

UFRRJ
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
VETERINÁRIAS

DISSERTAÇÃO

Aspectos Clinicopatológicos e Laboratoriais
do Envenenamento Experimental por
***Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em**
Ovinos

Aline Diefenbach Gomes

Seropédica, 2011



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

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

**ASPECTOS CLINICOPATOLÓGICOS E
LABORATORIAIS DO ENVENENAMENTO
EXPERIMENTAL POR *Bothrops moojeni* e *Bothropoides
neuwiedi* EM OVINOS**

ALINE DIEFENBACH GOMES

Sob a Orientação do Professor

Carlos Maria Antonio Hubinger Tokarnia

e Co-orientação do Professor

Paulo Fernando de Vargas Peixoto

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

Março, 2011

636.308959

G633a

T

Gomes, Aline Diefenbach, 1984-
Aspectos clinicopatológicos e
laboratoriais do envenenamento experimental
por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides
neuwiedi* em ovinos / Aline Diefenbach Gomes
- 2011.
75 f. : il.

Orientador: Carlos Maria Antonio
Hubinger Tokarnia.

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

Bibliografia: f. 64-71.

1. Ovino - Toxicologia - Teses. 2.
Envenenamento - Teses. 3. Cobra venenosa -
Veneno - Teses. I. Tokarnia, Carlos Maria
Antonio Hubinger, 1929-. II. Universidade
Federal Rural do Rio de Janeiro. Curso de
Pós-Graduação em Ciências Veterinárias.
III. Título.

Bibliotecário: _____

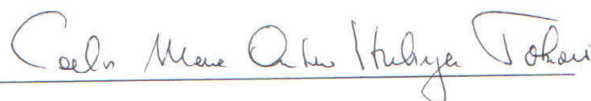
Data: ___/___/___

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

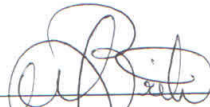
ALINE DIEFENBACH GOMES

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 15/03/2011



Carlos Hubinger Tokarnia. MV, Dr. UFRRJ



Marilene de Farias Brito. MV, Dr. UFRRJ



Flávio Augusto Soares Graça. MV, Dr. UCB

A minha família, por todo amor,
carinho e compreensão incondicionais.

AGRADECIMENTOS

À minha família por todo amor, dedicação e confiança.

Agradeço a todos aqueles com quem convivi e tive o prazer de trabalhar desde os meus estudos de graduação na UFSM e estágio curricular na UFRGS, até o meu mestrado aqui na UFRRJ, por terem me acolhido e me ensinado tanto. Tenho por todos um grande apreço.

Aos professores Carlos Tokarnia e Paulo Peixoto, por terem possibilitado meu ingresso nessa instituição e acreditado no meu trabalho e minha vontade de aprender. Muito obrigada.

Um especial agradecimento a todos os colegas durante o período do mestrado na UFRRJ, pelo apoio, amizade e presteza. Em especial à Ana Paula, Saulo, Tiago, Naiara, Rita, Michel, Laura, Juliana, Micheli, Ana Cláudia, Beatriz, e Vivian. Aos amigos, minha total gratidão.

Ao Saulo pelo apoio e presteza incontestáveis na elaboração desse trabalho.

Ao Bruno, esposo e companheiro de todas as horas, por toda dedicação, apoio e amor. Sem seu estímulo e ajuda eu não teria chegado até aqui.

À CAPES pela bolsa de estudos.

A todos vocês, muito obrigada!

RESUMO

GOMES, Aline Diefenbach. **Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos.** 2011. 75p. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias, Sanidade Animal). Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2011.

O envenenamento ofídico espontâneo, ou acidente ofídico, é descrito como causa de morte em animais domésticos. No entanto, dados concretos relativos ao gênero e espécie de serpente envolvida, à evolução do quadro clínico, e às alterações clinicopatológicas desenvolvidas, são escassos. Assim sendo, este trabalho teve como objetivo determinar as alterações clinicopatológicas e laboratoriais provocadas pelo veneno de *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos no intuito de fornecer informações adicionais referentes a acidentes ofídicos em animais de produção, auxiliando o estabelecimento do diagnóstico dessa condição. Os venenos liofilizados foram diluídos em 1 ml de solução fisiológica e administrados a quatro ovinos por via subcutânea na face direita, nas doses de 0,41 mg/kg e 0,82 mg/kg do veneno de *B. moojeni* em dois ovinos, e de 1,0 mg/kg do veneno de *B. neuwiedi* em dois ovinos. Apenas o ovino que recebeu a menor dose (0,41 mg/kg) sobreviveu, apesar de ter desenvolvido quadro clínico muito severo e semelhante aos demais. Os sinais clínicos iniciaram nos primeiros 10 minutos após a inoculação em todos os ovinos. O período de evolução variou de dois a quatro dias. O quadro clínico dos quatro ovinos caracterizou-se por apatia, acentuado aumento de volume da face, da porção ventral do pescoço e do peito, leve aumento de volume da porção proximal dos membros anteriores, tempo de sangramento aumentado, taquicardia, mucosas pálidas e grande quantidade de sangue não digerido nas fezes. Ao exame laboratorial observou-se principalmente redução das proteínas plasmáticas e aumento de creatinaquinase em todos os ovinos. À necropsia, foram observados extensos hematomas nas áreas correspondentes ao aumento de volume subcutâneo. Observaram-se petéquias, equimoses e sufusões leves a moderadas na serosa de diversos órgãos e acúmulo de sangue em meio às fezes na porção final do reto. Além de hemorragias, a principal alteração histopatológica observada foi necrose das fibras musculares esqueléticas e da parede de vasos, nas áreas próximas à inoculação do veneno. Nos ovinos deste estudo o aumento de volume, observado na face, pescoço, peito e membros, era constituído por sangue.

Palavras chave: Envenenamento ofídico, *Bothrops moojeni*, *Bothropoides neuwiedi*, Ovinos.

ABSTRACT

GOMES, Aline Diefenbach. **Clinicopathological and laboratory aspects of experimental poisoning by *Bothrops moojeni* and *Bothropoides neuwiedi* snake venoms in sheep**. 2011. 75p. Dissertation (Master of Science in Veterinary Science, Animal Health). Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2011.

Spontaneous envenoming by snake bite is described as a cause of death in domestic animals. However, there are just few information about the species of snake involved, course, and clinicopathological and laboratory findings. Thus, this work aimed to determine the clinicopathological and laboratory changes induced by *Bothrops moojeni* and *Bothropoides neuwiedi* snake venoms in sheep in order to provide additional information regarding snakebites in farm animals, to help establish the diagnosis of this condition. The lyophilized snake venoms were dissolved in 1 mL saline solution and administered in the subcutaneous right face of four sheep, at doses of 0.41 mg/kg and 0.82 mg/kg of the *B. moojeni* venom for two sheep, and 1.0 mg/kg of the *B. neuwiedi* venom for two sheep. Only the sheep which received the lowest dose (0.41 mg/kg) survived, but developed very severe clinical signs, similar to the others. First clinical signs were observed about 10 minutes after inoculation in all sheep. The course varied from two and four days. The clinical findings in all sheep were characterized by apathy, marked swelling of the face, of the ventral neck and esternal region, and mild swelling of the proximal portion of the forelimbs, as well as increased bleeding time, tachycardia, pale mucous membranes, and large quantity of undigested blood in the intestinal content. Laboratory exams showed mainly a reduction in serum protein and increased creatine kinase in all sheep. At necropsy, extensive hematomas were observed in the subcutaneous tissue of the areas of swelling. Besides petechiae, bruises and mild to moderate suffusions on the serosas of various organs, and blood mixed with intestinal content in the last portion of the rectum were observed. In addition to hemorrhages the main histopathological alteration was necrosis of skeletal muscle fibers and walls of the blood vessels next to the inoculation area. In this study, the increase of volume observed in the face, neck, esternal region and limbs of the sheep was constituted of blood.

