Hematoma subcutâneo no local da inoculação	Dificuldade em se levantar	Decúbito esternal	Dificuldade de sustentar a cabeça	Decúbito lateral
Ovino ^a 5751	+ 38min	-	(+) dificuldade	-	-	+ 7min	+++ 21h58min	+++ 21h58min	+ 11h48min	+++ 22h01min
Ovino ^a 5753	*	Normal	Normal	+ 32h	(+) 12h47min	+ 57min	-	-	-	-
Ovino ^b 5752	++ 39min	(+)	++	-	-	+ 16min	-	++ 3h12min	++ 7h21min	+++ 7h25min
Ovino ^b 5754	+ 9h40min	-	++	-	+++ 1h15min	(+) 1h	+++ 9h50min	++ 9h40min	+++ 9h40min	+++ 9h50min

* Animal apresentava-se sonolento após a administração da morfina epidural.

- ausente; (+) discreto; + leve; ++ moderado; +++ acentuado.

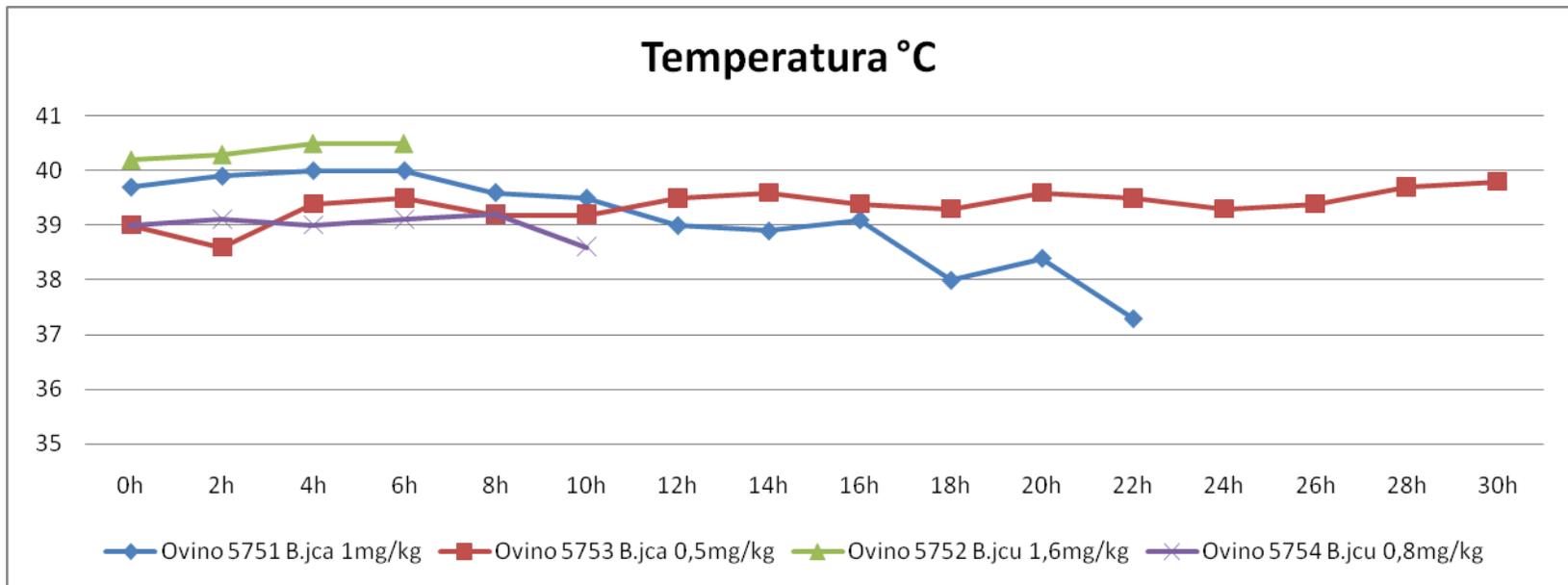


Figura 16. Variação da temperatura do tempo zero até o óbito ou 30 horas após a inoculação.

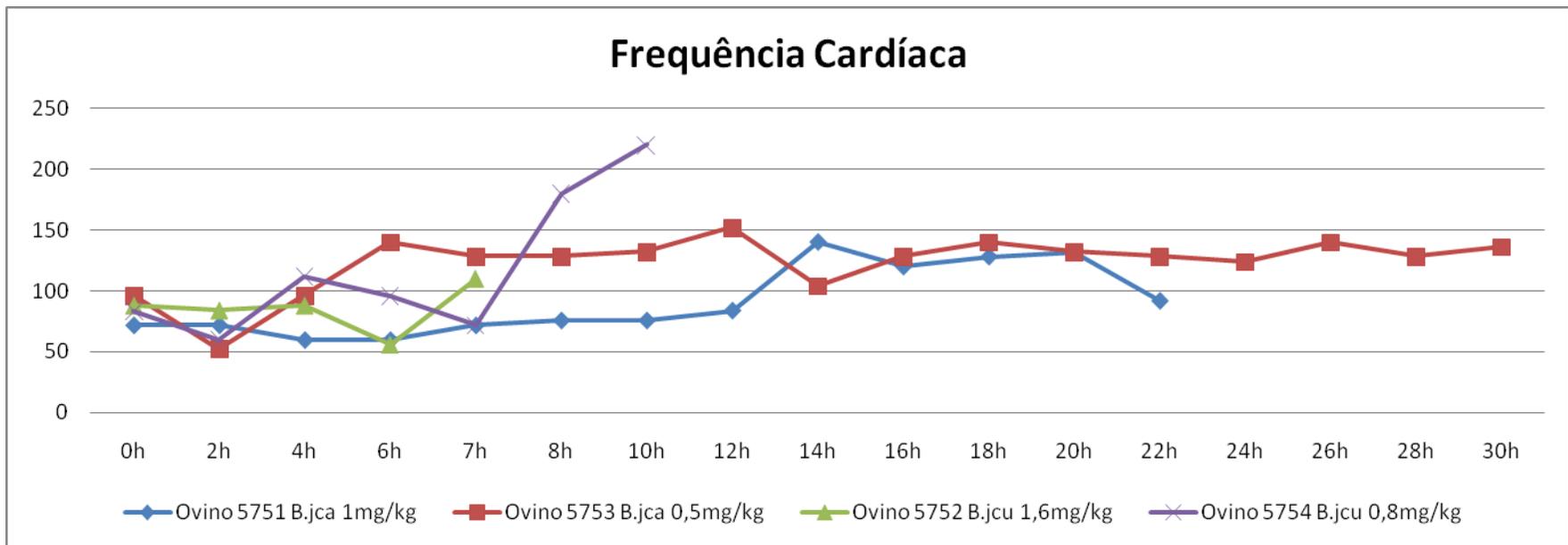


Figura 17. Variação da frequência cardíaca do tempo zero até o óbito ou 30 horas após a inoculação.

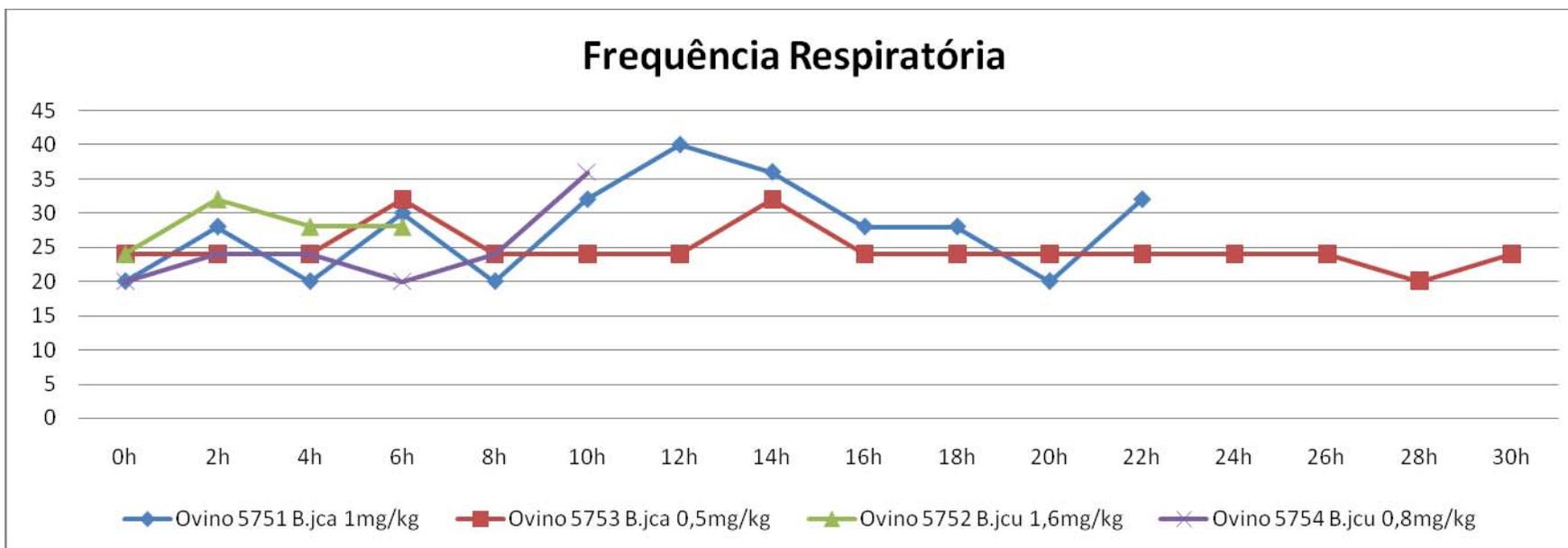


Figura 18. Variação da frequência respiratória do tempo zero até o óbito ou 30 horas após a inoculação.

4.2 Patologia Clínica

4.2.1 Hemograma, proteínas plasmáticas, contagem de plaquetas e fibrinogênio.

Na avaliação do eritrograma verificou-se acentuada anemia normocítica normocrômica, entre 22 e 96 horas após a inoculação para os ovinos 5751 e 5753, respectivamente. Pôde-se observar também moderada diminuição no hematócrito (Figura 19) e na concentração de hemoglobina nos mesmos animais, nos ovinos 5752 e 5754, houve aumento do hematócrito. Verificaram-se acentuada diminuição de plaquetas e hipofibrinogenemia em todos os animais (Figuras 20 a 22). As proteínas plasmáticas totais diminuíram acentuadamente em dois animais (ovinos 5751 e 5753). Os leucogramas apresentaram-se com eosinopenia, linfopenia, neutrofilia relativa e desvio nuclear de neutrófilos à esquerda.

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

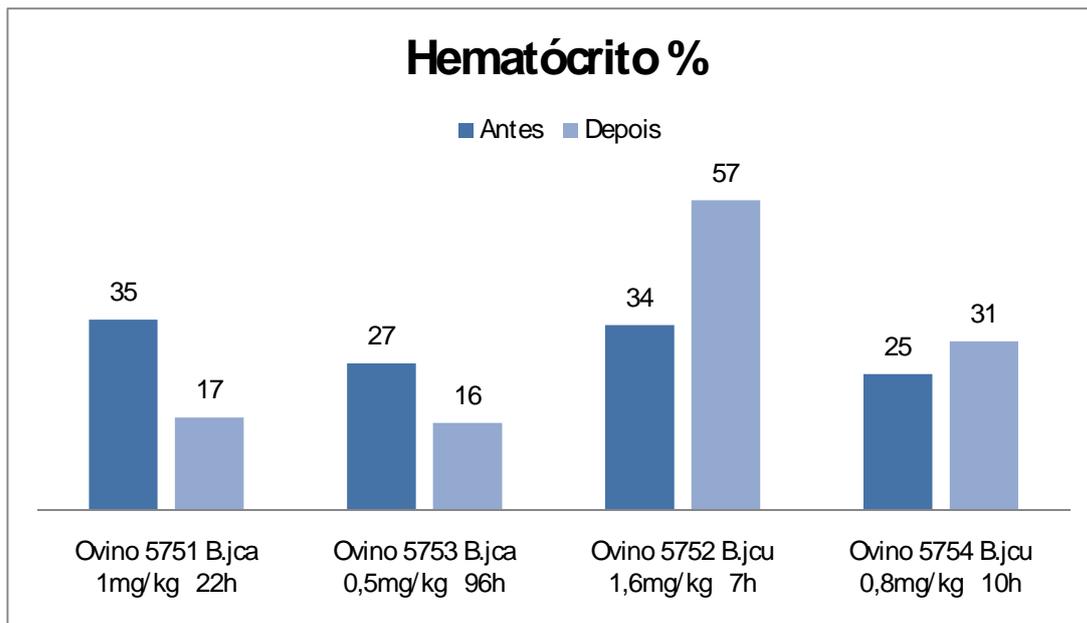


Figura 19. Valores do hematócrito mensurados no tempo zero e valor máximo após a inoculação.

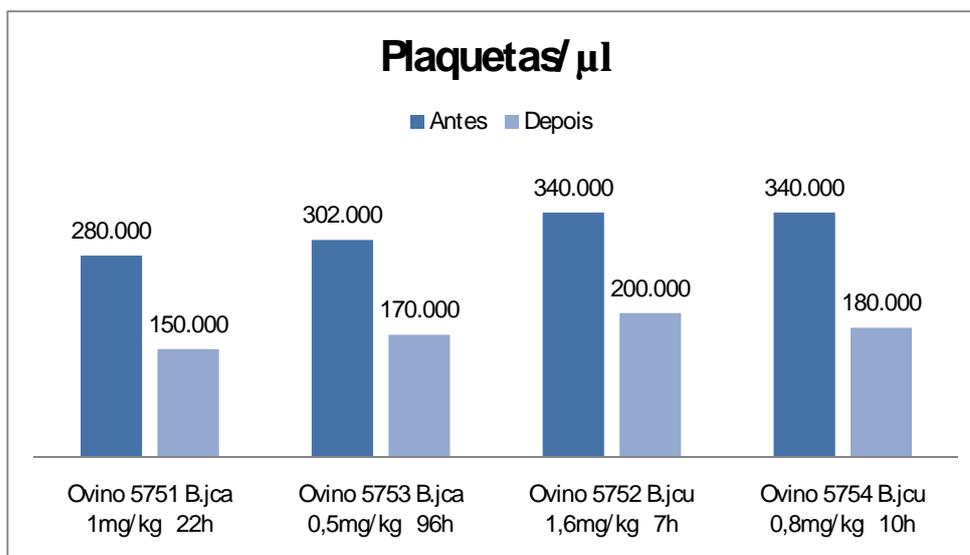


Figura 20. Níveis de plaquetas mensuradas no tempo zero e valor mínimo após a inoculação.

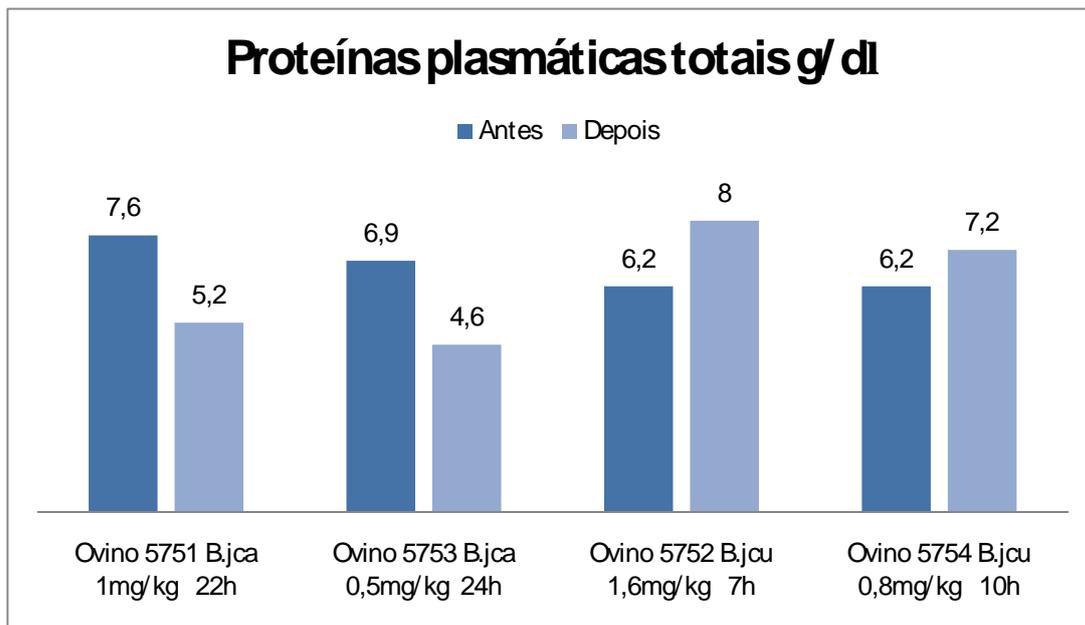


Figura 21. Níveis plasmáticos de proteínas plasmáticas totais mensurados no tempo zero e valor mínimo após a inoculação.