Keywords: Ophidic Envenoming, *Bothrops moojeni*, *Bothropoides neuwiedi*, Sheep.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Distribuição das serpentes <i>Bothrops moojeni</i> (A) e <i>Bothropoides neuwiedi</i> (B) no Brasil.	03
Figura 2	Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por <i>Bothrops moojeni</i> e <i>Bothropoides neuwiedi</i> em ovinos. Envenenamento experimental por <i>Bothrops moojeni</i> (A e C) e <i>Bothropoides neuwiedi</i> (B e D). Momento da inoculação nos quatro ovinos. A. Ovino 1; B. Ovino 2; C. Ovino 3; D. Ovino 4.	16
Figura 3	Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por <i>Bothrops moojeni</i> e <i>Bothropoides neuwiedi</i> em ovinos. Ficha para acompanhamento clínico.	17
Figura 4	Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por <i>Bothrops moojeni</i> e <i>Bothropoides neuwiedi</i> em ovinos. Ovino 1. Envenenamento experimental por <i>B. moojeni</i> . Moderado aumento de volume na região submandibular; 1º dia; 1 hora após a inoculação.	21
Figura 5	Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por <i>Bothrops moojeni</i> e <i>Bothropoides neuwiedi</i> em ovinos. Ovino 2. Envenenamento experimental por <i>B. neuwiedi</i> . Moderado aumento de volume na região submandibular, 1º dia; 1 hora após a inoculação.	22
Figura 6	Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por <i>Bothrops moojeni</i> e <i>Bothropoides neuwiedi</i> em ovinos. Ovino 3. Envenenamento experimental por <i>B. moojeni</i> . Evolução; 1º dia; evidenciação da tumefação submandibular. A, 25 minutos após a inoculação; B, 1 hora após a inoculação; C, 2 horas após a inoculação; D, 2h 30min após a inoculação; C e D tumefação ventral do pescoço.	22
Figura 7	Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por <i>Bothrops moojeni</i> e <i>Bothropoides neuwiedi</i> em ovinos. Ovino 4. Evolução, 1º dia; A, aumento de volume submandibular, 1 hora após a inoculação; B, aumento de volume submandibular e do terço superior do pescoço, 2 horas após a inoculação. Em C, D, e E, note a evolução do volume da região peitoral.	23
Figura 8	Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do	

	envenenamento experimental por <i>Bothrops moojeni</i> e <i>Bothropoides neuwiedi</i> em ovinos. Ovino 2. Acentuado aumento de volume na face, lábios, pescoço e peito; 1º dia; 3-4 horas após a inoculação.	23
Figura 9	Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por <i>Bothrops moojeni</i> e <i>Bothropoides neuwiedi</i> em ovinos. Ovino 4. Alimento fresco disponível; animal apático e sonolento; note o aumento de volume da região peitoral, 5 horas após a inoculação.	24
Figura 10	Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por <i>Bothrops moojeni</i> e <i>Bothropoides neuwiedi</i> em ovinos. Ovino 1. Sangue na região anal; 1º dia; 5 horas após a inoculação. No detalhe, sangue recobrando as fezes.	24
Figura 11	Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por <i>Bothrops moojeni</i> e <i>Bothropoides neuwiedi</i> em ovinos. Ovino 1. Sangramento na gengiva (gengivorragia); evidenciação da tumefação submandibular; 2º dia; 15 horas após a inoculação.	25
Figura 12	Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por <i>Bothrops moojeni</i> e <i>Bothropoides neuwiedi</i> em ovinos. Ovino 2. Narina, leve secreção sanguinolenta; 2º dia; 27 horas após a inoculação.	25
Figura 13	Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por <i>Bothrops moojeni</i> e <i>Bothropoides neuwiedi</i> em ovinos. Variação da frequência cardíaca do tempo zero até 66 horas após a inoculação.	26
Figura 14	Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por <i>Bothrops moojeni</i> e <i>Bothropoides neuwiedi</i> em ovinos. Variação da frequência respiratória do tempo zero até 66 horas após a inoculação.	26
Figura 15	Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por <i>Bothrops moojeni</i> e <i>Bothropoides neuwiedi</i> em ovinos. Variação da temperatura retal do tempo zero até 66 horas após a inoculação.	27
Figura 16	Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por <i>Bothrops moojeni</i> e <i>Bothropoides neuwiedi</i> em ovinos. Valores do hematócrito mensurados no tempo zero e valor máximo após a inoculação.	29
Figura 17	Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do	

	envenenamento experimental por <i>Bothrops moojeni</i> e <i>Bothropoides neuwiedi</i> em ovinos. Níveis de proteínas plasmáticas totais mensurados no tempo zero e valor máximo após a inoculação.	30
Figura 18	Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por <i>Bothrops moojeni</i> e <i>Bothropoides neuwiedi</i> em ovinos. Níveis de plaquetas mensuradas no tempo zero e valor máximo após a inoculação.	30
Figura 19	Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por <i>Bothrops moojeni</i> e <i>Bothropoides neuwiedi</i> em ovinos. Níveis plasmáticos de fibrinogênio mensurados no tempo zero e valor máximo após a inoculação. (* não foi mensurado no tempo zero)	31
Figura 20	Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por <i>Bothrops moojeni</i> e <i>Bothropoides neuwiedi</i> em ovinos. Níveis séricos de creatinaquinase atingidos pelos ovinos no tempo zero, antes da inoculação e na última avaliação bioquímica. Valor de referência até 120 UI/L.	32
Figura 21	Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por <i>Bothrops moojeni</i> e <i>Bothropoides neuwiedi</i> em ovinos. Níveis séricos de uréia atingidos pelos ovinos no tempo zero, antes da inoculação e na última avaliação bioquímica. Valor máximo de referência até 20 mg/dL.	32
Figura 22	Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por <i>Bothrops moojeni</i> e <i>Bothropoides neuwiedi</i> em ovinos. Ovino 3. Avaliação do tempo de sangramento 4 horas após a inoculação do veneno (T4).	33
Figura 23	Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por <i>Bothrops moojeni</i> e <i>Bothropoides neuwiedi</i> em ovinos. Ovino 2. Grande quantidade de sangue livre e extenso hematoma no tecido subcutâneo e muscular da região submandibular e cervical. No detalhe, porção externa da orelha com hematoma.	35
Figura 24	Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por <i>Bothrops moojeni</i> e <i>Bothropoides neuwiedi</i> em ovinos. Ovino 3. Tecido subcutâneo e muscular, hematoma acentuado, desde o mento até entrada do tórax.	35

Figura 25	Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por <i>Bothrops moojeni</i> e <i>Bothropoides neuwiedi</i> em ovinos. Ovino 4. Tecido subcutâneo e muscular da cabeça e pescoço. Acentuada hemorragia.	36
Figura 26	Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por <i>Bothrops moojeni</i> e <i>Bothropoides neuwiedi</i> em ovinos. Ovino 2. Pele, tecido subcutâneo e musculatura com acentuada hemorragia no local da inoculação e nas áreas adjacentes. No detalhe, fragmento de tecido do local da inoculação, hemorragia no subcutâneo.	36
Figura 27	Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por <i>Bothrops moojeni</i> e <i>Bothropoides neuwiedi</i> em ovinos. Ovino 3. Tecido subcutâneo e muscular, hematoma acentuado no local da inoculação.	37
Figura 28	Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por <i>Bothrops moojeni</i> e <i>Bothropoides neuwiedi</i> em ovinos. Ovino 2. Tecido subcutâneo e muscular com acentuada hemorragia na região esternal e região anterior do abdômen ventral.	37
Figura 29	Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por <i>Bothrops moojeni</i> e <i>Bothropoides neuwiedi</i> em ovinos. Ovino 2. Tecido subcutâneo e muscular com extenso hematoma no membro anterior direito. Ao corte observa-se a musculatura aparentemente normal (seta).	38
Figura 30	Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por <i>Bothrops moojeni</i> e <i>Bothropoides neuwiedi</i> em ovinos. Ovino 4. Tecido subcutâneo e muscular. Membro anterior direito. Note a presença de sangue em A, aparentemente muscular. Em B, após afastamento do tecido mole sobre a musculatura.	38
Figura 31	Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por <i>Bothrops moojeni</i> e <i>Bothropoides neuwiedi</i> em ovinos. Ovino 3. Omaso, sufusão na serosa.	39
Figura 32	Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por <i>Bothrops moojeni</i> e <i>Bothropoides neuwiedi</i> em ovinos. Ovino 4. Abomaso. Múltiplas petéquias e equimoses na mucosa.	39

- Figura 33** Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 2. Intestino. Sangue associado às fezes na porção final do reto; à esquerda, porção imediatamente anterior, fezes normais. 40
- Figura 34** Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 3. Intestino. Coágulos de sangue associado às fezes na porção final do reto; à direita, na porção imediatamente anterior as fezes estão normais. 40
- Figura 35** Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 2. Testículo. Superfície de corte com equimoses no parênquima. 41
- Figura 36** Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 3. Útero com feto. Note que as áreas entre os placentomas estão hemorrágicas. 41
- Figura 37** Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 4. Útero com feto e placenta com hemorragias intercotiledonárias. 42
- Figura 38** Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 4. Útero. Sufusões entre os placentomas e congestão placentária. 42
- Figura 39** Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 3. Músculo Masseter. Necrose hialina e flocular de fibras musculares esqueléticas e hemorragia intramuscular. Note a tumefação e o aumento da eosinofilia das fibras musculares necróticas. Algumas delas apresentam neutrófilos no citoplasma fragmentado. HE. Obj. 40x. 46
- Figura 40** Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 3. Músculo Masseter. Acentuada hemorragia intermuscular e intramuscular, envolvendo o epimísio, o perimísio e o endomísio e necrose hialina de grande número de fibras musculares esqueléticas. HE. Obj. 20x. 46

- Figura 41** Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 3. Músculo facial (local da inoculação). Acentuada hemorragia intramuscular associada à necrose da parede de vênulas e acentuada necrose hialina de fibras musculares esqueléticas com leve infiltrado neutrofilico. HE. Obj. 10x. 47
- Figura 42** Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 3. Região da inoculação do veneno. Acentuada hemorragia associada a disrupção de veia na derme profunda. HE. Obj. 40x. 47
- Figura 43** Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 4. Grande trombo venoso aderido à parede de veia e hemorragia no tecido adiposo adjacente, na derme profunda da região inoculada com o veneno de *Bothropoides neuwiedi*. HE. Obj. 40x. 48
- Figura 44** Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 2. Região da inoculação do veneno. Arteriola com acentuada disrupção da parede muscular e acentuada quantidade de eritrócitos em meio às fibras musculares lisas e no tecido. Note a pequena quantidade de fibrina organizada aderida à íntima do vaso. HE. Obj. 40x. 48
- Figura 45** Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 3. Vaso sanguíneo com necrose de coagulação da parede vascular e acentuada hemorragia adjacente na derme profunda da região inoculada. Nota-se a ausência de células endoteliais do vaso. HE. Obj. 40x. 49
- Figura 46** Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 3. Leve hemorragia intranervosa em nervo periférico da face e acentuada hemorragia no tecido conjuntivo adjacente, próximo ao local da inoculação do veneno. HE. Obj. 40x. 49
- Figura 47** Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 2. Rim. Necrose de coagulação de células epiteliais de túbulos proximais e distais e cilindro hialino na

	luz de um túbulo urinífero. HE. Obj. 20x.	50
Figura 48	Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por <i>Bothrops moojeni</i> e <i>Bothropoides neuwiedi</i> em ovinos. Ovino 2. Córtex renal com necrose de coagulação caracterizada por picnose nuclear e aumento da eosinofilia citoplasmática de células epiteliais. HE. Obj. 40x.	50
Figura 49	Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por <i>Bothrops moojeni</i> e <i>Bothropoides neuwiedi</i> em ovinos. Ovino 2. Corte transversal da região medular do rim apresentando túbulos uriníferos preenchidos por material amorfo, hialino e eosinofílico (cilindros hialinos). HE. Obj. 20x.	51
Figura 50	Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por <i>Bothrops moojeni</i> e <i>Bothropoides neuwiedi</i> em ovinos. Ovino 4. Coração com hemorragia subepicárdica próximo a células de Purkinje que se estende por entre fibras do miocárdio. HE. Obj. 20x.	51
Figura 51	Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por <i>Bothrops moojeni</i> e <i>Bothropoides neuwiedi</i> em ovinos. Ovino 4. Seção transversal de alça do intestino grosso da região do cólon descendente com moderada quantidade de sangue (eritrócitos íntegros) em meio ao conteúdo intestinal. HE. Obj. 10x.	52
Figura 52	Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por <i>Bothrops moojeni</i> e <i>Bothropoides neuwiedi</i> em ovinos. Ovino 4. Linfonodo submandibular. Grande quantidade de eritrócitos livres, no citoplasma de fagócitos e preenchendo os seios medulares. Alguns seios medulares se encontram obliterados. HE. Obj. 10x.	52
Figura 53	Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por <i>Bothrops moojeni</i> e <i>Bothropoides neuwiedi</i> em ovinos. Ovino 4. Linfonodo submandibular. Macrófagos com citoplasma distendido e repleto de células sanguíneas. HE. Obj. 40x.	53
Figura 54	Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por <i>Bothrops moojeni</i> e <i>Bothropoides neuwiedi</i> em ovinos. Ovino 2. Linfonodo submandibular. Moderada quantidade de pigmento férrico (hemossiderose) e eritrócitos no citoplasma de fagócitos nos seios medulares do linfonodo submandibular, por drenagem	

	acentuada de sangue da região próxima a inoculação do veneno. HE. Obj. 40x.	53
Figura 55	Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por <i>Bothrops moojeni</i> e <i>Bothropoides neuwiedi</i> em ovinos. Ovino 3. Área de hemorragia na junção materno-fetal no placentoma (corioalantoide). Note a acentuada congestão de vasos maternos. HE. Obj. 10x.	54
Figura 56	Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por <i>Bothrops moojeni</i> e <i>Bothropoides neuwiedi</i> em ovinos. Feto 1 (Ovino 3). Córtex renal. Necrose de coagulação de células epiteliais de túbulos uriníferos contorcidos com aumento da eosinofilia citoplasmática, picnose e cariólise. HE. Obj. 40x.	55
Figura 57	Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por <i>Bothrops moojeni</i> e <i>Bothropoides neuwiedi</i> em ovinos. Feto 2 (Ovino 4). Córtex renal. Acentuada necrose de coagulação de células epiteliais de túbulos uriníferos contorcidos e área de hemorragia no interstício renal entre os túbulos. HE. Obj. 40x.	55
Figura 58	Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por <i>Bothrops moojeni</i> e <i>Bothropoides neuwiedi</i> em ovinos. Feto 2 (Ovino 4). Fígado. Acentuada hemorragia perivascular por disrupção da parede venosa e leve congestão de sinusoides hepáticos. HE. Obj. 20x.	56