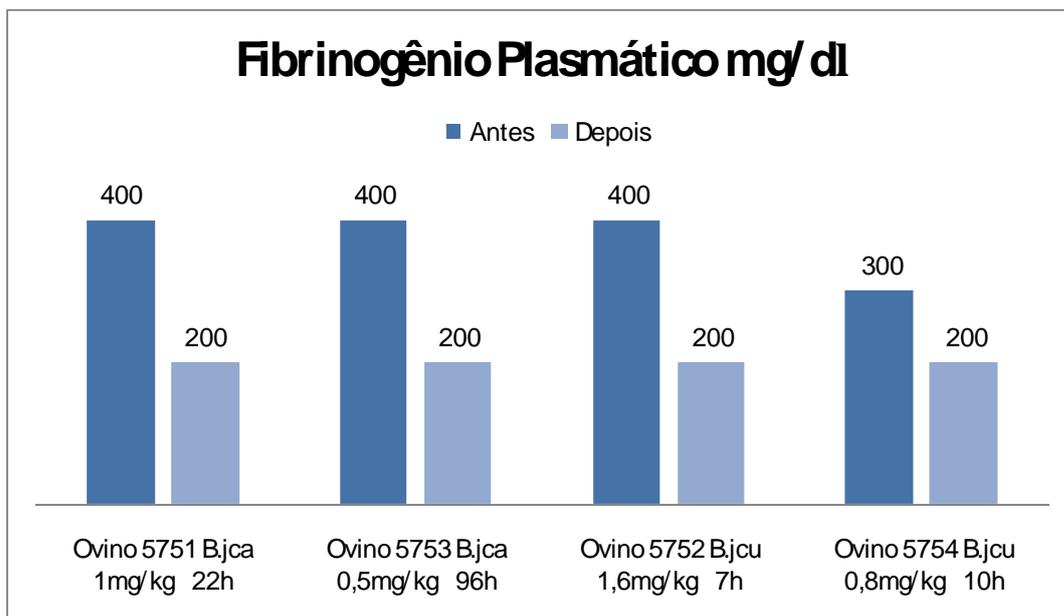


Figura 22. Níveis plasmáticos de fibrinogênio mensurados no tempo zero e valor mínimo após a inoculação.

4.2.2 Bioquímica sérica (Anexo B).

Todos os animais apresentaram acentuado aumento nos níveis de creatinaquinase (CK) e desidrogenase láctica (DHL). Houve discreto a leve aumento dos valores de uréia, exceto no ovino 5754, que apresentou discreta diminuição. Os valores de creatinina estavam acentuadamente aumentados nos ovinos 5752 e 5754, e diminuídos no ovino 5751 (Figuras 23 a 26).

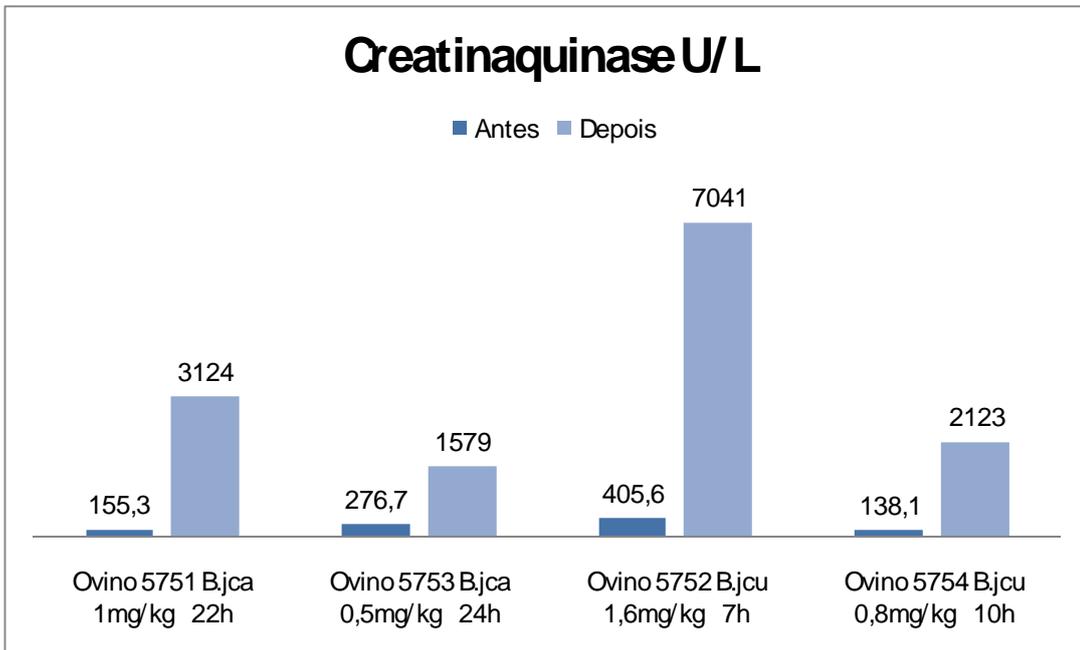


Figura 23. Níveis séricos de creatinaquinase no tempo zero e máximo após a inoculação.

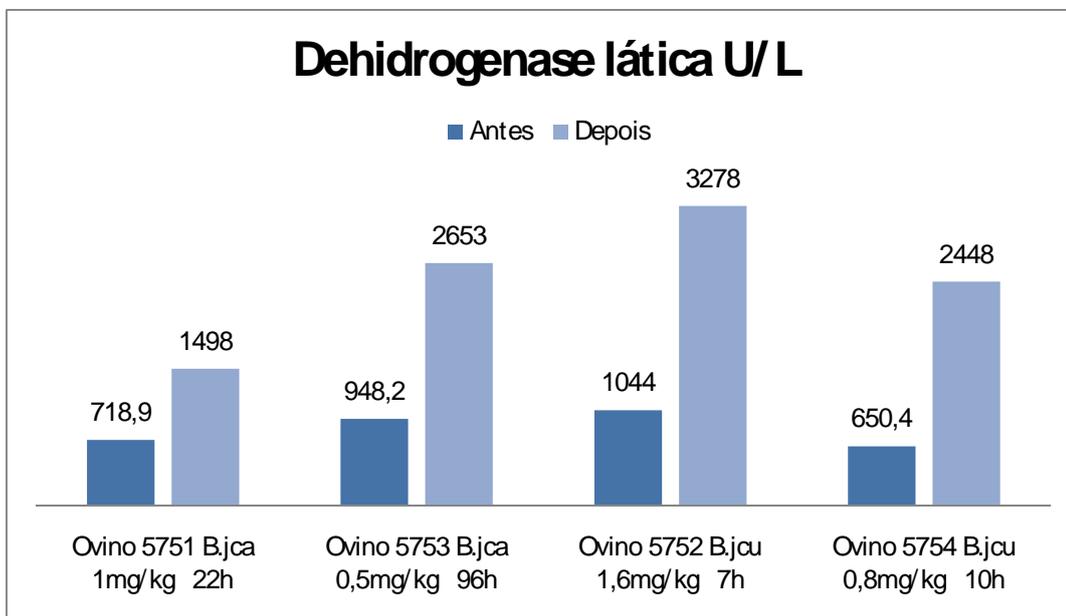


Figura 24. Níveis séricos de dehidrogenase láctica no tempo zero e máximo após a inoculação.

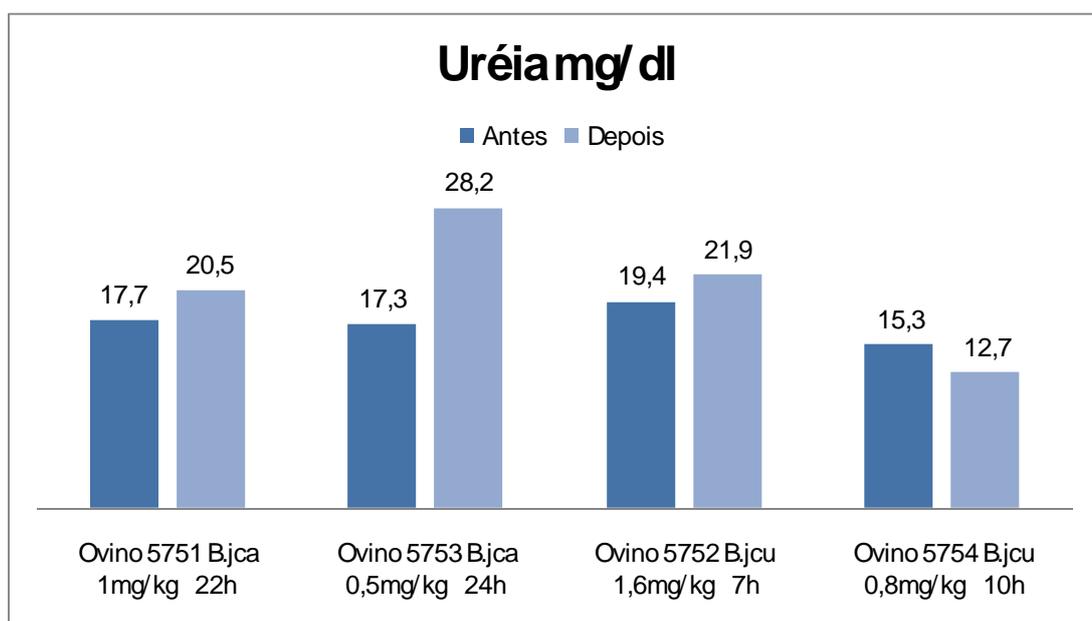


Figura 25. Níveis séricos de uréia no tempo zero e máximo após a inoculação.

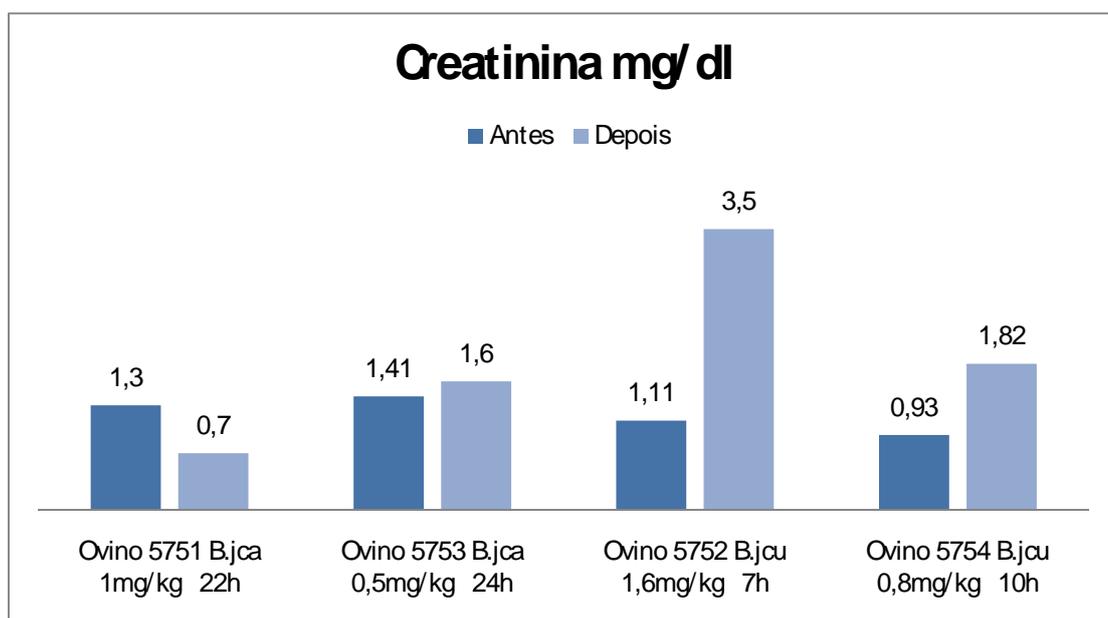


Figura 26. Níveis séricos de creatinina no tempo zero e máximo após a inoculação.

4.2.3 Avaliação da coagulação sanguínea.

Para os animais inoculados com o veneno da *B. jararaca*, o tempo de sangramento (TS) no T0 foi de 40 e 30seg. Cinco horas após a inoculação esse tempo ficou em 120 e 600seg. O tempo de ativação da protrombina (TAP) alcançou níveis elevados, passando de 30 e 32 em T0 para 379 e 360seg., e o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) passou de 56 e 60seg. para 172 e 153seg.

Nos animais inoculados com o veneno da *B. jararacussu*, o TS no T0 foi de 90 e 30seg. Após a inoculação esse tempo ficou em 480 e 180seg. O TAP alcançou níveis elevados, passando de 30 e 33 em T0 para 1170 e 374seg., e o TTPA passou de 40 e 42seg. para 900 e 103seg. (Figuras 27 a 29).

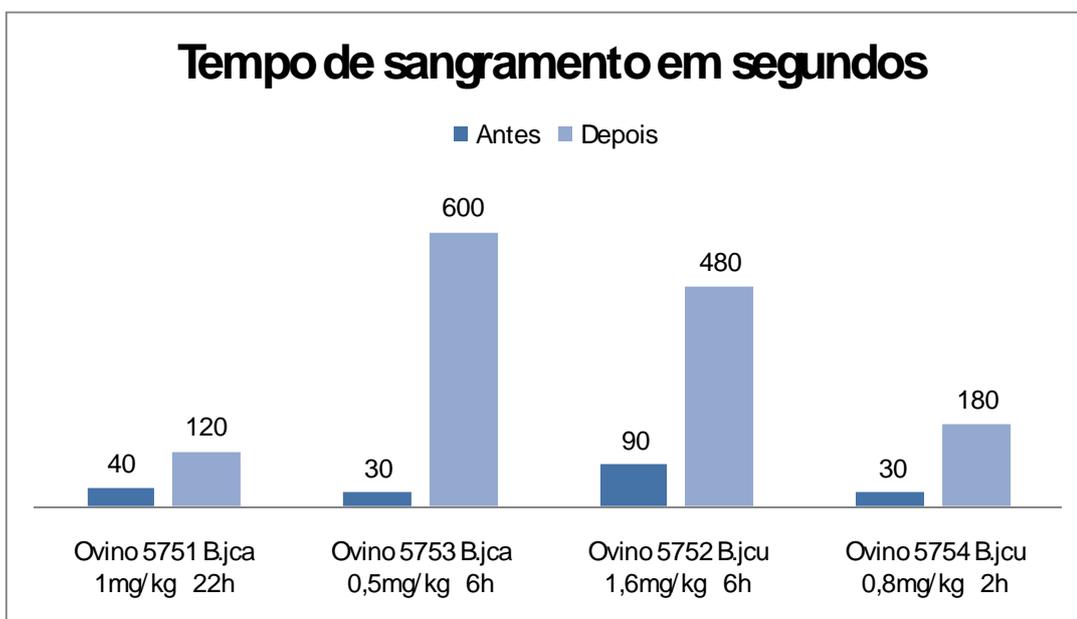


Figura 27. Tempo de sangramento observado no tempo zero e máximo após a inoculação.

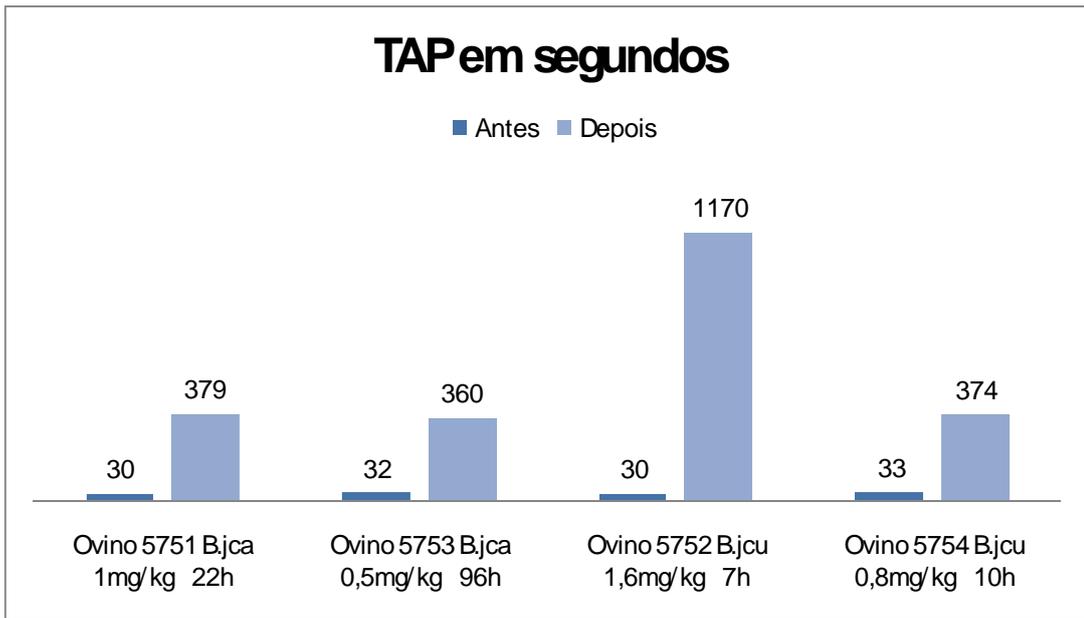


Figura 28. Tempo de ativação da protrombina (TAP) mensurado no tempo zero e valor máximo após a inoculação.