ÍNDICE DE TABELAS

	Página
Tabela 1 Dados dos ovinos envenenados experimentalmente por veneno de <i>Bothrops moojeni</i> e <i>Bothropoides neuwiedi</i> .	15
Tabela 2 Dados do delineamento experimental.	20
Tabela 3 Evolução e sinais clínicos apresentados por ovinos envenenados experimentalmente por <i>Bothrops moojeni</i> e <i>Bothropoides neuwiedi</i> .	28
Tabela 4 Achados macro e microscópicos dos ovinos envenenados experimentalmente por <i>Bothrops moojeni</i> e <i>Bothropoides neuwiedi</i> .	45

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	2
2.1	Aspectos gerais das serpentes.....	2
2.2	Os gêneros <i>Bothrops</i> e <i>Bothropoides</i>	2
2.3	Distribuição e habitat de serpentes <i>Bothrops moojeni</i> e <i>Bothropoides neuwiedi</i>	2
2.4	Ocorrência dos acidentes ofídicos.....	4
2.5	Características gerais do veneno botrópico (<i>Bothrops</i> e <i>Bothropoides</i>) e suas toxinas.....	6
2.6	Quadro clinicopatológico do envenenamento botrópico.....	7
2.6.1	Envenenamento natural.....	8
2.6.2	Envenenamento experimental.....	9
3	MATERIAL E MÉTODOS	15
3.1	Animais do experimento.....	15
3.2	Local do experimento.....	15
3.3	Procedimento experimental.....	15
3.4	Acompanhamento laboratorial.....	17
3.5	Macroscopia.....	18
3.6	Microscopia.....	18
4	RESULTADOS	19
4.1	Doses e evolução clínica.....	19
4.2	Aspectos clínicos.....	19
4.2.1	Quadro clínico geral.....	19
4.2.2	Patologia clínica.....	29
4.3	Achados de necropsia.....	34
4.4	Achados histopatológicos.....	43
5	DISCUSSÃO	57
6	CONCLUSÕES	63
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64
8	ANEXOS	72

1 INTRODUÇÃO

O envenenamento ofídico espontâneo, ou acidente ofídico, é descrito como causa de morte em animais domésticos (MELO et al., 2004; BICUDO, 1999). No entanto, dados concretos relativos ao gênero e espécie de serpente envolvida, à evolução do quadro clínico, e às alterações clinicopatológicas desenvolvidas, são escassos. Esses fatores favoreceram erros de diagnóstico, principalmente no que diz respeito a bovinos no Brasil. Apenas recentemente foram descritos estudos acerca dos aspectos pós-morte de casos naturais de envenenamento por serpentes em ovinos (MENDEZ; RIET-CORREA, 1995; TOKARNIA et al., 2008). Hoje se sabe que acidentes ofídicos fatais em bovinos são bem menos frequentes do que se acreditava. Já com relação a equinos, pequenos ruminantes e cães, os acidentes ofídicos fatais parecem ocorrer com frequência um pouco maior (MENDEZ; RIET-CORREA, 1995).

Para esclarecer os aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento por serpentes peçonhentas em animais de produção no Brasil, iniciou-se uma busca sobre o conhecimento detalhado desses aspectos. Primeiramente foram realizados estudos discutindo-se a importância de acidentes ofídicos como causa de mortes em bovinos no Brasil (TOKARNIA; PEIXOTO, 2006). Logo vieram estudos experimentais com duas importantes serpentes envolvidas em acidentes com bovinos, *Crotalus durissus terrificus* (*Caudisona durissa terrificus*) (GRAÇA et al., 2008) e *Bothrops alternatus* (*Rhinocerophis alternatus*) (CALDAS et al., 2008).

Esses trabalhos trouxeram riqueza de detalhes a respeito da evolução do quadro clínico, das alterações laboratoriais e dos achados de necropsia e alterações histopatológicas provocadas em bovinos. Também foi realizado estudo experimental semelhante e detalhado em ovinos, envolvendo outras duas espécies importantes de serpentes peçonhentas frequentemente encontradas no Brasil, *Bothropoides jararaca* e *Bothrops jararacussu* (ARAGÃO et al., 2010). No entanto, ainda são necessários outros estudos que contemplem as características clinicopatológicas e laboratoriais do envenenamento por serpentes em animais de produção no Brasil, visto que existem diversas outras espécies de serpentes envolvidas em acidentes com animais.

O objetivo desse estudo é determinar experimentalmente as alterações clinicopatológicas e laboratoriais do envenenamento em ovinos causado por outras duas importantes espécies de serpentes no Brasil, *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi*, utilizando o menor número possível de animais.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Aspectos Gerais das Serpentes

Recentemente foram realizadas alterações a respeito da classificação das serpentes. Até o ano de dois mil e oito, no Brasil, existiam 353 espécies de serpentes catalogadas (SBH, 2008). Hoje, existem 371 serpentes catalogadas, classificadas no Reino Animalia, Filo Chordata, Classe Reptilia, Ordem Squamata. A Família Viperidae, contém as principais serpentes envolvidas em acidentes com humanos e animais, e é atualmente constituída pelos gêneros *Bothriopsis*, *Bothrocophias*, *Bothropoides*, *Bothrops*, *Caudisona*, e *Rhinocerophis* (SBH, 2010).

2.2 Os Gêneros *Bothrops* e *Bothropoides*

As serpentes do gênero *Bothrops* e *Bothropoides* têm ampla distribuição geográfica, e são encontradas nas Américas e na Ásia. No Brasil, são as serpentes peçonhentas mais importantes devido ao seu alto envolvimento em acidentes com humanos e animais domésticos (BARRAVIERA, 1999).

Como características morfológicas gerais, as serpentes do gênero *Bothrops* e *Bothropoides* apresentam cabeça triangular, olhos pequenos, pupila em fenda, fosseta loreal e pequenas escamas na cabeça (BARRAVIERA, 1999). São classificadas como solenóglifas, ou seja, possuem dentes incisivos superiores com canais que comunicam a glândula produtora de secreção tóxica (peçonha) com o exterior (FRANCO, 2003; JIM; SAKATE, 1999). No momento da inoculação, ocorre a contração dos músculos que comprimem as glândulas e promovem a expulsão da peçonha (OLIVEIRA, 2004).

2.3 Distribuição e Habitat de Serpentes *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi*

No Brasil, as serpentes *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* possuem ampla distribuição geográfica (Figura 1). De modo geral, as serpentes do gênero *Bothrops* e *Bothropoides*, são terrícolas e ocorrem com maior frequência em áreas úmidas como banhados, beiras de rios e lagoas (BELLUOMINI, 1976). Segundo Campbell e Lamar (1989), a distribuição de *B. moojeni* engloba o cerrado e mata de araucária, enquanto *B. neuwiedi*, além do cerrado, ocupa também florestas de palmeiras, pantanal, caatinga, mata Atlântica e campos. Em ambos os casos, a distribuição relaciona-se mais aos diferentes biomas brasileiros que propriamente a um hábitat selecionado. Sazima (1992) considera ambas as espécies como ocupantes de habitats abertos, indicando, contudo, que talvez *B. moojeni* seja mais um habitante de floresta de galeria. Já Puerto (1992) considera *B. moojeni* como habitante de áreas secas.

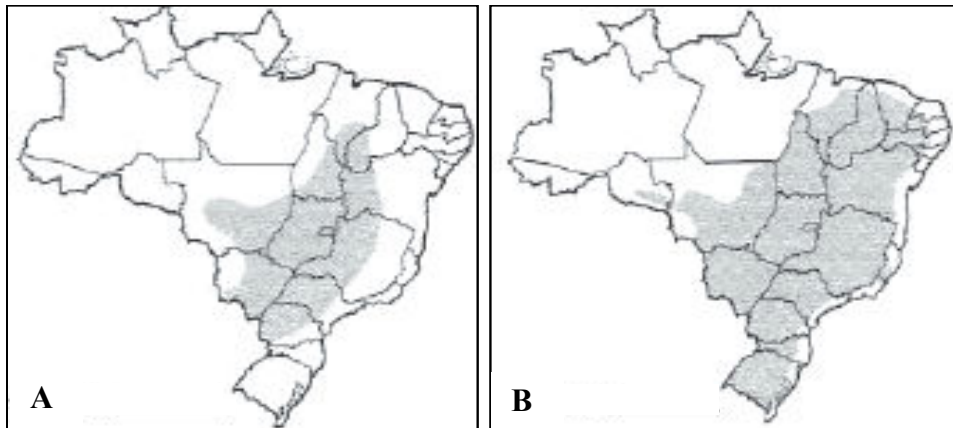


Figura 1. Distribuição das serpentes *Bothrops moojeni* (A) e *Bothropoides neuwiedi* (B) no Brasil (MELGAREJO, 1993).

Bothropoides neuwiedi possui hábitos terrestres e embora possa ser encontrada em atividade durante o dia, a atividade noturna parece prevalecer. Durante o dia geralmente é encontrada em abrigos (buracos, sob pedras ou paus) e, possivelmente, os habitantes entram em contato com a mesma durante o dia, em atividades relativas à limpeza de quintais, hortas ou terrenos baldios, locais propícios à existência de abrigos. *Bothrops moojeni* possui hábito terrestre e geralmente está em atividade durante o período noturno. Seus principais alimentos, quando adulta, são pequenos roedores e anfíbios, e quando filhote, alimenta-se principalmente de anfíbios e de pequenos lagartos. Provavelmente, pelos seus hábitos, seja mais sensível às alterações provocadas pelo processo de urbanização, notadamente no que se refere à canalização de corpos d'água, drenagens, etc., pois sempre é avistada nas proximidades de corpos d'água (CARVALHO; NOGUEIRA, 1998).

Baseados em registros de observações, Borges e Araujo (1998) descrevem que *B. moojeni* mostrou uma equitativa distribuição entre mata de galeria (46,14% dos registros) e habitats relacionados a esta (23,08%), e área antrópica em borda de mata (23,08%). Todos os registros de captura de *B. neuwiedi* limitaram-se a habitats abertos e secos. Considerando três tipos de dados (recuperação de dados, semicativeiro com a espécie isolada e semicativeiro com ambas as espécies no cercado), foi encontrada uma média de 96,21% de utilização de habitats abertos para *B. neuwiedi* e de 85,70% de habitats fechados para *B. moojeni* (BORGES; ARAUJO, 1998). Dentro dos habitats selecionados, *B. moojeni* e *B. neuwiedi* utilizaram o micro-habitat de forma diferenciada. Em *B. moojeni* predominaram observações nas quais o animal não estava diretamente encoberto por qualquer tipo de vegetação, de modo a dificultar ou impedir sua visualização. Já *B. neuwiedi* foi encontrada preferencialmente sob capim (44,83% das observações), apresentando secundariamente uma equitativa utilização de sítios nos quais se mostrava sob arbustos ou árvores (16,09% das observações) e sítios nos quais não se apresentava encoberto por qualquer tipo de vegetação que dificultasse sua visualização (17,24% das observações). Entretanto, para ambas as espécies, predominaram observações nas quais os animais não estavam diretamente expostos ao sol (162 em 165 encontros). *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi*, embora coexistam no mesmo bioma, utilizam-no de forma diferenciada. Enquanto *B. moojeni* utiliza predominantemente a mata, *B. neuwiedi* encontra-se amplamente restrita a formações abertas como cerrados e campos (BORGES; ARAUJO, 1998).

Dados do Núcleo Regional de Ofiologia de Goiânia apontam *B. moojeni*, seguida por *B. neuwiedi*, como as espécies mais abundantes do Distrito Federal e entorno. Essas duas

espécies coexistem nessa região (PINTO, 1990; PACHECO; ZORTÉA, 2008) e em diversos estados brasileiros (CAMPBELL; LAMAR, 1989; PINTO, 1990; HOGE, 1965; HOGE; ROMANO-HOGE, 1978, 1979).

Com relação ao comportamento dessas serpentes diante de um suposto agressor, essas permitem uma distância mínima de segurança, que quando ultrapassada, podem fazer uso de táticas de defesa para intimidação, como por exemplo, achatamento dorso-ventral do corpo ou apenas da região do pescoço seguida ou não da elevação da cabeça, triangulação da cabeça, achatamento lateral, retração da parte anterior do corpo fazendo “S”, podendo escancarar a boca, bufar ou desferir “falsos botes”. Se o agressor ignorar estas táticas e ultrapassar a distância mínima de segurança, então a serpente pode picar ou morder. Quando as serpentes mordem ou picam tornam-se mais expostas aos danos causados pela presa ou pelo predador, pois sua única arma de ataque são os dentes. Portanto, certamente a mordida ou a picada devem ser os últimos recursos utilizados para a defesa. Entretanto, algumas serpentes, mesmo quando capturadas, não procuram morder (CARVALHO; NOGUEIRA, 1998).

2.4 Ocorrência dos Acidentes Ofídicos

As serpentes dos gêneros *Bothrops* e *Bothropoides*, quando se sentem ameaçadas reagem de forma agressiva. Em geral, não fogem quando ameaçadas, ou seja, permanecem estáticas no ambiente, camufladas, e não emitem nenhum aviso sonoro para intimidar o inimigo, diferentemente das serpentes com “chocalho” ou “guizo”. Com isso, as serpentes dos gêneros *Bothrops* e *Bothropoides* são consideradas as mais agressivas, dentre as espécies brasileiras (CARVALHO; NOGUEIRA, 1998). A elevada frequência dos envenenamentos causados por essas serpentes, no homem, é atribuída àquele comportamento e à sua extensa distribuição geográfica (BORGES et al., 1999). Porém, as *B. neuwiedi* parecem mais irritadiças no que se refere a espécies de interesse médico e, quando ameaçadas, retraem a parte anterior do corpo e desferem vários “botes” seguidos (CARVALHO; NOGUEIRA, 1998).