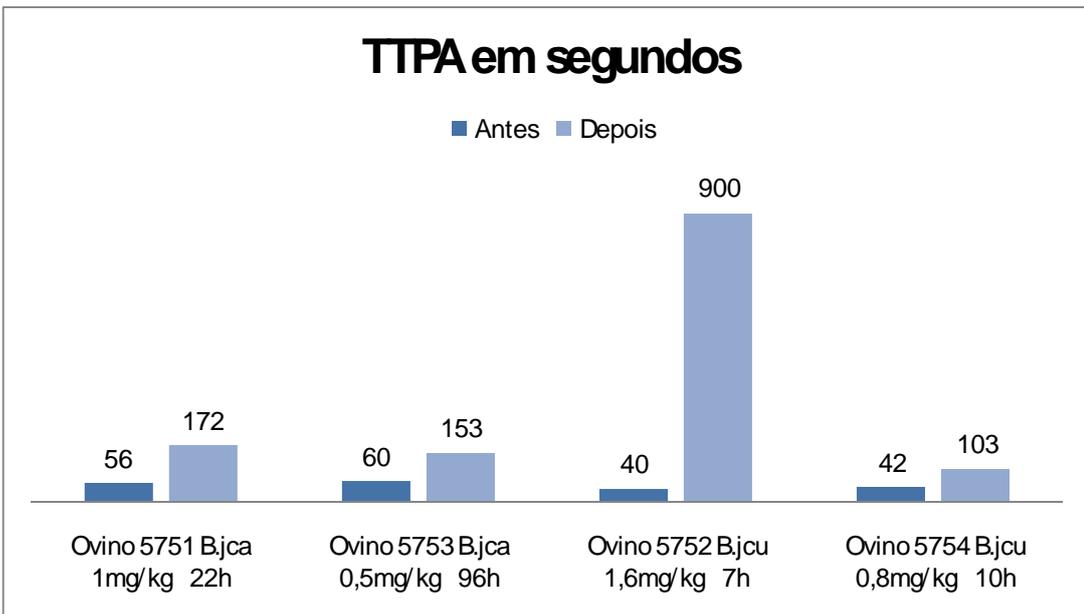


Figura 29. Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) mensurado no tempo zero e valor máximo após a inoculação.

4.3 Achados de Necropsia

Bothrops jararaca

Ovino 5751 inoculação face, dose de 1,0 mg/kg.

Antes da necropsia foi realizada tricotomia no lado esquerdo, em toda área que apresentava aumento de volume, da face até a região esternal. O local onde o veneno foi inoculado estava com coloração escura. Havia hemorragia por toda gengiva e no lábio inferior, na face esquerda verificaram-se edema em pálpebra superior, edema e hemorragia em pálpebra inferior e, na face direita, edema de pálpebra superior. Ao corte evidenciou-se muito sangue em tecido subcutâneo (parte coagulado, parte fluido) e algumas áreas com deposição de substância gelatinosa, de coloração citrina (edema) em meio ao tecido muscular adjacente. Notou-se hemorragia no interior do músculo cervical e edema hemorrágico no músculo masseter contra-lateral que se estendia até a região pré-escapular.

Adicionalmente observaram-se sangue e edema na entrada da cavidade torácica, que se estendia até a região esternal, presença de pequena quantidade de líquido de coloração avermelhada na cavidade torácica direita e algumas sufusões subpleurais nos lobos craniais do pulmão, além de pequena quantidade de líquido no saco pericárdico, hemorragias subendocárdicas na altura do músculo papilar e na válvula mitral, na parede livre e do septo.

Verificaram-se petéquias a equimoses na serosa e mucosa do omaso e mucosa do abomaso e o linfonodo justaposto ao omaso apresentava-se hemorrágico. Notaram-se áreas tingidas de vermelho na mucosa do jejuno, muco e sangue em cólon espiral e sangue não coagulado na porção final do intestino. Não foram observadas alterações em rins ou bexiga (Figuras 30 a 36).

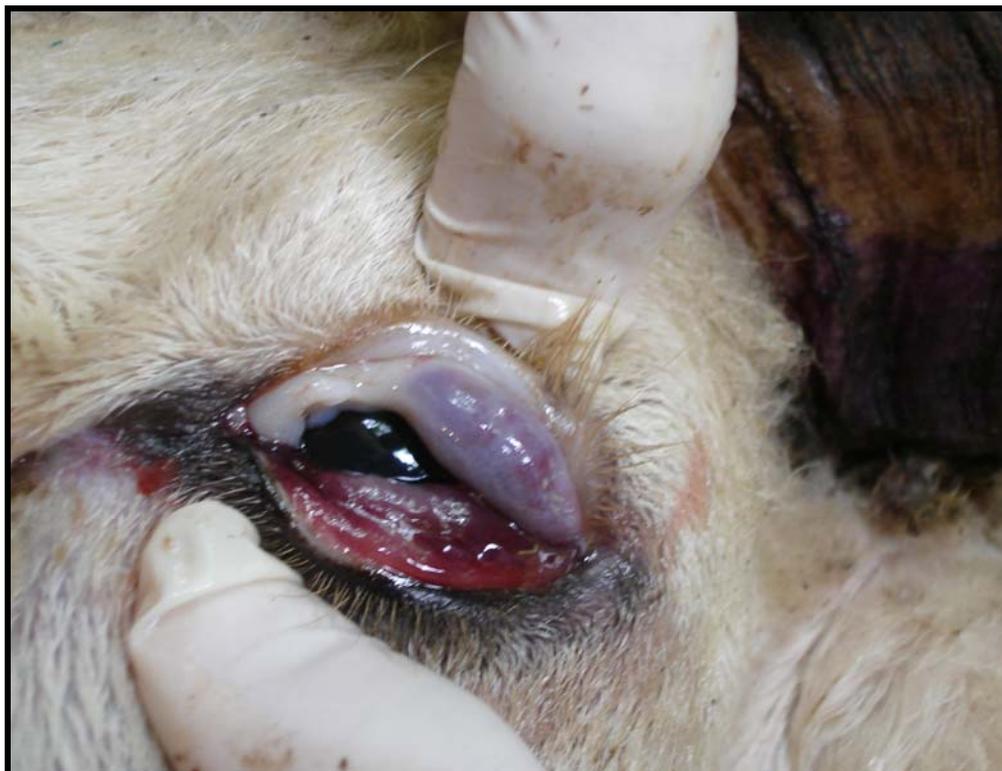


Figura 30. Intoxicação experimental pelo veneno de *B. jararaca*. Edema, congestão e hemorragia nas conjuntivas superior e inferior. Ovino 5751.



Figura 31. Intoxicação experimental pelo veneno de *B. jararaca*. Extensas áreas de hemorragia perceptíveis sob a mucosa nas gengivas da maxila e mandíbula. Ovino 5751.



Figura 32. Intoxicação experimental pelo veneno de *B. jararaca*. Acentuado avermelhamento escuro com aumento de volume perceptíveis através da pele que se estende desde a comissura labial até a região esternal (imediatamente antes da necropsia). A seta aponta o local da inoculação. Ovino 5751.



Figura 33. Intoxicação experimental pelo veneno de *B. jararaca*. Presença de sangue em tecido subcutâneo e intermuscular na região submandibular adjacente ao local da inoculação e na área cervical ventral. Ovino 5751.



Figura 34. Intoxicação experimental pelo veneno de *B. jararaca*. Detalhe da foto anterior após secção de pele na porção média da região cervical. Observa-se o predomínio de “edema hemorrágico”. Ovino 5751.



Figura 35. Intoxicação experimental pelo veneno de *B. jararaca*. Nesse local (região cervical proximal) há predomínio de hemorragia (sangue total). Ovino 5751.



Figura 36. Intoxicação experimental pelo veneno de *B. jararaca*. “Edema hemorrágico” que se estende até a região da escápula. Ovino 5751.

Bothrops jararacussu

Ovino 5752 inoculação face, dose de 1,6 mg/kg.

Observaram-se no local da inoculação, edema subcutâneo com necrose e discreta hemorragia, além de grande quantidade de substância gelatinosa que se estendia por toda região submandibular até a região esternal.

Havia acentuada quantidade de conteúdo espumoso de coloração esbranquiçada na traquéia e brônquios e sufusões e edema (substância gelatinosa) no subendocárdio, bem como áreas de hemorragias no abomaso, úlcera linear no pilar do rúmen, conteúdo do duodeno líquido avermelhado e petéquias na serosa do duodeno, jejuno e cólon espiral. Verificaram-se ainda leve congestão hepática e dos vasos do cérebro e moderada congestão renal; a junção córtico-medular estava acentuadamente congesta (Figuras 37 a 39).

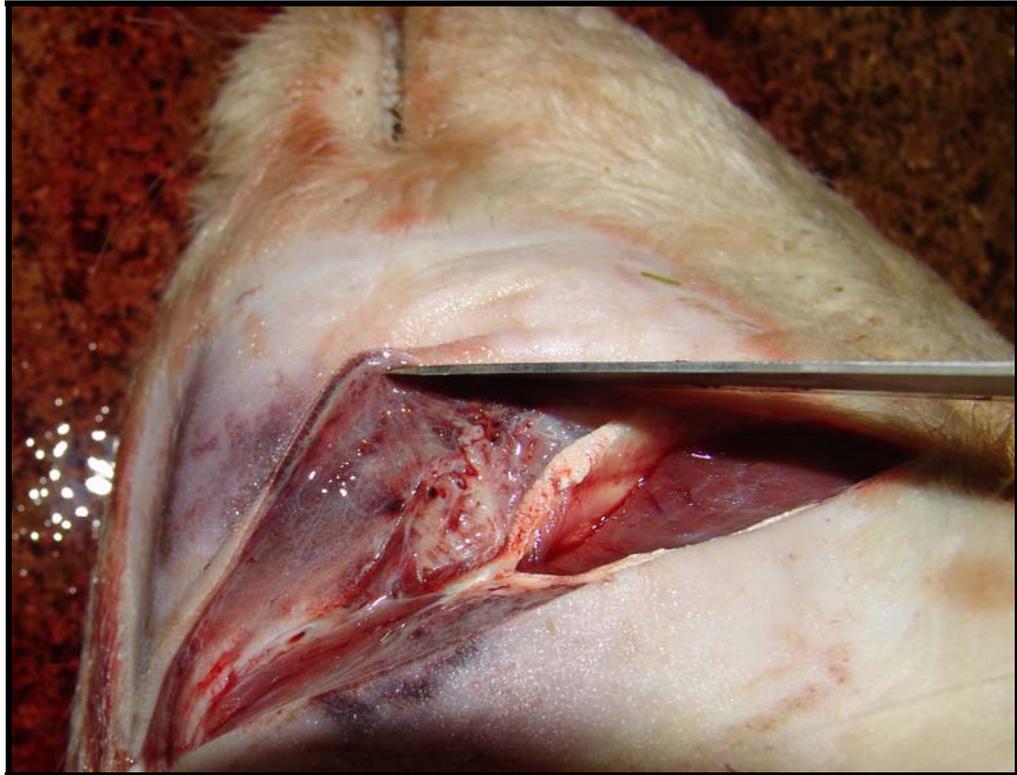


Figura 37. Intoxicação experimental pelo veneno de *B. jararacussu*. Pele com discreta hemorragia no local da inoculação e edema do tecido celular subcutâneo subjacente. Ovino 5752.



Figura 38. Intoxicação experimental pelo veneno de *B. jararacussu*. Fragmentos de tecidos do local da inoculação. No primeiro fragmento nota-se pele de cor vermelho-escuro no local da inoculação e, no segundo, edema subcutâneo. Ovino 5752.

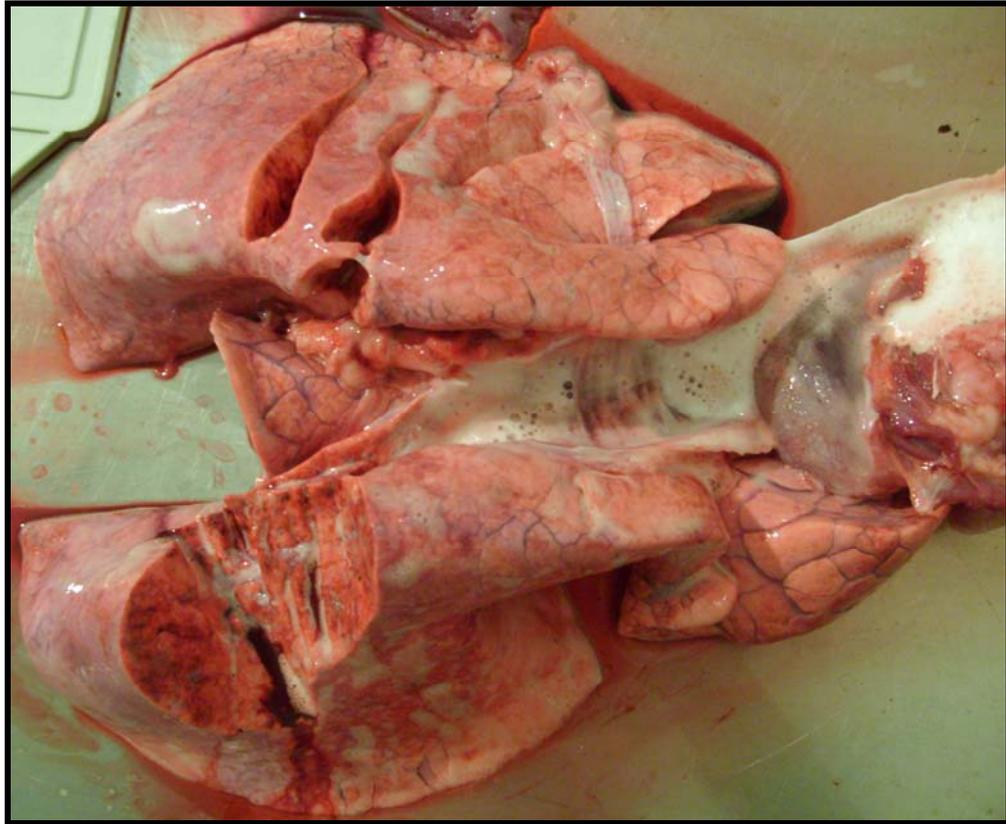


Figura 39. Intoxicação experimental pelo veneno de *B. jararacussu*. Grande quantidade de espuma esbranquiçada (edema) dentro da traquéia, brônquios e parênquima pulmonar. Ovino 5752.

Ovino 5754 inoculação MPD, dose de 0,8 mg/kg.

O aumento de volume se estendia por todo o membro, desde o limite da cavidade pélvica até o casco, caracterizado por edema subcutâneo, intramuscular e intermuscular. Ao corte os músculos drenavam líquido seroso. Observou-se edema no linfonodo poplíteo, mesentérico e no linfonodo próximo ao rúmen, ao redor do cordão espermático e o testículo direito apresentava-se hemorrágico.

Verificou-se presença de espuma nas narinas, na região da glote e na traquéia, pulmão armado e pesado, com leve congestão difusa e grande quantidade de espuma em árvore brônquica, além de leve hidrotórax direito e hidropericárdio. Os rins estavam congestionados e o rim direito apresentava superfície de corte brilhante e o córtex da adrenal estava hemorrágico.

4.4 Achados Histopatológicos

Para o animal que recebeu o veneno da *Bothrops jararaca* (ovino 5751; Figuras 40 a 43), a principal alteração histopatológica foi hemorragia. No **local da inoculação** e tecidos adjacentes havia necrose na porção superficial da derme com linha de demarcação. Na derme profunda e tecido celular subcutâneo foram observados edema, hemorragia e necrose e, na musculatura subjacente havia hemorragia acentuada com leve edema e necrose coagulativa, caracterizada por marcada eosinofilia citoplasmática (hialinização de fibras), picnose nuclear, com ruptura de fibras musculares associada à infiltração por neutrófilos entre e sobre as fibras necróticas. Verificou-se também alterações degenerativas e necróticas na parede de alguns vasos, representadas por tumefação e vacuolização endotelial e da média, deposição de substância amorfa e eosinofílica na parede de vasos, picnose nuclear e formação de trombos, além de necrose hialina com hemorragia intramural em arteríolas.

Na **região contra-lateral** à inoculação havia acentuada hemorragia em tecido subcutâneo e em musculatura adjacente com necrose hialina de fibras musculares, menos evidente quando comparada à região da inoculação. Já na derme profunda, havia necrose hialina de vênulas, tumefação endotelial e migração de neutrófilos pela parede dos vasos. Hemorragia entre as fibras colágenas em subcutâneo e derrame serofibrinoso também foram evidenciados.

As principais alterações encontradas nos **rins** foram leve picnose incipiente, por vezes, com tumefação citoplasmática ou, menos frequentemente, com aumento da eosinofilia em túbulos uriníferos. Em algumas áreas havia evolução para lise das células tubulares, aumento da filtração glomerular, túbulos levemente dilatados, além de mineralização de alguns túbulos da medular. No **fígado** notou-se leve a moderada tumefação celular difusa, focos de necrose para-central e/ou centro-lobular incipientes, caracterizados por cariopicnose em grupos de células, por vezes, associada à vacuolização citoplasmática de distribuição para-central, nessas áreas havia leve edema nos espaços Disse e leve dilatação dos sinusóides. Foram observados também infiltrados neutrofilicos e eosinofílicos nas áreas de necrose e indícios de atividade pró-coagulatória (microtrombos granulares) e corpúsculos de choque granulares.