Humanos

Em 2008 foram registrados 26.156 casos de ofidismo, correspondendo a uma incidência nacional de 13 casos por 100.000 hab. A região Norte é a de maior risco (52/100.000 hab.), seguida do Centro-Oeste (15/100.000 hab.), Nordeste (13/100.000 hab.), Sul (11/100.000 hab.) e Sudeste (8/100.000 hab.). As maiores incidências de casos ocorreram nos municípios da região Norte, no entanto, o maior número de óbitos foi registrado em municípios da região Nordeste (SVS/MS, 2009).

No estado da Paraíba, num período de estudo de 1995 a 2003, foram notificados 2.355 acidentes provocados por serpentes, dos quais, 1.098 por *Bothrops* e *Bothropoides* (46%). (ALBUQUERQUE et al., 2004). Segundo Lemos e colaboradores (2009), os acidentes ofídicos notificados pelo Centro de Assistência e Informação Toxicológica de Campina Grande (Ceatox-CG), envolvendo os gêneros *Bothrops* e *Bothropoides*, também foram maioria (70,7% dos acidentes ofídicos).

Entre os anos de 2006 e 2008, os gêneros *Bothrops* e *Bothropoides* foram responsáveis por 91,7% dos acidentes ofídicos notificados pelo Ceatox no estado da Paraíba (OLIVEIRA et al., 2010).

No estado de Minas Gerais, na cidade e região de Juiz de Fora, também houve predomínio de notificações, no período de 2004 a 2006, de acidentes provocados por *Bothrops* e *Bothropoides* (73,7%) (BASTOS et al., 2007). Lima e colaboradores (2009) também analisaram informações sobre os acidentes ofídicos em Minas Gerais, relativos ao período

compreendido entre janeiro de 2002 a dezembro de 2006, por meio de bancos de dados. As serpentes prevalentes foram do gênero *Bothrops* e *Bothropoides* (82,9%).

Com relação às serpentes da área urbana do Município de Cuiabá, Mato Grosso, no período de 1986 a 1993, verificou-se que cerca de 99% dos acidentes de importância médica foram atribuídos aos gêneros *Bothrops* e *Bothropoides* (*Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* seriam as principais causadoras), com ocorrência entre 6:00 e 18:00 horas. A maior parte dos acidentes registrados para a área urbana (73%) ocorreu nas residências ou adjacências (CARVALHO; NOGUEIRA, 1998).

Foram estudados prospectivamente 144 pacientes de acidentes ofídicos admitidos em hospital do Estado do Acre no período de janeiro a dezembro de 2002. Desses, 113 (78,5%) foram classificados como vítimas de envenenamento. Como era esperado, verificou-se que os gêneros *Bothrops* e *Bothropoides* foram responsáveis pela maioria dos acidentes envolvendo serpentes peçonhentas (MORENO et al., 2005). Em Goiás, dentre os 2.350 casos em que houve referência ao gênero da serpente, 78,6 % foram causados por *Bothrops* e *Bothropoides*, de acordo com fichas de investigação de acidentes por animais peçonhentos pertencentes ao sistema de notificação da Secretaria de Saúde do Estado de Goiás, no triênio 1998-2000 (PINHO et al., 2004).

Com relação ao estado do Amazonas, através de levantamento nas Unidades de Saúde de 34 municípios, um distrito e dois pelotões de fronteira, foram obtidos 1.576 prontuários de acidentes ofídicos. Porém, não são especificados quantos acidentes com *Bothrops* e *Bothropoides*, devido à falta de informações nos prontuários, ou informações dadas por pessoas não especializadas na identificação do gênero e espécie de serpente envolvida (BORGES et al., 1999). No estado de Tocantins, foi realizado um estudo de 30 pacientes no Hospital Municipal de Paraíso de Tocantins, entre 1998-2001, onde houve também predomínio de acidente ofídico pelo gênero *Bothrops* e *Bothropoides* (63,3 %) (GARCÍA; DIAZ, 2006).

As serpentes que ocasionaram o maior número de acidentes na região noroeste do estado de São Paulo foram dos gêneros *Bothrops*, *Bothropoides* e *Rhinocerophis*, com 65,7% dos casos registrados (n=315). Dentre esses gêneros que ocorrem na região, *Bothrops moojeni* (19,2%) é a espécie que apresenta maior distribuição na área dos acidentes, seguido por *Rhinocerophis alternatus* (12,7%) (ROJAS et al., 2007).

Sob a ótica da vigilância epidemiológica dos acidentes por animais peçonhentos, quatro sistemas nacionais de informação, o SINAN (Sistema de Informações de Agravos de Notificação), o SINITOX (Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas), o SIH-SUS (Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde) e o SIM (Sistema de Informações sobre Mortalidade) foram analisados. Concluiu-se que esses sistemas possuem características próprias, foram criados para atender demandas diferentes e apesar de produzirem um grande volume de dados, não conseguem, ainda que analisados em conjunto, dar conta da dimensão real desses acidentes (BOCHNER; STRUCHINER, 2002).

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. Os gêneros *Bothrops*, *Bothropoides*, e *Rhinocerophis* são responsáveis pela maior parte dos acidentes. 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.

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 equinos foram os mais acometidos, seguido pelos cães e bovinos. Nos acidentes em cães, as serpentes do gênero *Bothrops* e *Bothropoides* foram as maiores causadoras dos acidentes. Não há detalhamentos sobre os casos. (MELO 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* e *Bothropoides*, 11 a *Caudisona durissa* (cascavel) e 10 não foram identificados. Desses acidentes, 103 ocorreram em caninos, 22 em equinos, 17 em bovinos, quatro em caprinos, dois em gatos e um em suíno. Não foram fornecidos dados sobre letalidade em cada espécie animal (BICUDO, 1999). São citados também dados referentes ao período de 1973 a 1991, onde foram relatadas 358 mortes de bovinos por acidente ofídico, em cinco municípios do estado de São Paulo (BICUDO, 1999).

2.5 Características gerais do veneno botrópico (*Bothrops* e *Bothropoides*) e suas toxinas

Os venenos das serpentes, ainda 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 et al., 1999; MELO et al., 2004), condições de saúde dos ofídios e predação recente (CHRISTENSEN, 1968). Um estudo demonstrou que dois exemplares de *Bothropoides 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).

Descrevem-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 de fibrinogênio e induz 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 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 *Bothrops* e *Bothropoides* estão os maiores níveis de enzimas proteolíticas, quando comparados aos venenos de outras serpentes. A incoagulabilidade sanguínea é um achado comum que 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 formação de trombina intravascular e consequente consumo de fibrinogênio. As plaquetas sofrem decréscimo pelo consumo do fibrinogênio (MELO et al., 2004).

Barbosa (2007) avaliou a capacidade de alguns venenos em coagular (atividade *thrombin-like*) e degradar o fibrinogênio bovino *in vitro* (atividade fibrinogenolítica). As maiores atividades foram observadas nos venenos das espécies *Bothrops atrox* e *Bothrops leucurus*, seguidas pelas espécies *Bothropoides jararaca*, *Bothropoides neuwiedi* e *Bothrops moojeni*. Os venenos de *Rhinocerophis alternatus*, *Bothrops jararacussu* e *Caudisona durissa* demonstraram menor atividade.

Nas espécies *Rhinocerophis 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 de *Bothropoides jararaca* e *Rhinocerophis alternatus* possuem atividade predominantemente hemorrágica, quando comparados com os de *Bothrops jararacussu* e *B. moojeni*. A ação proteolítica é mais concentrada nos venenos de *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 de *B. neuwiedi* e *B. pradoi*, e a atividade miotóxica é mais alta no veneno de *B. jararacussu*, *B. moojeni*, *B. neuwiedi* e *B. pradoi* (FERREIRA et al., 1992).

As espécies mais sensíveis ao veneno botrópico são, em ordem decrescente, equinos, ovinos, bovinos, caprinos, caninos, suínos, camundongos, felinos e hamsters (ARAÚJO; BELLUOMINI, 1960, 1962).

2.6 Quadro clinicopatológico do envenenamento botrópico

A gravidade do quadro clínico está diretamente ligada à quantidade e concentração de veneno inoculado, à espécie da serpente, à idade, e peso do animal acometido (FONTEQUE et al., 2001; GRUNET; GRUNET, 1969). Na maioria dos acidentes, as serpentes não inoculam a totalidade do veneno presente em suas glândulas (MELO et al., 2004). A ocorrência das chamadas picadas-secas (botes sem a inoculação de veneno) estaria 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). No caso de picadas-secas os únicos sinais observados são a dor e a irritação local (SILVEIRA; NISHIOKA, 1995).

Ao contrário do que ocorre em acidentes com as cascavéis sul americanas e as corais, as principais alterações encontradas em animais envenenados por serpentes do gênero *Bothrops* e *Bothropoides* são locais (BRAZIL, 1901a; PAI; SANTO NETO, 1999). Essas alterações caracterizam-se por tumefação, edema seroso ou hemorrágico, e aumento notável de temperatura na região inoculada. Nas inoculações por via intramuscular os primeiros sinais aparecem mais rapidamente quando comparados com as inoculações subcutâneas (BRAZIL, 1901a). Também são descritas reações como inflamação, necrose, edema e equimose, nos tecidos onde ocorre a picada, por ação de fosfolipases e metaloproteínases. Também é observado dano na parede de pequenos vasos (OLIVEIRA et al., 2003).

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

Apesar de haver baixa mortalidade nos acidentes ofídicos em bovinos, as sequelas como necrose local, hemorragias e choque hipovolêmico, são um importante fator limitante quanto à condição física do animal. A morte ocorre por colapso circulatório (hipovolemia e choque) e insuficiência renal (FONTEQUE et al., 2001).

O veneno ocasiona, em poucos minutos, hemorragia e edema local, seguidos de necrose de coagulação da musculatura e dos vasos sanguíneos próximos ao local da picada, 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. Aminoácidos biogênicos pré-formados do tipo histamina, pequenos peptídeos ou proteínas como a fosfolipase A₂, esterases, proteases, enzimas liberadoras de cininas 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 em animais por serpentes dos gêneros *Bothrops* e *Bothropoides* são amplamente descritos na literatura, porém, sem o fornecimento de detalhes, sejam dos históricos ou dos quadros clinicopatológicos. Existem apenas alguns trabalhos recentes que trazem riqueza de detalhes de todo o quadro clinicopatológico e laboratorial, obtidos experimentalmente em bovinos por *Caudisona durissa* (GRAÇA et al., 2008), por *Rhinocerophis alternatus* (CALDAS et al., 2008) e em ovinos por *Bothropoides jararaca* e *Bothrops jararacussu* (ARAGÃO et al., 2010).

2.6.1 Envenenamento natural

Humanos

Em um estudo realizado no Hospital Vital Brazil – Instituto Butantan, dos 69 pacientes picados por serpentes do gênero *Bothrops* e *Bothropoides*, 42 apresentavam sangue não coagulável e baixo fibrinogênio plasmático (SANO-MARTINS; SANTORO, 2003).

De modo geral, acidentes botrópicos causam alterações locais, como extravasamento de plasma e sangue, inflamação e lesão nos tecidos no local da inoculação, devido à ação tóxica em músculos, pele e vasos. Como resultados observam-se dor, inflamação, edema, sangramento e necrose de 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, sequelas, como necrose e amputação de membros ou dedos (WHO, 2007).

Ovinos

Em ovinos, as picadas são mais frequentes 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 *Bothropoides neuwiedi*, foram observados aumento de volume severo no local e tecidos adjacentes à picada. Onze ovinos, cordeiros e animais mais jovens, morreram em 24 a 48 horas. Alguns animais que sobreviveram apresentaram necrose e desprendimento de pele (MENDEZ; RIET-CORREA, 1995).

Quatro casos naturais de acidente com *Bothropoides 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 uma pequena lesão puntiforme no lado esquerdo da cabeça. Esse ovino foi submetido à eutanásia. Feita tricotomia da cabeça, observou-se coloração avermelhada da pele em toda a área tumefeita (TOKARNIA et al., 2008).

À necropsia observou-se acúmulo de sangue coagulado, com espessura de até um centímetro sob a pele, que se estendia à parte superior da região peri-traqueal/peri-esofágica, e adicionalmente, equimoses no endocárdio esquerdo. 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 por líquido (plasma) entre as fibras que, em parte, tinham aspecto hialinizado. Nos linfonodos regionais observou-se 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 (TOKARNIA et al., 2008).

Em outros dois casos, os animais apresentaram aumento de volume da face, que se estendia até o pescoço e região torácica, lesões na pele sugestivas de acidente ofídico, secreção serosanguinolenta na narina e severa dispnéia. Em um dos animais, após a coleta de sangue, houve formação de hematoma no local da punção. No hemograma havia diminuição

acentuada do hematócrito, da hemoglobina e do volume globular médio. Ambos morreram em poucas horas (AIRES et al., 2008).

À necropsia foram encontrados 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 espongióse, extensas áreas de hemorragia na derme e músculos adjacentes, e no miocárdio, hemorragias multifocais e leve edema intersticial (AIRES et al., 2008).

Bovinos

Em casos de picada por serpentes em bovinos, descreve-se, no local da picada extenso aumento de volume e dor à palpação. Quando a picada ocorre na cabeça, há tumefação que se estende da maxila até o pescoço. Quando a picada é nos membros, há intensa claudicação. Alguns animais apresentam intensa dispnéia, prostração, gemidos, inapetência e quase que redução total na produção leiteira, aumento das frequências cardíaca e respiratória, vasos esclerais ingurgitados. Não observa-se alteração da temperatura corporal. Nos casos mais severos, também são descritas hemorragias oronasais, fezes mucossanguinolentas e mucosas anêmicas (GRUNET; GRUNET, 1969).

Os mesmos autores citam que a tumefação aumenta até o terceiro dia após o acidente e depois, começa a regredir. No local pode haver alterações necróticas. À necropsia são 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, aumento súbito de volume no local ou próximo ao local da picada com presença de dor e aumento dos linfonodos regionais. Em apenas dois animais foi observada necrose no local da picada, e no único que morreu, verificou-se incoagulabilidade sanguínea e hemorragias em diversos órgãos (MENEZES, 1995, 1996).

Equinos

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 estendia até o peito, membros anteriores e porção anterior do abdome, urina sanguinolenta, fezes com sangue e hemorragia no local da picada. À 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. À microscopia havia necrose da musculatura e nos rins necrose tubular aguda, além de congestão e hemorragias (RAPOSO et al., 2000, 2001).