No abomaso havia moderada hemorragia na mucosa com focos de necrose, infiltração por polimorfonucleares e leucócitos globulóides. No intestino delgado também observou-se infiltrado polimorfonuclear e leucócitos globulóides e, no intestino grosso, foco de mineralização com células gigantes (parasito calcificado). Havia ainda leve a moderada hemossiderose esplênica, leve pneumonia intersticial crônica (infiltração mononuclear) e áreas de leve enfisema no pulmão e aumento da drenagem linfática e fagocitose de hemácias no linfonodo junto ao omaso.

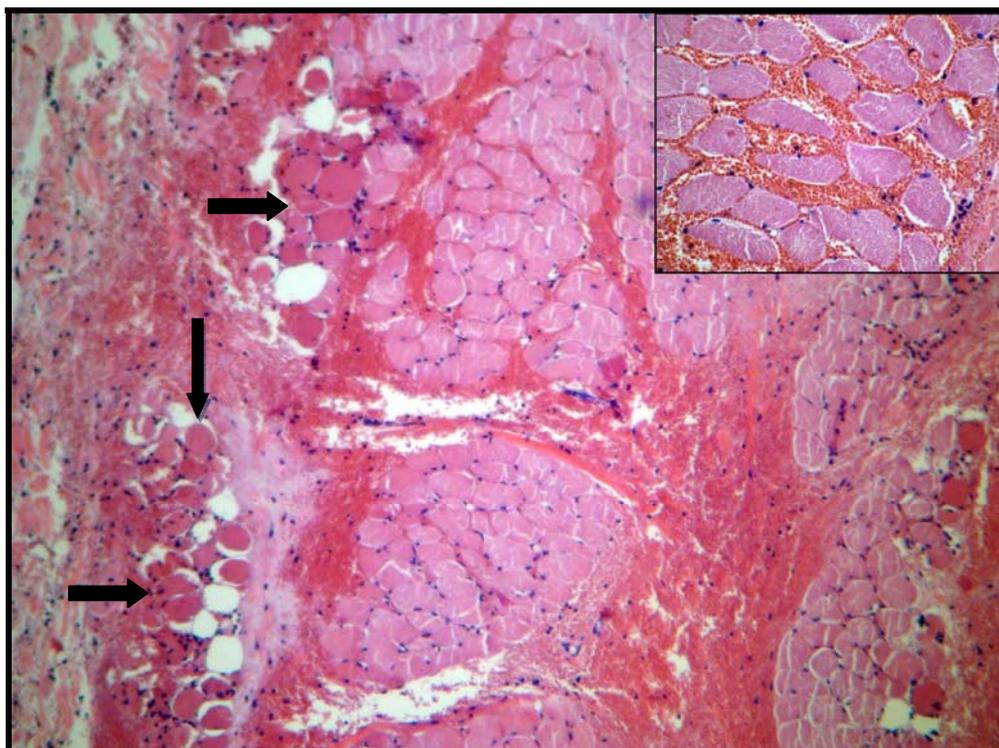


Figura 40. Intoxicação experimental pelo veneno de *B. jararaca*. Musculatura adjacente ao local da inoculação. Observa-se hemorragia por entre grupos de fibras musculares. Na seta, fibras musculares necróticas (“hialinizadas”) associada à infiltração inflamatória incipiente (6.3x). No detalhe, hemorragia intersticial sem alterações morfológicas de fibras (25x). Ovino 5751 (SAP 31237). H.E

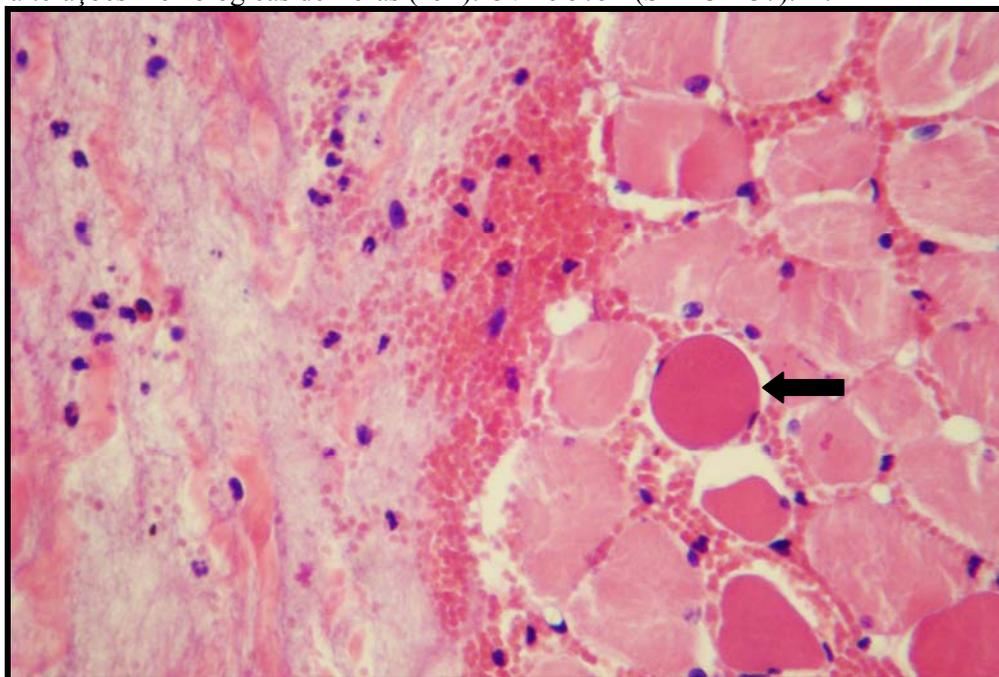


Figura 41. Intoxicação experimental pelo veneno de *B. jararaca*. Área adjacente ao local da inoculação. Verifica-se “edema hemorrágico” com presença de fibrina, algumas células inflamatórias e “hialinização” de fibras musculares (seta). Ovino 5751 (SAP 31237). H.E. 16x.

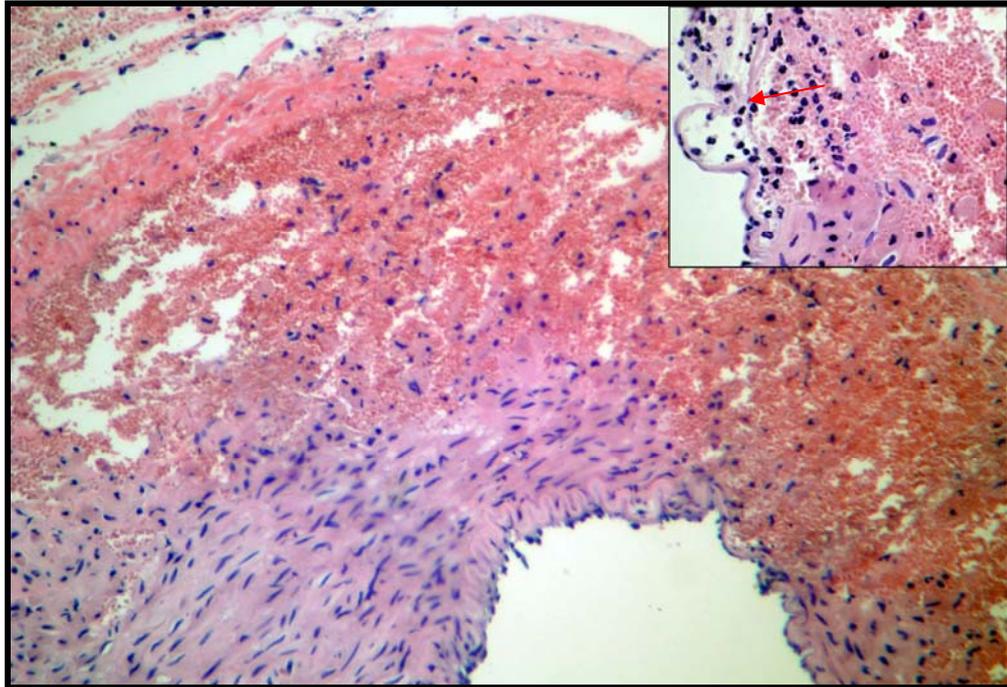


Figura 42. Intoxicação experimental pelo veneno de *B. jararaca*. Artéria no tecido celular subcutâneo próximo do local da inoculação. Grande hemorragia intramural e necrose de fibras musculares da camada média (10x). No detalhe, a seta vermelha mostra o ponto de rompimento do endotélio vascular; há hemorragia, infiltrado neutrofilico e necrose de fibras musculares (25x). Ovino 5751 (SAP 31237). H.E.

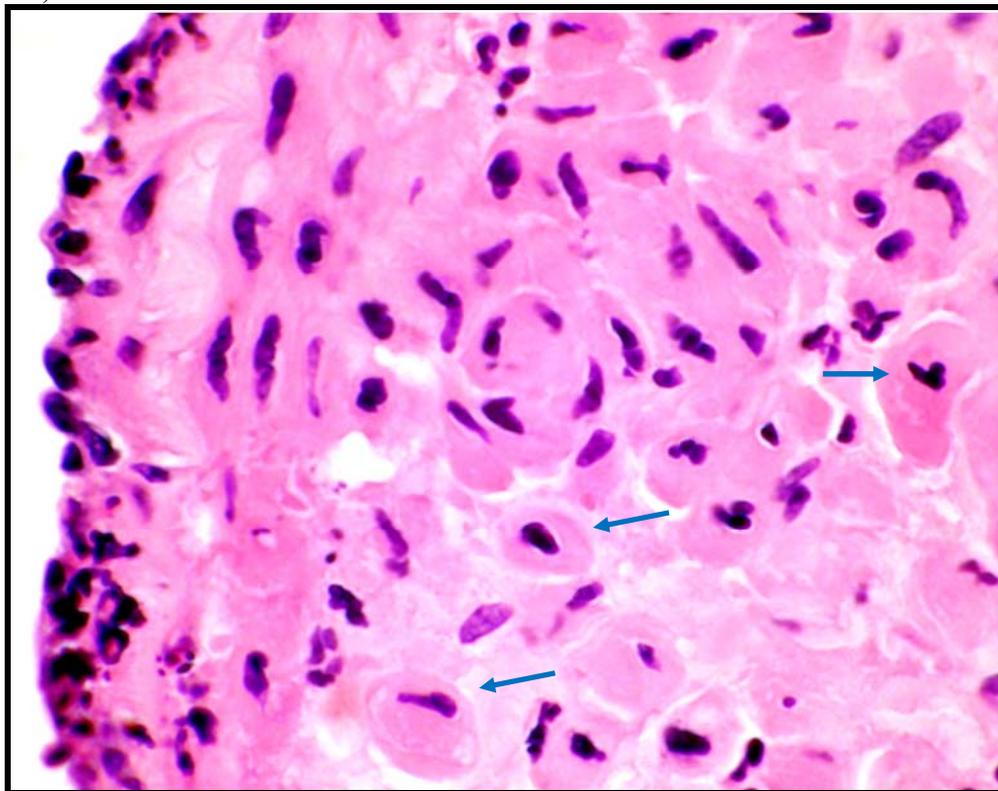


Figura 43. Intoxicação experimental pelo veneno de *B. jararaca*. Artéria do tecido celular subcutâneo adjacente ao local da inoculação. Infiltrado neutrofilico junto ao endotélio e necrose de fibras musculares da camada média (setas). Ovino 5751 (SAP 31237). H.E. 25x.

No exame histopatológico dos animais que receberam o veneno da *Bothrops jararacussu* (ovinos 5752 e 5754; Figuras 44 a 49), as principais alterações no local da inoculação foram edema com discreta hemorragia e necrose muscular.

No **local da inoculação** e tecidos adjacentes havia, necrose na porção superficial da derme com linha de demarcação, hemorragia e congestão de vênulas. Na derme profunda e tecido celular subcutâneo foram observados acentuado edema com pequenas áreas de hemorragia, leucocitoestase, dilatação de linfáticos, acentuada congestão e necrose da parede de vasos com infiltração de neutrófilos e presença de trombos em alguns vasos, além de acentuado edema e, por vezes, hemorragia ao redor de plexos nervosos. Na musculatura adjacente observaram-se marcada necrose hialina de fibras musculares com infiltração neutrofílica, edema entre as fibras e entre grupos de fibras com derrame de fibrina. A necrose era mais evidente nas fibras próximas ao derrame fibrinoso. Nos **linfonodos regionais**, havia excesso de drenagem linfática e infiltração por neutrófilos na medular. Na **região contralateral** observou-se necrose de coagulação individual de miócitos. Nos músculos esqueléticos distantes do local da inoculação, o único achado foi a presença de *Sarcocystis* sp. sem qualquer outra alteração; havia também *Sarcocystis* sp. na musculatura no local da inoculação.

Nos **rins** observaram-se necrose de coagulação em túbulos do córtex, associada à infiltração neutrofílica e à tumefação e vacuolização de alguns túbulos. Havia também, dilatação de cápsulas de Bowmann com aumento do filtrado glomerular, presença de cilindros hialinos intratubulares e degeneração em gotas hialinas, além de formação incipiente de microtrombos em alguns glomérulos e capilares, leve congestão principalmente na junção córtico-medular e mineralização em túbulos da medular e junção córtico-medular. No **fígado** havia moderada congestão centro-lobular e peri-portal, leve degeneração gordurosa e inflamação mononuclear peri-portais e células tumefeitas, principalmente, na região central. Verificaram-se ainda moderado edema alveolar e ao redor de vasos e septos pulmonares, além de sinais de atividade pró-coagulatória.

Outros achados foram discreta hemorragia em córtex da adrenal, no subendocárdio e em miocárdio, discreta congestão e hemossiderose em baço, eosinofilia de algumas fibras musculares e infiltrado inflamatório mononuclear na língua (acentuada presença de *Sarcocystis* sp.). Adicionalmente, havia leve edema na submucosa do intestino delgado, além de mineralização de algumas criptas e leve infiltrado linfoplasmocitário com alguns eosinófilos; notou-se também leve infiltrado linfoplasmocitário em intestino grosso. Na bexiga foi observada leve congestão dos vasos da lâmina própria e de vasos da musculatura detrusora, que também apresentava tumefação e vacúolos em algumas fibras (região mais próxima à serosa); nos testículos havia presença de trombo em vênula e fibrina polimerizada em arteríola e de degeneração testicular. Verificou-se em linfonodos, edema nos seios medulares e em tecido adiposo ao redor do linfonodo e discreta congestão de vasos da cortical.

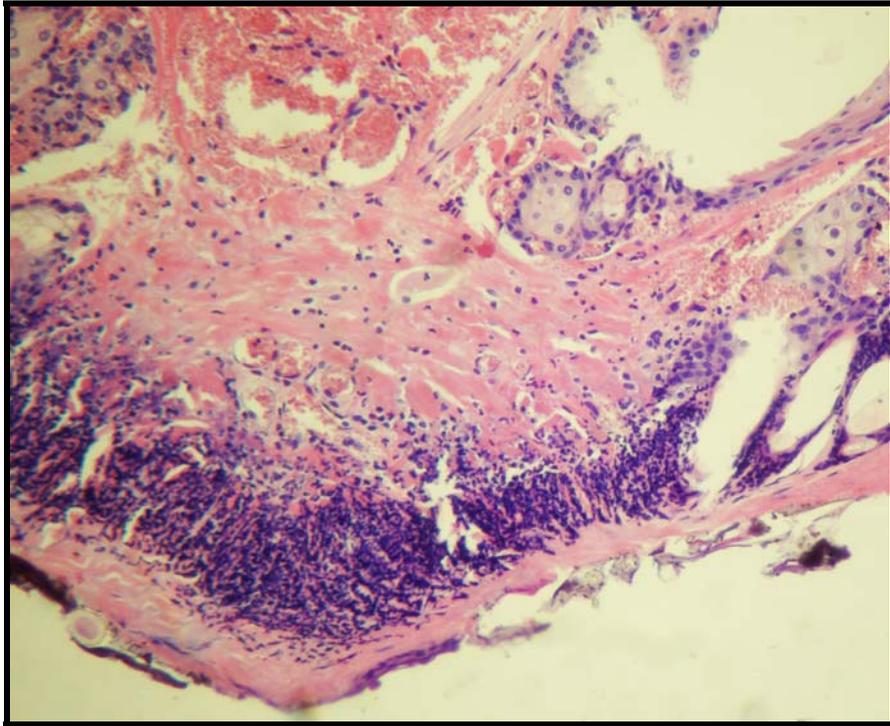


Figura 44. Intoxicação experimental pelo veneno de *B. jararacussu*. Pele no local da inoculação. Linha de demarcação (infiltrado neutrofilico) da área necrótica superficial. Ovino 5752 (SAP 31249). H.E. 10x.

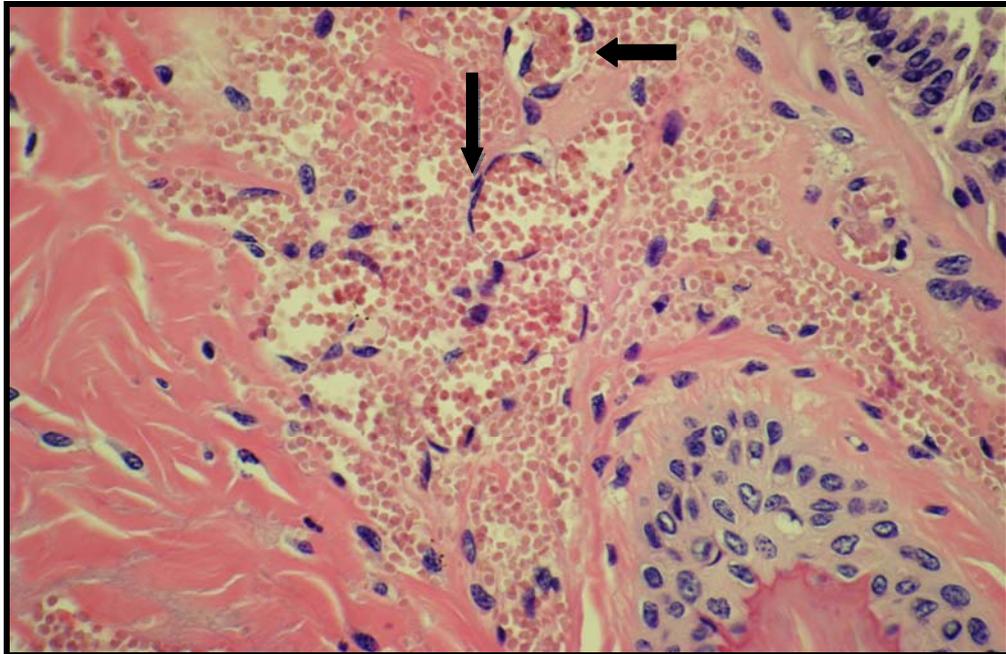


Figura 45. Intoxicação experimental pelo veneno de *B. jararacussu*. Pele no local da inoculação com hemorragia na derme e ruptura de vênulas (setas). Ovino 5752 (SAP 31249). H.E. 25x.

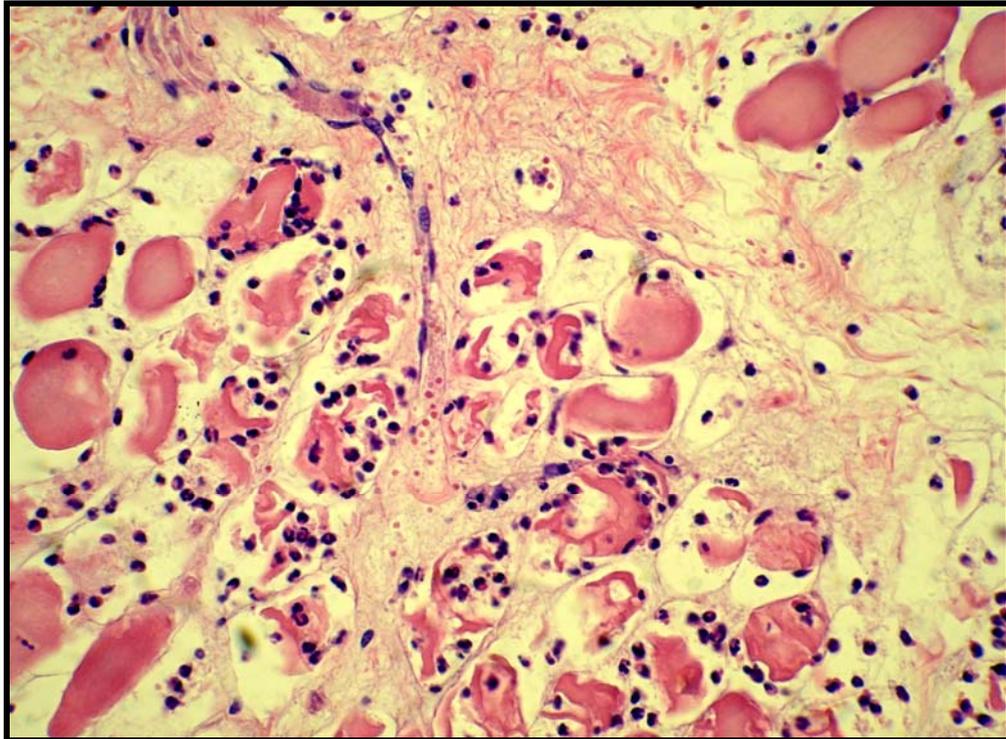


Figura 46. Intoxicação experimental pelo veneno de *B. jararacussu*. Fibras musculares necróticas, em parte já infiltradas por polimorfonucleares neutrófilos; note edema intersticial com derrame de fibrina. Ovino 5752 (SAP 31249). H.E. 25x.

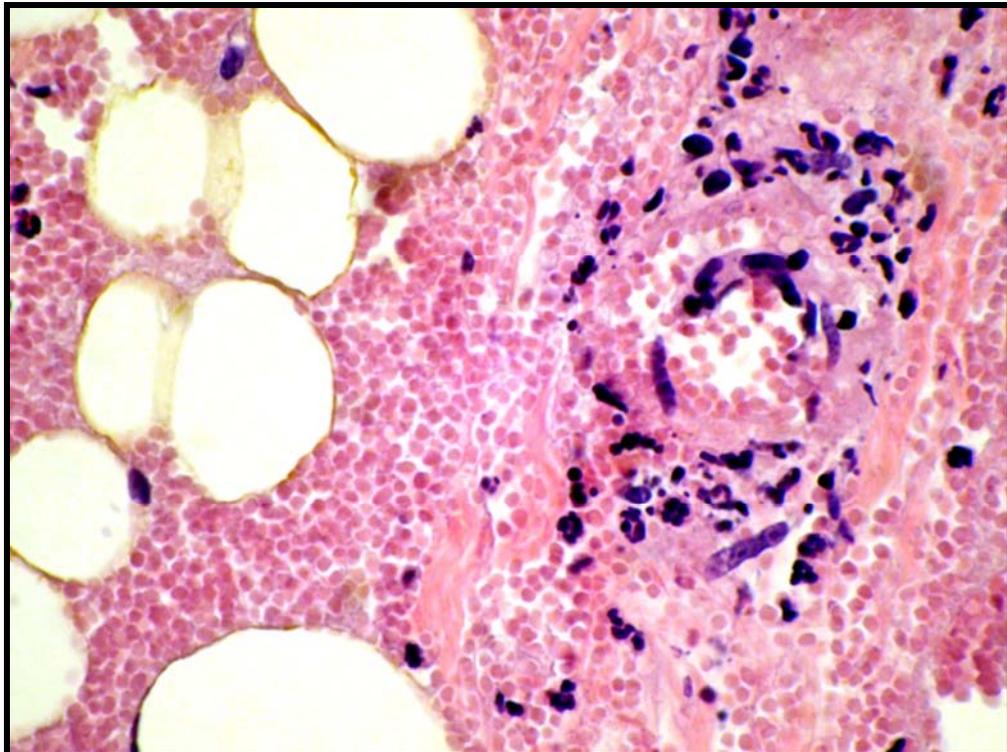


Figura 47. Intoxicação experimental pelo veneno de *B. jararacussu*. Necrose de arteríola, com infiltração inflamatória neutrofílica com hemorragia no tecido celular subcutâneo. Ovino 5752 (SAP 31249). H.E. 25x.

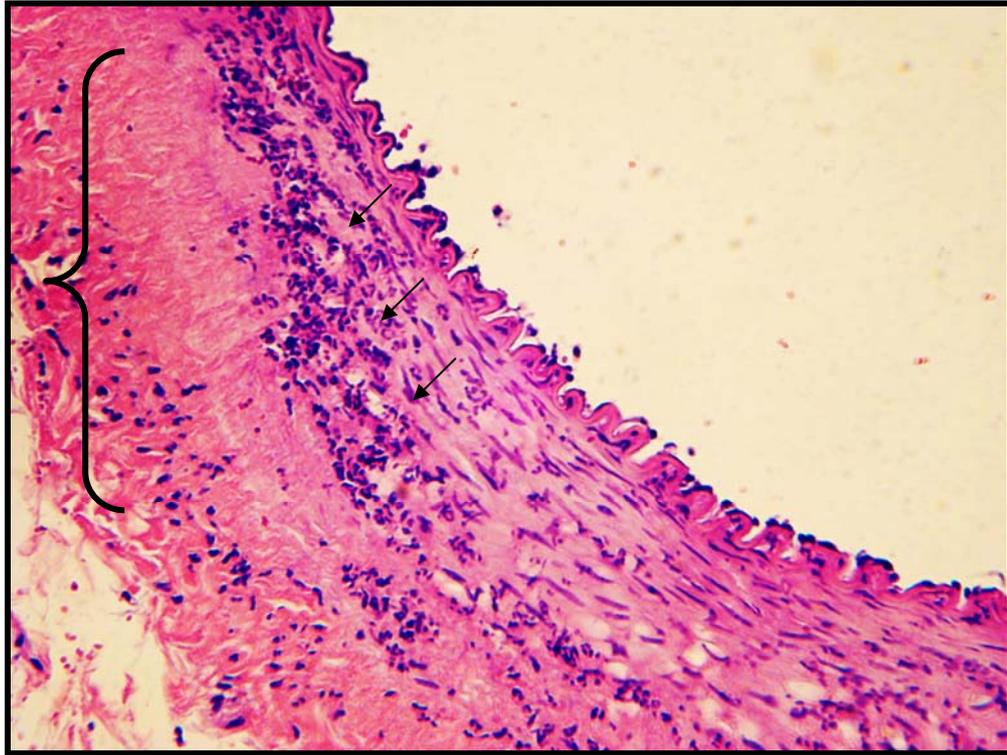


Figura 48. Intoxicação experimental pelo veneno de *B. jararacussu*. Necrose coagulativa da parede de arteríola (mais ou menos abrangida pela chave) com infiltração inflamatória predominantemente neutrocitária (setas). Ovino 5752 (SAP 31249). H.E. 16x.

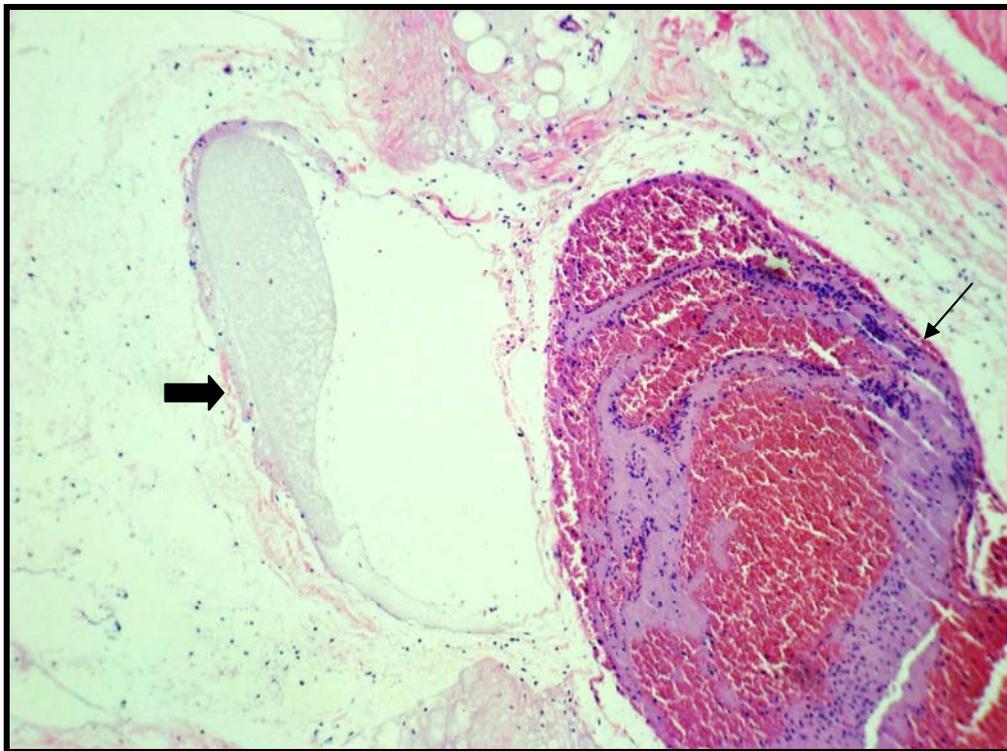


Figura 49. Intoxicação experimental pelo veneno de *B. jararacussu*. Edema subcutâneo com linfático dilatado (seta cheia) e trombo venoso (seta) em área adjacente à inoculação. Ovino 5752 (SAP 31249). H.E. 6.3x.

5 DISCUSSÃO

5.1 Aspectos Toxicológicos e de Metodologia

Para evitar a compressão da região inoculada durante o decúbito, optamos por inocular o veneno à altura do terço médio do músculo semi-membranoso; local e as vias de aplicação foram iguais às descritas por Araújo, Rosenfeld e Belluomini (1963) e Caldas et al. (2008) em bovinos. Nos experimentos-piloto, a inoculação via subcutânea foi feita na região do músculo masseter, na tentativa de reproduzir os achados observados por Tokarnia et al. (2008).

Neste estudo realizamos experimentos *auto-direcionados*, isto é, os resultados de um experimento direcionaram o subsequente, com o intuito de *diminuir* o número de animais utilizados. Portanto, optamos inicialmente pela dose de 1,0 mg/kg para *B. jararaca* e 1,6 mg/kg para *B. jararacussu* por via subcutânea, a mesma utilizada em bovinos por Araújo, Rosenfeld e Belluomini (1963), por não haver descrição, na literatura, de doses letal e não-letal para ovinos. Com estas doses, os períodos de evolução foram muito curtos. Diminuímos então, a dose para 0,5 e 0,8 mg/kg, respectivamente. Verificou-se, após a redução da dose que, para o veneno da *B. jararaca*, o animal apresentou sintomatologia clínica semelhante, mas não veio a óbito. O mesmo não ocorreu com o animal que recebeu metade da dose inicial de veneno da *B. jararacussu*, que apresentou sintomas clínicos e evolução para o óbito semelhante ao que ocorrera com o primeiro animal.

5.2 Aspectos Clínicos

5.2.1 Início dos sintomas

Como descrito por Tokarnia et al. (2008) em casos naturais e Araújo, Belluomini (1960/62) e Caldas et al. (2008) em experimentos, houve o rápido aumento de volume local.

A inoculação do veneno da *Bothrops jararaca* em ovinos produziu grande aumento de volume local, caracterizado por extenso hematoma e quadro hemorrágico semelhante ao relatado em casos naturais (TOKARNIA et al., 2008).

5.2.2 Quadro clínico geral

Entre 7min e 1h teve início o aumento de volume no local da inoculação. É importante ressaltar que, na literatura em geral, esse aumento de volume é descrito ou interpretado como edema. Em ovinos, naturalmente envenenados por *B. jararaca*, trata-se de hemorragia e não edema (TOKARNIA et al., 2008). Nos achados verificados em nossos experimentos com o veneno do ofídio de mesma espécie (ovinos 5751 e 5753), verificamos que havia extensas áreas de hemorragias, algumas destas, associadas a edema. Já nos animais inoculados com o veneno da *B. jararacussu*, a principal alteração local foi o acentuado edema associado à hemorragia (ovinos 5752 e 5754).

Por outro lado, não se pode afirmar que o mesmo ocorre com relação a outros ofídios do gênero *Bothrops*, nem a outras espécies envenenadas, uma vez que venenos ofídicos, comprovadamente, podem ter efeitos variados em diferentes espécies. Fato semelhante já foi observado em dezenas de bovinos inoculados com o veneno de *Crotalus durissus terrificus*, que não desenvolveram mioglobínúria como parte dos humanos envenenados pelo mesmo ofídio (BIRGEL et al., 1983; GRAÇA et al., 2008).

Um animal (ovino 5751) apresentou dificuldade em ingerir água, provavelmente, pelo grande aumento de volume na face e região submandibular. Os animais que receberam o veneno no MPD apresentaram sinais de dor como claudicação e arrastar de pinça, mesmo com a administração de morfina epidural. O ovino 5753 apresentou sonolência, provavelmente associada ao efeito da morfina. Sinais clínicos como dor e grande aumento de volume no local da inoculação do veneno são descritos tanto em casos naturais (GRUNET, E.; GRUNET, D., 1969; MENDES; RIET-CORREA, 1995; MENEZES, 1995/96; WHO, 2007) quanto experimentais (ARAÚJO; BELLUOMINI, 1960/62; CALDAS et al., 2008; NOVAES et al., 1968; SOERENSEN et al., 1995) por serpentes do gênero *Bothrops*, independente da espécie acometida.

O aumento da frequência cardíaca, observado em todos os animais, pode ter sido determinado pela hipovolemia (perda de sangue ou plasma) ou mesmo pela dor. Observou-se, nos ovinos 5751 e 5754, 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 e edema pulmonar agudo, respectivamente. A temperatura manteve-se dentro dos parâmetros fisiológicos em todos os animais, exceto no ovino 5751, que teve diminuição da temperatura nos momentos finais do curso clínico.

Aumento da frequência cardíaca, mucosas hipocoradas e hipotermia são achados que, geralmente, ocorrem no choque hipovolêmico e levam o animal a óbito. É provável que o acentuado quadro hemorrágico tenha induzido ao choque hipovolêmico e tenha sido determinante para a morte do animal que recebeu o veneno da *Bothrops jararaca*. Os animais que receberam o veneno da *B. jararacussu* vieram a óbito com um quadro de edema pulmonar agudo. Uma importante causa do edema pulmonar é a coagulação vascular disseminada (CID), que pode ter origem após ativação dos fatores de coagulação ou pela disseminada agressão às células endoteliais (COTRAN; KUMAR; ROBBINS, 2000).

Em bovinos (GRUNERT, 1967; GRUNERT; E., GRUNERT, D., 1969; MÉNDEZ, 2001) e eqüinos (RAPOSO et al., 2000/01) naturalmente envenenados e, bovinos (CALDAS et al., 2008) e ovinos (ARAÚJO; BELLUOMINI, 1960/62) experimentalmente envenenados, foram verificados hematocoesia, achado observado em um animal do nosso experimento (ovino 5751).

As coletas de sangue realizadas em T24 e T96, para o animal que sobreviveu, não revelaram o quadro hemorrágico com formação de grandes hematomas, determinado pelo efeito anti-coagulante do veneno, como descrito em bovinos (CALDAS et al., 2008) e caninos (SANTOS, M. M. et al., 2003a) experimentalmente inoculados com o veneno da *B. alternatus* e em ovinos (AIRES et al., 2008) naturalmente envenenados por um exemplar deste gênero.

Ao contrário do descrito por Araújo e Belluomini (1960/62), os animais que receberam o veneno da *B. jararacussu*, tiveram evolução ao óbito mais rápida do que o que recebeu o veneno da *B. jararaca*. Também não foram observadas alterações correspondentes a ação *crototoxin-like* do veneno da *B. jararacussu*, como descrito por Queiroz, 1981 (apud PAI; SANTO NETO, 1999), Queiroz, Marques, Santo-Neto, 2002 e Oshima-Franco et al., 2001.

5.3 Patologia Clínica

5.3.1 Hemograma, proteínas plasmáticas, contagem de plaquetas e fibrinogênio.

Na avaliação do eritrograma verificou-se, em dois animais, moderada anemia normocítica normocrômica, alteração que também foi observada em bovinos por Caldas et al. (2008) e Oliveira, N. et al. (2004b). O quadro hemorrágico causou acentuada diminuição do

hematócrito e da concentração de hemoglobina (ovinos 5751 e 5753). O aumento do hematócrito, observado nos ovinos 5752 e 5754, ocorreu devido à hemoconcentração, por perda de líquido no parênquima pulmonar e nos tecidos no local da inoculação.

Houve acentuada diminuição de plaquetas em todos os animais e, em dois animais, as proteínas plasmáticas totais apresentaram-se moderadamente diminuídas (ovinos 5751 e 5753). Nos dois animais que receberam o veneno da *B. jararacussu*, as proteínas plasmáticas totais estavam aumentadas, provavelmente pela discreta hemólise do plasma. A principal causa da trombocitopenia observada no envenenamento botrópico parece ser a ativação das plaquetas circulantes pela trombina. A botrocetina e a PA-BJ contribuem para a indução da trombocitopenia, assim como outros componentes com atividades pró-agregante plaquetária presentes no veneno de *B. jararaca* (SANTORO, 2002) e BJcul e trombocetina presentes no veneno da *B. jararacussu*. Este quadro também foi evidenciado em humanos (BARRAVIERA, 1999) e em bovinos (CALDAS et al., 2008).

A moderada diminuição das proteínas plasmáticas totais foi, provavelmente, decorrente da hemorragia ou perda de plasma no edema. Os níveis de fibrinogênio estavam acentuadamente diminuídos, como no envenenamento em humanos (BARRAVIERA, 1999) e em cães (PÉREZ, O. et al., 1997). Este fenômeno pode ser explicado pela ação de componentes presente nos dois venenos utilizados no presente estudo (Jararafibrase I e II, KN-BJ 1 e 2, TL-BJ 1, 2 e 3; Jararacussin I), que consomem 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 et al., 2008). Verificou-se ainda um discreto desvio de neutrófilos à esquerda (aumento de bastões) em dois animais, provavelmente associado ao processo inflamatório agudo no local da inoculação.

5.3.2 Bioquímica sérica

Todos os animais apresentaram acentuado aumento nos níveis de creatinaquinase (CK) e dehidrogenase láctica (DHL). Os ovinos 5751, 5753 e 5752 apresentaram discreto a leve aumento dos níveis de uréia, e os ovinos 5752 e 5754 tinham acentuado aumento nos valores de creatinina.

No envenenamento por serpentes do gênero *Bothrops* em humanos (FRANÇA; MÁLAQUE, 2003) e em experimentos realizados em camundongos ou ratos (CALIL-ELIAS et al., 2002; MELO, P.; SUARES-KURTZ, 1987; SANTOS, M. C. et al., 1992; SIFUENTES et al., 2008) e bovinos (CALDAS et al., 2008), os níveis de CK também estavam aumentados. Em humanos, França e Málaque (2003), verificaram que CK e DHL também encontravam-se aumentadas em pacientes com processo inflamatório no local da picada. Os níveis séricos de uréia sofreram aumento, possivelmente, devido ao estresse. 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). O acentuado aumento dos níveis séricos de CK também podem ocorrer no decúbito prolongado (SOUZA JÚNIOR et al., 2007) e na síndrome da vaca caída (RADOSTITS et al., 2000).

5.3.3 Avaliação da coagulação sanguínea

Verificou-se acentuado aumento no tempo de sangramento em todos os animais. Esta alteração foi observada tanto em humanos (RIBEIRO; JORGE, 1997), quanto em bovinos

(CALDAS et al., 2008; MENEZES, 1995/96) e caninos (TAKAHIRA, 1996 apud FONTEQUE; BARROS FILHO; SAKATE, 2001). O tempo de ativação da protrombina (TAP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) estavam acentuadamente 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 (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.

5.4 Achados de Necropsia

Verificamos alterações macroscópicas significativas que, quando associadas ao histórico, permitem fornecer subsídios para diagnóstico de provável envenenamento botrópico. Contudo, aparentemente, quando há presença de quadro hemorrágico, não se pode estabelecer qual serpente do gênero é a causa do acidente (por exemplo, *B. jararaca* ou *B. alternatus*), a menos que haja comprovação de que o animal foi picado por aquela espécie de *Bothrops* encontrada no local. Por outro lado, os dois animais que foram inoculados com o veneno da *Bothrops jararacussu* vieram a óbito com edema pulmonar agudo, dado importante, mas não preponderante, para o estabelecimento do diagnóstico.

Todos os animais apresentaram grande aumento de volume de naturezas diferentes, independente do tipo e dose do veneno ou local da inoculação. Para os animais que receberam o veneno da *B. jararaca*, este aumento de volume era de natureza hemorrágica, ao contrário dos que receberam o veneno da *B. jararacussu*, que caracterizava-se mais por edema. Tanto a hemorragia quanto o “edema hemorrágico” se estendiam pelo tecido subcutâneo e musculatura subjacente.

O animal que recebeu o veneno da *B. jararaca*, apresentou extensa área, predominantemente, hemorrágica, que se restringia ao tecido subcutâneo e atingia desde o ponto de inoculação até a região esternal. As hemorragias intramusculares ocorreram em áreas próximas ao ponto de inoculação, provavelmente, pela distribuição do veneno ser maior no tecido subcutâneo. De fato, estes achados também foram descritos nos experimentos realizados em bovinos inoculados com o veneno de *B. alternatus*, por Caldas et al. (2008). Foi observado, nos animais que receberam o veneno da *B. jararacussu*, que o edema se estendia por todo tecido subcutâneo no ponto da inoculação e tecidos adjacentes, inclusive na musculatura.

O termo hematoma não é utilizado na maioria dos trabalhos; os autores empregam a palavra “edema” para definir ou descrever o aumento de volume local, não só em bovinos, mas também em humanos e em outros animais (ARAUJO; ROSENFELD; BELLUOMINI, 1963; BARRAVIERA, 1999; 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, em relação ao envenenamento de bovinos por *B. jararaca*, trata-se de hematoma e não edema e, no caso da *B. jararacussu*, há predominância de “edema hemorrágico”.

As 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; BARROS, 1979; SOUZA et al., 2000) e comprometimento plaquetário (trombocitopenia). Os linfonodos regionais, independentemente do local da inoculação, encontravam-se de aspecto hemorrágico/edemaciado, ao que tudo indica por drenarem sangue/edema das áreas adjacentes à inoculação.

5.5 Achados Histopatológicos

A aplicação dos venenos de *B. jararaca* e *B. jararacussu*, por via subcutânea, produziram alterações regressivas leves no fígado, e nos rins, necrose tubular renal. Essas alterações 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). O achado de corpúsculos de choque em veias hepáticas confirmam essa hipótese.

A necrose coagulativa de fibras musculares nas adjacências do local de inoculação pode estar associada à hipóxia celular ocasionada pela intensa hemorragia/edema, que impede a adequada oxigenação dos tecidos nessa área, bem como, pela compressão exercida pelo aumento de volume, como postula Pai e Santo Neto (1999) ou ser decorrente do efeito direto dos fatores miotóxicos do veneno.

A lesão vascular encontrada após a inoculação dos venenos também foi descrita em camundongos inoculados com o veneno da *B. jararaca*, *B. jararacussu* (PÉREZ et al., 2002) e *B. alternatus* (QUEIRÓZ; PETTE, 1984).

5.6 Diagnóstico Diferencial

Existem muitas enfermidades em ruminantes que cursam em manifestações clínicas semelhantes às verificadas no envenenamento botrópico, 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. Segundo Tokarnia e Peixoto (2006) há uma superestimação de casos de acidentes ofídicos. Por exemplo, na Região Norte, muitas pessoas associam o acidente ofídico às mortes súbitas em bovinos, porém, nessa região, a maior parte das mortes em bovinos está relacionada à ingestão de plantas tóxicas, principalmente, das que causam morte súbita.

Os quadros clínicos do envenenamento pela *Bothrops jararaca* e pela *B. jararacussu* são de evolução rápida, caracterizados basicamente, por grande aumento de volume no local da inoculação. A intoxicação por derivados cumarínicos é caracterizada por 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, em que 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 dos achados clínicos (LANGENEGGER, 1994). Os principais achados clínicos são mucosas hemorrágicas, frequência cardíaca elevada, atonia ruminal, edema na garganta, esterno, períneo, flanco e eliminação de sangue pelos orifícios naturais (FERNANDES, 2001).

Adicionalmente, por vezes, reações de hipersensibilidade à picada de insetos, hemorragias cutâneas decorrente de intoxicação por polpa cítrica, até mesmo tumefação facial em casos de fotossensibilização, podem ser considerados no diagnóstico diferencial.

É importante ressaltar que as cascavéis norte-americanas possuem, em sua maioria, venenos com efeitos tóxicos semelhantes aos das *Bothrops*, o que pode resultar em

equivocos *na literatura* quanto ao quadro clínico-patológico, visto que, muitas vezes, alguns autores geram confusões entre os quadros clínico-patológicos das serpentes do gênero *Bothrops*, das cascavéis norte-americanas e das sul-americanas.

6 CONCLUSÕES

1. O quadro sintomatológico do envenenamento pela *Bothrops jararaca* caracteriza-se por formação de amplo hematoma no local da inoculação, não trata-se portanto, de edema e sim hemorragia subcutânea e intramuscular, com morte do animal por choque hipovolêmico.

2. O quadro sintomatológico do envenenamento pela *Bothrops jararacussu* caracteriza-se por formação de aumento de volume local, caracterizado principalmente por “edema hemorrágico” subcutâneo e intramuscular. Os animais, que foram inoculados com o veneno dessa espécie de *Bothrops*, vieram a óbito com edema pulmonar agudo, dado importante, mas não preponderante, para o estabelecimento do diagnóstico.

3. Mediante a observação de que houve variação no extravasamento de líquidos do leito vascular, de diferentes composições (sangue total/edema), no tecido subcutâneo e muscular, infere-se também que, possam haver variações quanto a esse requisito, para o envenenamento de outras espécies animais por outros representantes do gênero *Bothrops*.

4. As doses 1,0 mg/kg, para o veneno da *Bothrops jararaca*, e 0,8 mg/kg, para o veneno da *Bothrops jararacussu*, são potencialmente letais para ovinos.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AIRES, R. A. et al. Acidente ofídico em ovinos da região central do Rio Grande do Sul. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE MEDICINA VETERINÁRIA, 35., 2008, Gramado. **Anais eletrônicos...** Gramado: SOVERGS, 2008. Disponível em: <<http://www.sovergs.com.br/conbravet2008/anais/cd/resumos/R0585-2.pdf>>. Acesso em: 27 out. 2008.

ALENCAR, R. A.; SERVAES, C. R. **Guia para o diagnóstico em medicina veterinária.** São Paulo: Nobel, 1994. 205 p.

AMARAL, A. A general consideration of snake poisoning and observations on neotropical pitvipers. **Contr. Harvard Inst. Biol. and Med.**, v. 2, p. 1-64, 1925.

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.

ANAI, K. et al. Neutralization of a snake hemorrhagic metalloproteinase prevents coagulopathy after subcutaneous injection of *Bothrops jararaca* venom in rats. **Toxicon**, Elmsford, v. 40, n. 1, p. 63-68, Jan. 2002.

ANDRIÃO-ESCARSO, S. H. et al. Myotoxic phospholipases A2 in *Bothrops* snake venoms: effect of chemical modifications on the enzymatic and pharmacological properties of bothrotoxins from *Bothrops jararacussu*. **Biochimie**, Paris, v. 82, n. 8, p. 755-763, Aug. 2000.

ARAÚJO, 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.

ARAÚJO, 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, 1963.

BARBOSA, C. F. **Estudo da distribuição das atividades coagulante do fibrinogênio e fibrinogenolítica de venenos individuais de serpentes brasileiras dos gêneros *Bothrops* e *Crotalus*: neutralização da atividade coagulante do fibrinogênio pelos respectivos antivenenos.** 2007. 149 p. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2007.

BARRAVIERA, B. **Ofídios: estudos clínicos dos acidentes.** Petrópolis: EPUB, 1999. 411 p.

BEGHINI, D. G. et al. Cross-neutralization of the neurotoxicity of *Crotalus durissus terrificus* and *Bothrops jararacussu* venoms by antisera against crotoxin and phospholipase A2 from *Crotalus durissus cascavella* venom. **Toxicon**, Elmsford, v. 46, n. 6, p. 604-611, Jun. 2005.

BELLUOMINI, H. E. O que se deve saber sobre serpentes. **Noticioso Rhodia-Mérieux**, São Paulo, ano 5, n. 52, p. 6-16, out. 1976.

BICUDO, P. L. Acidentes ofídicos em Medicina Veterinária. In: BARRAVIERA, B. **Venenos Animais: uma visão integrada**. Rio de Janeiro: EPUB, 1994. 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.

BOCHNER, R.; STRUCHINER, C. J. Epidemiologia dos acidentes ofídicos nos últimos 100 anos no Brasil: uma revisão. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 1, p. 7-16, jan./fev. 2003.

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

BORTOLETO, R. K. et al. Crystallization of Bothropstoxin-II isolated from the venom of *Bothrops jararacussu*. **Toxicon**, Elmsford, v. 34, n. 5, p. 614-617, May 1996.

BORTOLETO, R. K. et al. Purification, characterization and crystallization of Jararacussin-I, a fibrinogen-clotting isolated from the venom of *Bothrops jararacussu*. **Toxicon**, Elmsford, v. 40, n. 9, p. 1307-1312, Sep. 2002.

BRASWELL, A. L.; PALMER, W. M.; BEANE, J. C. **Venomous snakes of North Carolina**. 2003. Disponível em:
<http://www.naturalsciences.org/research/herpetology/Venomous_Snakes_of_NC.pdf>.
Acesso em: 22 jun. 2008.

BRAZIL, O. V. Venenos ofídicos neurotóxicos. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 26, n. 6, p. 212-218, jun. 1980.

BRAZIL, V. Contribuição ao estudo do veneno ophidico I: espécies venenosas brasileiras, mortalidade por mordedura de cobras. **Revista Médica de São Paulo**, São Paulo, v. 4, n. 21, p. 255-260, 1901a.

BRAZIL, V. Contribuição ao estudo do veneno ophidico II: o veneno de algumas espécies brasileiras. **Revista Médica de São Paulo**, São Paulo, v. 4, n. 21, p. 296-300, 1901b.

BRAZIL, V. **Defesa contra o ophidismo**. São Paulo: P. Weiss, 1911. 152 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.

CALDAS, S. A. et al. Aspectos clínico-patológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops alternatus* em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 28, n. 6, p. 303-312, jun. 2008.

CALIL-ELIAS, S. et al. Effect of perimuscular injection of *Bothrops jararacussu* venom on plasma creatine kinase levels in mice: influence of dose and volume. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto, v. 35, p. 1233-1235, 2002.

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

CARNEIRO, A. S. et al. Local inflammatory reaction induced by *Bothrops jararaca* venom differs in mice selected for acute inflammatory response. **Toxicon**, Elmsford, v. 40, n. 11, p. 1571-1579, Nov. 2002.

CARVALHO, D. D. **Purificação e caracterização de BJcuL, uma lectina do veneno da serpente *Bothrops jararacussu***. 1997. 89 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 1997.

CAVALCANTE, W. L. G.; DAL-PAI, M.; GALLACCI, M. A common temperature dependent step involved in myotoxic and paralyzing effects of bothropstoxin-I on mouse neuromuscular preparations. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE TOXINOLOGIA, 8., 2004, Angra dos Reis. **Resumos...** Angra dos Reis, s. n., 2004. Não paginado.

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, 1968. p. 437-461.

COELHO, A. L. J. et al. Effects of jarastatin, a novel snake venom disintegrin, on neutrophil migration and actin cytoskeleton dynamics. **Experimental Cell Research**, New York, v. 251, n. 2, p. 379-387, Sep. 1999.

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

DICKINSON, C. E. et al. Rattlesnake venom poisoning in horses: 32 cases (1973-1993). **Journal of American Veterinary Medical Association**, Ithaca, v. 208, n. 11, p. 1866-1871, Jun. 1996.

ESSEX, H. E. Studies on the physiologic action of rattlesnake venom (crotalin) XI: effect of crotalin on swine. **The American Journal of Physiology**, Washington, v. 100, n. 2, p. 339-341, Apr. 1932.

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.

FERRAREZZI, H.; FREIRE, E. M. X. ***Bothrops muriciensis***. 2001. Disponível em: <<http://www.jevi.org/reptiles/species.php?genus=Bothrops&species=muriciensis>>. Acesso em: 20 jun. 2008.

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, S. H. et al. Activity of various fractions of bradykinin-potentiating factor against angiotensin I: converting enzyme. **Nature**, London, v. 225, p. 339, Jan. 1970.

FERRER, E. **Snake Venom: The Pain and Potential of Poison**. 2001. Disponível em: <<http://webspinners.com/coloherp/cb-news/Vol-28/cbn-0103/Venom.html>>. Acesso em: 22 jun. 2008.

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, F. O. S.; MÁLAQUE, C. M. S. Acidente botrópico. In: CARDOSO, J. L. C. et al. **Animais peçonhentos: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes**. São Paulo: Sarvier, 2003. p. 72-86.

FRANCO, F. L. Origem e diversidade das serpentes. In: CARDOSO, J. L. C. et al. **Animais peçonhentos: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes**. São Paulo: Sarvier, 2003. cap. 3.

FUNASA. **Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos**. Brasília, DF, out. 2001. 112 p.

FURTADO, M. F. D. et al. Comparative study of nine *Bothrops* snake venoms from adult female snakes and their offspring. **Toxicon**, Elmsford, v. 29, n. 2, p. 219-226, Feb. 1991.

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

GAVA, A.; BARROS, C. S. L. Intoxicação por polpa cítrica. In: RIET-CORREA, F. et al. **Doenças em ruminantes e eqüinos**. 2. ed. São Paulo: Varela, 2001. p. 212-215.

GONÇALVES, A. R. **Caracterização de uma toxina (BJ-48) do veneno de *Bothrops jararacussu* e estudo parcial de sua atividade sobre a coagulação sanguínea**. 2003. 99 p. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Molecular) - Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2003.

GONÇALVES, L. R. C.; MARIANO, M. Local haemorrhage induced by *Bothrops jararaca* venom: relationship to neurogenic inflammation. **Mediators of Inflammation**, Oxford, n. 9, p. 101-107, 2000.

GRAÇA, F. A. S. et al. Aspectos clínico-patológicos e laboratoriais do envenenamento crotálico experimental em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 28, n. 6, p. 261-270, jun. 2008.

GRANTSAU, R. **As cobras venenosas do Brasil**. São Bernardo do Campo: Bandeirante, 1991. 101 p.

GRENARD, S. **Is rattlesnake venom evolving?** 2000. Disponível em: <http://findarticles.com/p/articles/mi_m1134/is_6_109/ai_63290990>. Acesso em: 22 jun. 2008.

GRUNET, E.; GRUNET, D. Observaciones de lesiones por mordedura de serpiente *Bothrops* em los bóvidos y caballos em Rio Grande do Sul/Brasil. **NMV: Noticias Médico-veterinarias**, Marburg, v. 3, p. 213-227, 1969.

GUTIÉRREZ, J. M. et al. Skeletal muscle degeneration and regeneration after injection of bothropstoxin-II, a phospholipase A2 isolated from the venom of the snake *Bothrops jararacussu*. **Experimental and Molecular Pathology**, New York, v. 55, n. 3, p. 217-29, Dec. 1991.

GUTIÉRREZ, J. M.; LOMONTE, B. Local tissue damage induced by *Bothrops* snake venoms: a review. **Memórias do Instituto Butantan**, São Paulo, v. 51, n. 4, p. 211-223, 1989.

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

INSTITUTO BUTANTAN. **Serpentes peçonhentas**. 2008. Disponível em: <<http://documents.scribd.com/docs/16wjivhbk5fqk9goexq.pdf>>. Acesso em: 25 mar. 2008.

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

JIM, J.; SAKATE, M. Biologia das serpentes. In: BARRAVIERA, B. **Venenos: aspectos clínicos e terapêuticos dos acidentes por animais peçonhentos**. Rio de Janeiro: EPUB, 1999. p. 109-134.

KAMIGUTI, A. S. et al. Insights into the mechanism of haemorrhage caused by snake venom metalloproteinases. **Toxicon**, Elmsford, v. 34, n. 6, p. 627-642, Jun. 1996.

KAMIGUTI, A. S.; SANO-MARTINS, I. S. South American snake venoms affecting haemostasis. **Journal of Toxicology: Toxin Reviews**, 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.

LISA, S. **Identifying venomous snakes of North America and dealing with a snake bite**. 2007. Disponível em: <http://www.associatedcontent.com/article/290552/identifying_venomous_snakes_of_north.html?cat=58>. Acesso em: 22 jun. 2008

MARUÑAK, S. L. et al. Mionecrosis inducida por fosfolipasa A2 aislada del veneno de *Bothrops jararacussu* de Argentina. **Comunicaciones Científicas y Tecnológicas**, Chaco, v. 16, 2005. Resumen.

MARUYAMA, M. et al. Purification and characterization of two fibrinolytic enzymes from *Bothrops jararaca* (jararaca) venom. **Toxicon**, Elmsford, v. 30, n. 8, p. 853-864, Aug. 1992a.

MARUYAMA, M. et al. Broad substrate specificity of snake venom fibrinolytic enzymes: possible role in haemorrhage. **Toxicon**, Elmsford, v. 30, n. 11, p. 1387-1397, Nov. 1992b.

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.

- MATTINGLY, J.; BOSSE, G. **Snakebite in the state of Kentucky: crotalid envenomation**. 2001. Disponível em: <<http://www.krpc.com/proffed/snake%5Csnakebite.cfm>>. Acesso em: 16 Jun. 2008.
- MELGAREJO, R. A. Serpentes peçonhentas do Brasil. In: CARDOSO, J. L. C. et al. **Animais peçonhentos: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes**. São Paulo: Sarvier, 2003. p. 33-61.
- MELO, M. M. et al. Envenenamento botrópico. **Cadernos Técnicos de Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, n. 44, p. 59-79, out. 2004.
- MELO, P.A.; SUAREZ-KRUTZ, G. Interaction of Bothrops venoms and antivenin on release of creatine kinase from skeletal muscle. **Brazilian Journal of Medical Biological Research**, Ribeirão Preto, v. 20, n. 6, p. 821-824, 1987.
- MENDEZ, M. C.; RIET-CORREA, F. Snakebite in sheep. **Veterinary and Human Toxicology**, Manhattan, v. 37, n. 1, p. 62-63, Feb. 1995.
- MENEZES, R. V. Ofidismo em bovinos. **Arquivo EMV-UFBA**, Salvador, v. 18, n. 1, p. 224-230, 1995/96.
- MONTEIRO, R. Q. et al. Variability of bothrojaracin isoforms and other venom principles in individual jararaca (*Bothrops jararaca*) snakes maintained under seasonally invariant conditions. **Toxicon**, Elmsford, v. 36, n. 1, p. 153-163, Jan. 1998.
- MOSMANN, M. N. **Guias das principais serpentes do mundo**. Canoas: ULBRA, 2001. 2 v.
- MUIR, W. W.; HUBBELL, J. A. E. **Handbook of veterinary anesthesia**. 2. ed. Saint Louis: Mosby, 1995. 510 p.
- NORRIS, R. Venom poisoning by North American reptiles. In: CAMPBELL, J. A.; LAMAR, W. W. **The venomous reptiles of the Western Hemisphere**. Ithaca: C. University, 2004. p. 683-708.
- NOVAES, A. P. et al. Envenenamento botrópico em bovinos: tratamento opcional. **Circular Técnica Embrapa**, São Carlos, n. 3, p. 29, 1986.
- OLIVEIRA, M. M. V. Serpentes venenosas. **Cadernos Técnicos de Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, n. 44, p. 7-10, out. 2004.
- OLIVEIRA, N. J. F. et al. Bovine blood profile after *Bothrops alternatus* envenomation. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE TOXINOLOGIA, 8., 2004, Angra dos Reis. **Resumos...** Angra dos Reis: [s.n.], 2004a. Não paginado.
- 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.], 2004b. Não paginado.

OLIVEIRA, R. B.; RIBEIRO, L. A.; JORGE, M. T. Fatores associados à incoagulabilidade sangüínea no envenenamento por serpentes do gênero *Bothrops*. **Revista Sociedade Brasileira Medicina Tropical**, Uberaba, v. 36, n. 6, p. 657-663, nov./dez. 2003.

OSHIMA-FRANCO, Y. et al. Neutralization of the pharmacological effects of bothropstoxin-I from *Bothrops jararacussu* (jararacuçu) venom by crotoxin antiserum and heparin. **Toxicon**, Elmsford, v. 39, n. 10, p. 1477-1485, Oct. 2001.

PAI, V. D.; SANTO NETO, H. Ação dos venenos ofídicos sobre os tecidos animais. In: BARRAVIERA, B. **Venenos: aspectos clínicos e terapêuticos dos acidentes por animais peçonhentos**. Rio de Janeiro: EPUB, 1999. p. 97-105.

PARRISH, H. M. The nature of poisonous snakebites epidemiology, diagnostic and treatment. **Veterinary Medicine**, Kansas, p. 197-203, Apr. 1958.

PARRISH, H. M.; SCATTERDAY, J. E. A survey of poisonous snakebites among domestic animals in Florida. **Veterinary Medicine**, Kansas, v. 52, p. 135-139, 1957.

PEARCE, R. M. An experimental glomerular lesion caused by venom (*Crotalus adamanteus*). **The Journal of Experimental Medicine**, New York, v. 11, p. 532-542, Jul. 1909.

PÉREZ, A. V. et al. Local and systemic pathophysiological alterations induced by a serine proteinase from the venom of the snake *Bothrops jararacussu*. **Toxicon**, Elmsford, v. 49, n. 7, p. 1063-1069, Jun. 2007.

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.

PÉREZ, O. C. A. et al. Actividades hemorrágica y edematizante y alteraciones histopatológicas em almohadilla plantar Del ratón inducidas por venenos de sepientes de los géneros *Bothrops* y *Crotalus* de Argentina. **Toxicon**, Elmsford, v. 36, n. 8, p. 1165-1172, Aug. 1998.

QUEIRÓZ, L. S.; MARQUES, M. J.; SANTO NETO, H. Acute local nerve lesions induced by *Bothrops jararacussu* snake venom. **Toxicon**, Elmsford, v. 40, n. 10, p. 1483-1486, Nov. 2002.

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

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

RAPOSO, J. B. et al. Acidente ofídico em eqüino no Rio Grande do Sul: relato de caso. **Revista Faculdade de Zootecnia, Veterinária e Agronomia**, Uruguaiana, v. 7/8, n. 1, p. 5-8, 2000/01.

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

RIBEIRO, L. A.; JORGE, M. T. Epidemiologia e quadro clínico dos acidentes por serpentes *Bothrops jararaca* adultas e filhotes. **Revista do Instituto de Medicina Tropical**, São Paulo, v. 32, n. 6, p. 436-442, nov./dez. 1990.

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.

SAGUCHI, K. et al. Molecular cloning of serine proteinases from *Bothrops jararaca* venom gland. **Toxicon**, Elmsford, v. 46, n. 1, p. 72-83, Jan. 2005.

SALIBA, A. M.; BELLUOMINI, H. E.; LEINZ, F. F. Experimentelle Crotalus-Vergiftung bei Rindern: Anatomisch-pathologische Studie. **Deutsche Tierärztliche Wochenschrift**, Hannover local, v. 90, p. 513-517, 1983.

SANO-MARTINS, I. S. et al. Realiability of simple 20 minute whole blood clotting test (WBCT20) as na indicator of low plasma fibrinogen concentration in patients envenomed by *Bothrops* snakes. **Toxicon**, Elmsford, v. 32, n. 9, p. 1045-1050, Sep. 1994.

SANO-MARTINS, S.; SANTORO, M. L. Distúrbios hemostáticos em envenenamentos por animais peçonhentos no Brasil. In: CARDOSO, J. L. C. et al. **Animais peçonhentos: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes**. São Paulo: Sarvier, 2003. p. 289-309.

SANT'ANA, C. D. **Caracterização funcional e estrutural de uma nova serinoprotease do veneno de *Bothrops jararacussu***. 2005. 110 p. Dissertação (Mestrado em Toxicologia) - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2005.

SANTOS, M. C. et al. A eficácia do antiveneno botrópico-crotálico na neutralização das principais atividades do veneno de *B. jararacussu*. **Revista do Instituto de Medicina Tropical**, São Paulo, v. 34, n. 2, p. 77-83, mar./abr. 1992.

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, 2003a.

SANTOS, M. M. B. et al. Avaliação clínica de cães tratados com flunixinina meglumina, *Curcuma longae* e soro antibotrópico após envenenamento experimental (*Bothrops alternatus*). **Acta Scientiae Veterinariae**, Porto Alegre, v. 31, n. 1, p. 31-39, 2003b.

SANTORO, M. L. **Contribuição à investigação das alterações hemostáticas induzidas pelo veneno da serpente *Bothrops jararaca* em coelhos: estudo das glicoproteínas da membrana, função, secreção e sobrevivência plaquetárias**. 2002. 194 p. Tese (Doutorado em Ciências) – Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo, 2002.

SÃO PAULO. **Pesquisa revela que fêmeas são mais mortíferas e venenosas**. 2006. Disponível em: <<http://ses.saude.sp.gov.br/content/loslesweti.mmp>>. Acesso em: 17 mar. 2008.

SBH. **Brazilian reptiles: list of species**. 2008. Disponível em: <<http://www.sbherpetologia.org.br>>. Acesso em: 12 jun. 2008.

SERRANO, S. M. et al. Purification, characterization, and amino acid sequence of a serine proteinase, PA-BJ, with platelet-aggregating activity from the venom of *Bothrops jararaca*. **Biochemistry**, Washington, v. 34, n. 21, p. 7186-1893, May 1995.

SERRANO, S. M. et al. Purification and characterization of a kinin-releasing and fibrinogen-clotting serine proteinase (KN-BJ) from the venom of *Bothrops jararaca*, and molecular cloning and sequence analysis of its cDNA. **European Journal of Biochemistry**, Berlin, v. 251, n. 3, p. 845-853, Feb. 1998.

SERRANO, S. M. et al. A novel phospholipase A2, BJ-PLA2, from the venom of the snake *Bothrops jararaca*: purification, primary structure analysis, and its characterization as a platelet-aggregation-inhibiting factor. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, New York, v. 367, n. 1, p. 26-32, Jun. 1999.

SERRANO, S. M. et al. A novel fibrinogen-clotting enzyme, TL-BJ, from the venom of the snake *Bothrops jararaca*: purification and characterization. **Thrombosis and haemostasis**, Stuttgart, n. 83, n. 3, p. 438-444, Mar. 2000.

SIFUENTES, D. N. et al. Ability of sumarin to antagonize the cardiotoxic and some enzymatic activities of *Bothrops jararacussu* venom. **Toxicon**, Elmsford, v. 51, n. 1, p. 28-36, Jan. 2008.

SILVA, W. D. et al. Cross-reactivity of horse monovalent antivenoms to venoms of ten *Bothrops* species. **Memórias do Instituto Butantan**, São Paulo, v. 51, n. 4, p. 153-168, 1989.

SILVA JÚNIOR, P. G. P. et al. Envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* em cães. **Revista Científica de Medicina Veterinária**, Rio de Janeiro, v. 2, n. 5, p. 25-31, 2004.

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

SOARES, A. M. **Estrutura, função e inibição de miotoxinas homólogas a fosfolipases A2 isoladas de venenos de serpentes**. 2000. 154 p. Tese (Doutorado em Bioquímica) - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2000.

SOERENSEN, B. et al. Aspecto clínico e laboratorial do envenenamento botrópico e crotálico em bovinos. **Unimar Ciências**, Marília, v. 4, n. 2, p. 28-33, 1995.

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.

SOUZA JÚNIOR, A. A. et al. Análise bioquímica de bovinos submetidos ao decúbito experimental. **Revista Universidade Rural, Série Ciências da Vida**, Seropédica, v. 27, p. 580-582, 2007. Suplemento.

TAUBE, H. N.; ESSEX, H. E. Pathologic changes in the tissues of the dog following injections of rattlesnake venom. **Archives of Pathology**, Chicago, v. 24, n. 1, p. 43-51, 1937.

THOMAS, S. **LD50**. 2008. Disponível em:
<<http://www.seanthomas.net/oldsite/ld50tot.html>>. Acesso em: 20 set. 2008.

TRAILQUEST. **Poisonous snakes**. 2008. Disponível em:
<<http://www.trailquest.net/SNpoi.html>>. Acesso em: 22 jun. 2008.

TOKARNIA, C. H. et al. Acidente ofídico em ovinos causado por *Bothrops jararaca*. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 28, n. 12, p. 643-648, dez. 2008.

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.

UNIPROT. **Platelet-aggregating proteinase PA-BJ**. 2008. Disponível em:
<<http://www.uniprot.org/uniprot/P81824>>. Acesso em: 5 Ago. 2008.

U.S. DEPARTMENT OF THE NAVY. **Poisoning snakes of the world**. New York: Dover, 1991. 203 p.

VALDUJO, P. H. **Projeto jararaca FAPESP**. 2000. Disponível em:
<http://eco.ib.usp.br/labvert/jararaca/projjar_neuwiedi.htm. 2000>. Acesso em 17 jun. 2007.

VARANDA, E. A.; GIANNINI, M. J. S. M. Bioquímica de venenos de serpentes. In: BARRAVIERA, B. **Venenos: aspectos clínicos e terapêuticos dos acidentes por animais peçonhentos**. Rio de Janeiro: EPUB, 1999. p. 205-223.

VENOMOUS REPTILES. **North American Venomous Reptiles**. 2008. Disponível em:
<<http://www.venomousreptiles.org/pages/venchart>>. Acesso em: 22 jun. 2008.

VIDAL, J. C.; STOPPANI, A. O. M. Isolation and purification of two phospholipases A from *Bothrops* venoms. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, New York, v. 145, n. 2, p. 543-556, Aug. 1971.

VIEIRA, D. F. et al. Purification and characterization of Jararassin-I, a thrombin-like enzyme from *Bothrops jararaca* snake venom. **Acta Biochimica et Biophysica Sinica**, Shanghai, v. 36, n. 12, p. 798-802, 2004.

WHO. **Rabies and envenomings: a neglected public health issue**. World Health Organization, Geneva, Jan. 2007. 38 p.

ZINGALI, R. B. et al. *Bothrops jararaca* snake venom: effects on platelet aggregation. **Thrombosis Research**, Elmsford, v. 58, n. 3, p. 303-316, May 1990.

ZINGALI, R. B. et al. Bothrojaracin, a *Bothrops jararaca* snake venom-derived (Pro) thrombin inhibitor, as an anti-thrombotic molecule. **Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis**, Basel, v. 34, n. 4-5, p. 160-163, 2005.

Anexo A. Doses tóxicas e sensibilidade ao veneno das Cascavéis norte-americanas (continua).

Espécie	Veneno ¹	A ³		B ⁴			C ⁵			D ⁶			
		Dose ² extraída	Dose letal	Dose extraída	DL ₅₀ IP	DL ₅₀ IV	Dose extraída	DL ₅₀ SC	DL ₅₀ IM	DL ₅₀ IV	DL ₅₀ IP	Dose ² extraída	Dose letal
<i>Crotalus adamanteus</i>	Coagula o fibrinogênio, o que resulta na ativação secundária do plasminogênio; tem alta atividade hemorrágica; pode interferir na transmissão neuromuscular; estimula a liberação de bradicinina.	492 a 666 mg	100 mg	370 a 720 mg	1.89	1.68	200 a 850 mg	14.6	---	1.65	2.295	450 a 848 mg	90 a 100 mg
<i>Crotalus atrox</i>	Alta atividade hemorrágica e proteolítica; forte ação sobre a agregação plaquetária e na lise do fibrinogênio; estimula a liberação de bradicinina.	200 a 300 mg	100 mg	175 a 325 mg	3.71	4.20	175 a 600 mg	18.5	20.0	2.72	5.588	277 a 1145 mg	100 mg
<i>Crotalus cerastes</i>	---	20 a 35 mg	40 mg	18 a 40 mg	4.00	---	18 a 50 mg	---	---	---	4.0	30 a 80 mg	---

Anexo A. Continuação.

<i>Crotalus horridus</i>	Varição ontogênica e origem geográfica. Tipo A: neurotóxico; Tipo B: hemorrágico e proteolítico; Tipo A + B; Tipo C: não apresenta nenhum desses componentes, é considerado fraco.	100 a 200 mg	75 a 100 mg	---	---	---	---	---	---	---	---	139 a 300 mg	70 a 100 mg
<i>Crotalus horridus horridus</i>		---	---	95 a 150 mg	2.91	2.63	75 a 210 mg	3.1	---	2.107	2.272	---	---
<i>Crotalus horridus atricaudatus</i>		---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	229	---
<i>Crotalus lepidus</i>	Varia com a origem geográfica; possui potente atividade hemorrágica.	Acima de 129 mg	---	---	---	---	---	---	---	---	---	30 mg	---
<i>Crotalus lepidus lepidus</i>		---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
<i>Crotalus lepidus klauberi</i>		---	---	---	---	---	129 mg	23.95	---	9.0	---	24 a 33 mg (mesma serpente)	---
<i>Crotalus mitchelli</i>	São muito venenosas; efeitos locais e sistêmicos.	Acima de 229 mg	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
<i>Crotalus mitchelli mitchelli</i>		---	---	---	---	---	---	---	0.3	---	0.18	32 a 90 mg	---
<i>Crotalus mitchelli pyrrhus</i>		---	---	---	---	---	---	---	9.6	---	2.7	200 a 350 mg	---

Anexo A. Continuação.

<i>Crotalus mitchelli stephensi</i>		---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	73 a 129 mg	---
<i>Crotalus molossus</i>	Alta ação na agregação plaquetária; forte fibrinolítico.	286 mg	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
<i>Crotalus molossus molossus</i>		---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	286 a 540 mg	---
<i>C. molossus estebanensis</i>		---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	32 mg	---
<i>Crotalus pricei pricei</i>	Não parece ter atividade proteolítica significativa.	8 mg	---	---	---	---	---	---	---	---	---	8 mg	---
<i>Crotalus pricei pricei</i>		---	---	---	---	---	4 a 8 mg	---	11.5	3.07	---	---	---
<i>Crotalus ruber ruber</i>	Altos níveis de enzimas proteolíticas; contém pelo menos três hemorraginas proteolíticas que degradam o fibrinogênio e ocasionam mionecrose.	150 a 300 mg	100 mg	---	---	---	---	---	---	---	---	28 a 350 mg	100 mg
<i>Crotalus ruber ruber</i>		---	---	125 a 400 mg	6.69	3.70	---	---	---	---	---	350 a 670 mg	---
<i>C. ruber lucazensis</i>		---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	230 a 710 mg	---
<i>C. ruber exsul</i>		---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	54 mg	---
<i>Crotalus scutullatus scutullatus</i>	Dois tipos de veneno de acordo com a distribuição geográfica; Veneno A: possui uma neurotoxina pré-sináptica (toxina Mojave); Veneno B: significantes efeitos hemorrágicos e proteolíticos.	50 a 90 mg	10 a 15 mg	50 a 90 mg	0.23	0.21	---	---	---	---	---	---	---
<i>Crotalus scutullatus scutullatus</i>		---	---	---	---	---	50 a 150 mg	---	---	0.189	0.159	70 a 150 mg	10 a 15 mg
<i>Crotalus scutullatus salvini</i>		---	---	---	---	---	---	---	---	0.24	---	---	---

Anexo A. Continuação.

<i>Crotalus tigris</i>	Possui alta concentração de neurotoxina e baixa, mas significativa atividade de protease.	6.4 a 11 mg	---	---	---	---	---	6 a 11 mg	0.21	---	0.056	---	6.4 a 11 mg	---
<i>Crotalus viridis</i>	Diferenças ontogênicas podem ocorrer. Apresenta diversas miotoxinas (ocasionam acentuada vacuolização das fibras musculares);	75 a 160 mg	70 a 160 mg	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
<i>Crotalus viridis viridis</i>	componente neurotóxico; metalonoproteinases hemorrágicas; enzima calicreína (estimula a liberação de bradicinina (ocasiona dor e provável hipotensão).	---	---	25 a 100 mg	2.25	1.61	35 a 250 mg	---	---	1.01	2.0	---	44 a 165 mg	---
<i>Crotalus lutosus</i>		---	---	75 a 150 mg	2.20	---	---	---	---	2.2	---	---	---	---
<i>Crotalus helleri</i>		---	---	75 a 160 mg	1.60	1.29	---	---	1.135	2.44	---	---	---	---
<i>Crotalus caliginis</i>		---	---	---	---	---	---	---	---	---	2.26	---	---	---
<i>C. viridis concolor</i>		---	---	---	---	---	---	---	---	0.0825	0.2	---	---	---
<i>C. viridis nuntius</i>		---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	51 a 72 mg	---
<i>Crotalus willardi</i>	Ocasiona efeitos locais.	3.1 mg	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
<i>Crotalus willardi willardi</i>		---	---	---	---	---	---	---	---	1.61	---	---	37 mg	---

DL₅₀IP/IV/SC/IM – Dose letal intraperitoneal/intravenosa/subcutânea/intramuscular, em mg/kg/camundongo; ¹Mosmann, 2001; Norris, 2004; Varanda e Giannini, 1999; ²Quantidade de veneno extraída em uma sessão; a serpente inocula de 25 a 75% de seu veneno em um acidente; ³Ernst, 1992 apud Venomous Reptiles, 2008; ⁴U.S. Department of the Navy, 1991; ⁵Thomas, 2008; ⁶Campbell e Lamar, 2004 (Dose letal estimada para humanos).

Anexo B – Hemograma dos ovinos experimentalmente inoculados com veneno da *B. jararaca*.

Ovino 5751 - *B. jararaca* 1,0 mg/kg

	T0h	T22h	Normal
Hematócrito	35%	17%	24-50
Hemoglobina	9,70	5,0	8-16
Hemácias	8.75	6.50	8.00-16.00
CHGM	27,7	29,4	29-35
VGM	40	26,1	23-48
Leucócitos	7.400	4.600	4.000-12.000
Basófilos	00 (00)	00 (00)	0-3% / 0-360
Bastões	00 (00)	04 (184)	0-2% / 0-240
Segmentados	44 (3256)	76 (3496)	10-50% / 400-6000
Linfócitos	40 (2960)	16 (736)	40-75% / 1600-9000
Monócitos	04 (296)	04 (184)	1-6% / 40-720
Eosinófilos	12 (888)	00 (00)	1-10% / 40-1200
Plaquetas	280.000/ μ l	150.000/ μ l	250.000-750.000
Proteínas Plasmáticas totais	7,6g/dl	5,2g/dl	6,5-7,0
Fibrinogênio	400mg/dl	200mg/dl	100-500
Obs.	Eosinofilia	Plasma discretamente hemolisado; Moderada anemia normocítica normocrômica; eosinopenia, desvio à esquerda discreto relativo, neutrofilia relativa, linfopenia.	

Anexo C – Hemograma dos ovinos experimentalmente inoculados com veneno da *B. jararaca*

Ovino 5753 - *B. jararaca* 0,5 mg/kg

	T0h	T24h	T96h
Hematócrito	27%	22%	16%
Hemoglobina	8,0	7,0	5,0
Hemácias	8.5	8.00	4.60
CHGM	29,6	31,8	31,2
VGM	31,7	27,5	34,7
Leucócitos	10.800	3.400	4.000
Basófilos	00 (00)	00 (00)	00 (00)
Bastões	00 (00)	00 (00)	00 (00)
Segmentados	41 (4428)	64 (2176)	50 (2000)
Linfócitos	54 (5832)	28 (952)	49 (1960)
Monócitos	02 (216)	08 (272)	01 (40)
Eosinófilos	03 (324)	00 (00)	00 (00)
Plaquetas	302.000/μl	200.000/μl	170.000/μl
Proteínas Plasmáticas			
totais	6,9 g/dl	4,6 g/dl	6,2 g/dl
Fibrinogênio	400 mg/dl	200 mg/dl	200 mg/dl
Obs.	Valores normais	Discreta anemia normocítica normocrômica, leucopenia, eosinopenia, neutrofilia relativa, linfopenia, monocitose (relativa).	Plasma discretamente hemolisado; moderada anemia normocítica normocrômica, eosinopenia.

Anexo D – Hemograma dos ovinos experimentalmente inoculados com veneno da *B. jararacussu*.

Ovino 5752 - *B. jararacussu* 1,6 mg/kg

	T0h	T7h
Hematócrito	34%	57%
Hemoglobina	9,90	21,0
Hemácias	8.60	14.00
CHGM	29,1	36,8
VGM	39,5	40,7
Leucócitos	6.600	5.600
Basófilos	00 (00)	00 (00)
Bastões	00 (00)	00 (00)
Segmentados	40 (2640)	60 (3360)
Linfócitos	56 (3696)	04 (224)
Monócitos	02 (132)	36 (2016)
Eosinófilos	02 (132)	00 (00)
Plaquetas	340.000/ μ l	200.000/ μ l
Proteínas Plasmáticas		
totais	6,2g/dl	8,0g/dl
Fibrinogênio	400 mg/dl	200mg/dl
Obs	Valores hematológicos normais	Plasma discretamente hemolisado; eosinopenia, neutrofilia relativa, linfopenia.

Anexo E – Hemograma dos ovinos experimentalmente inoculados com veneno da *B. jararacussu*.

Ovino 5754 - *B. jararacussu* 0,8 mg/kg

	T0h	T10h
Hematócrito	25%	31,0%
Hemoglobina	8,0	9,0
Hemácias	8.00	8.90
CHGM	32,0	29,0
VGM	31,2	34,8
Leucócitos	11.800	2400
Basófilos	00 (00)	00 (00)
Bastões	01 (118)	04 (96)
Segmentados	43 (5074)	40 (960)
Linfócitos	51 (6018)	48 (1152)
Monócitos	03 (354)	08 (192)
Eosinófilos	02 (236)	00 (00)
Plaquetas	340.000/ μ l	180.000/ μ l
Proteínas		
Plasmáticas totais	6,2g/dl	7,2 g/dl
Fibrinogênio	300 mg/dl	200 mg/dl
Obs	Valores normais	Plasma discretamente hemolisado; leucopenia, neutropenia, linfopenia, monocitose (relativa), desvio à esquerda discreto relativo.

Anexo F – Níveis de uréia e creatinina dos ovinos experimentalmente inoculados com veneno da *B. jararaca* e *B. jararacussu*.

- Uréia (normal 8-20 mg/dl)

Animal	Veneno/Dose	Tempo		
	<i>B. jaracaca</i>	T0h	T22h	
Ovino 5751	1mg/kg	17,7 mg/dl	20,5 mg/dl	
	<i>B. jaracaca</i>	T0h	T24h	T96h
Ovino 5753	0,5mg/kg	17,3 mg/dl	28,2 mg/dl	19,3 mg/dl
	<i>B. jaracacussu</i>	T0h	T7h	
Ovino 5752	1,6mg/kg	19,4 mg/dl	21,9 mg/dl	
	<i>B. jaracacussu</i>	T0h	T10	
Ovino 5754	0,8mg/kg	15,3 mg/dl	12,7 mg/dl	

- Creatinina (normal 1,2-1,9 mg/dl)

Animal	Veneno/Dose	Tempo		
	<i>B. jaracaca</i>	T0	T22	
Ovino 5751	1mg/kg	1,3 mg/dl	0,7 mg/dl	
	<i>B. jaracaca</i>	T0	T24	T96
Ovino 5753	0,5mg/kg	1,41 mg/dl	1,6 mg/dl	1,37 mg/dl
	<i>B. jaracacussu</i>	T0	T7	
Ovino 5752	1,6mg/kg	1,11 mg/dl	3,5 mg/dl	
	<i>B. jaracacussu</i>	T0	T10	
Ovino 5754	0,8mg/kg	0,93 mg/dl	1,82 mg/dl	

Anexo G – Valores de TAP e TTPA dos ovinos experimentalmente inoculados com veneno da *B. jararaca* e *B. jararacussu*.

- TAP

Animal	Dose	Tempo		
	<i>B. jararaca</i>	T0	T22	
Ovino 5751	1mg/kg	30 seg.	6' 19 seg.	
	<i>B. jararaca</i>	T0	T24	T96
Ovino 5753	0,5mg/kg	32 seg.	5' 13''	6'
	<i>B. jararacussu</i>	T0	T7	
Ovino 5752	1,6mg/kg	30 seg.	19' 30 seg.	
	<i>B. jararacussu</i>	T0	T10	
Ovino 5754	0,8mg/kg	33 seg.	6' 14''	

- TTAP

Animal	Dose	Tempo		
	<i>B. jararaca</i>	T0	T22	
Ovino 5751	1mg/kg	56 seg.	2' 52 seg.	
	<i>B. jararaca</i>	T0	T24	T96
Ovino 5753	0,5mg/kg	60 seg.	1' 03''	2' 33''
	<i>B. jararacussu</i>	T0	T7	
Ovino 5752	1,6mg/kg	40 seg.	15'	
	<i>B. jararacussu</i>	T0	T10	
Ovino 5754	0,8mg/kg	42 seg.	1' 43''	