2.6.2 Envenenamento experimental

Ovinos

Seis ovinos foram inoculados, cada animal com um tipo diferente de veneno botrópico (*Bothropoides jararaca*, *Bothrops jararacussu*, *Rhinocerophis alternatus*, *Rhinocerophis cotiara*, *Bothropoides neuwiedi* e *Bothrops atrox*), na dose de 1,0 mg/kg por via intramuscular. Todos os animais apresentaram grande aumento de volume do membro inoculado e morreram entre 3,3 horas e nove dias. O ovino que foi inoculado com o veneno de *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 sinal. Foi encontrado morto nove dias depois, provavelmente por complicações secundárias, como infecção secundária ou hemorragias tissulares. Não há descrição de necropsia (ARAÚJO; BELLUOMINI, 1960, 1962).

Em experimentos com *Bothropoides jararaca* e *Bothrops jararacussu* realizados por Aragão et al. (2010) foram utilizados quatro ovinos, os venenos foram inoculados via subcutânea. Ovino 5751 (*B. jararaca*, dose 1,0mg/kg), Ovino 5752 (*B. jararacussu*, dose 1,6mg/kg), com a inoculação por via subcutânea na face esquerda, região do músculo masseter, Ovino 5753 (*B. jararaca*, dose 0,5mg/kg) e Ovino 5754 (*B. jararacussu*, dose 0,8mg/kg). Três ovinos morreram e um recuperou-se (dose 0,5mg/kg - *B. jararaca*). Os sinais clínicos tiveram início entre 7 minutos e 1 hora. O período de evolução variou de 7 horas 9 minutos a 21 horas 59 minutos. O quadro clínico, independentemente das doses, caracterizou-se por aumento de volume no local da inoculação, tempo de sangramento e de preenchimento capilar aumentados, taquicardia, dispnéia, mucosas hipocoradas e apatia. Os exames laboratoriais revelaram 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 no local da inoculação e tecidos adjacentes eram extensas hemorragias no animal que recebeu o veneno de *B. jararaca* e edema e acentuado edema pulmonar agudo para os dois animais envenenados por *B. jararacussu*. Além de hemorragia e edema a principal alteração histopatológica verificada foi necrose das fibras musculares e de vasos, no local de inoculação e adjacências. A necrose tubular renal foi atribuída ao quadro de choque. Nos ovinos deste estudo, o aumento de volume observado no local de inoculação e adjacências era constituído predominantemente por sangue (*B. jararaca*) e por edema (*B. jararacussu*).

Caprinos

Experimentos foram realizados com seis caprinos que foram inoculados com diferentes tipos de venenos botrópicos, na dose de 1,0 mg/kg, via intramuscular. Os animais inoculados com os venenos de *Rhinocerothis cotiara*, *Bothropoides neuwiedi* e *Bothrops atrox* sobreviveram, mas todos os seis venenos ocasionaram grande aumento de volume local. Não há descrição de necropsia (ARAÚJO; BELLUOMINI, 1960, 1962).

Bovinos

Os bovinos são muito sensíveis aos venenos de *Caudisona durissa*, *Rhinocerothis cotiara* e *Rhinocerothis alternatus* e pouco sensíveis aos de *Bothrops jararacussu*, *Bothropoides jararaca*, *Bothropoides neuwiedi*, *Bothrops moojeni* e *Bothrops 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, 1962).

Seis novilhas foram inoculadas, cada uma com um veneno botrópico (*Bothropoides jararaca*, *Bothrops jararacussu*, *Rhinocerothis alternatus*, *Rhinocerothis cotiara*, *Bothropoides neuwiedi* e *Bothrops atrox*), nas doses de 1,0 mg/kg por via intramuscular. Todas apresentaram aumento de volume no membro inoculado, e apenas a que recebeu veneno de *B. atrox* sobreviveu. Houve necrose subcutânea após seis dias, nos animais que receberam veneno de *B. jararacussu*, *B. neuwiedi* e *B. atrox*. Não há descrição de necropsias (ARAÚJO; BELLUOMINI, 1960, 1962).

Araújo e colaboradores (1963), em experimentos com bovinos, concluíram que as doses não letais foram de 0,5 mg/kg (IM e SC) para *B. jararaca* 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 serpentes foram descritos que os edemas mais intensos são da *B. jararacussu*, *B. alternatus* (*Rhinocerothis 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 podem levar o animal à 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 de *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 morreu, um deles foi submetido à eutanásia. À 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 de *B. alternatus* (*Rhinocerothis alternatus*) (0,15 mg/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 morreram. Não há descrição dos achados de necropsia (OLIVEIRA 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 neutrofilicos no epicárdio, associados à hemorragia intensa e fibrina. No miocárdio observaram-se, congestão, hemorragia e infiltrado neutrofílico perivascular (OLIVEIRA et al., 2004b).

Em experimentos realizados por Caldas et al. (2008), em todos os sete animais inoculados com o veneno da *B. alternatus* (*Rhinocerothis 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 morreram, 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 apresentou aumento dos níveis de glicose, uréia, creatinaquinase e desidrogenase láctica.

Os principais achados de necropsia foram extensos hematomas. Nos animais que receberam o veneno por via SC, as hemorragias 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. Independentemente 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 (CALDAS et al., 2008).

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 acentuada necrose muscular nas proximidades do local da inoculação do veneno, 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 flocular. 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, havia corpúsculos de choque nos sinusóides hepáticos de três animais (CALDAS et al., 2008).

Equinos

Um grupo de seis equinos foi experimentalmente inoculado com diferentes tipos de veneno botrópico, por via intramuscular, nas doses de 1,0 mg/kg. Os animais morreram entre uma e 32 horas. Todos apresentaram leve edema no local de inoculação, possivelmente pela rápida evolução até a morte. Não há descrição de necropsias (ARAÚJO; BELLUOMINI, 1960, 1962).

Suínos

De seis suínos inoculados com seis diferentes venenos (*Bothropoides jararaca*, *Bothrops jararacussu*, *Rhinocerophis alternatus*, *Bothrops cotiara*, *Bothropoides neuwiedi* e *Bothrops atrox*, 1,0 mg/kg, via IM) todos apresentaram edema no local da inoculação, mas não foram observadas áreas de necrose. Nenhum animal morreu (ARAÚJO; BELLUOMINI, 1960, 1962).

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 et al., 2001).

Em trabalhos experimentais com cães, descreve-se que o veneno de *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 a inoculação há aumento da temperatura local, posteriormente esta baixa gradativamente até ficar fria. Hemorragias internas, principalmente gastrintestinais, são quase constantes. À necropsia foi encontrada marcada congestão em todos os órgãos, além de hemorragias em cavidades, no estômago, intestinos e bexiga. Havia também petéquias nas serosas de diversos órgãos. O sangue tornou-se escuro e incoagulável, porém não houve alterações morfológicas das hemácias (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 de *Bothrops jararacussu* e *Bothropoides*

neuwiedi. As mortes ocorreram entre 20 horas e quatro dias para os grupos da *B. jararaca* (2/2 animais), *B. jararacussu* (1/2), *B. alternatus* (*Rhinocerophis alternatus*) (1/2), *B. cotiara* (1/2) e *B. atrox* (1/2) (ARAÚJO; BELLUOMINI, 1960, 1962).

Os mesmos autores utilizaram os seis diferentes venenos em seis felinos. Os que receberam veneno de *B. jararaca*, *B. jararacussu* e *B. alternatus* (*Rhinocerophis alternatus*) apresentaram leve edema no local, mas não houve formação de necrose. Todos os animais sobreviveram, 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 de *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 (FONTEQUE et al., 2001).

Edema e necrose são descritos como as principais alterações locais de cães inoculados com o veneno de *B. alternatus* (*Rhinocerophis 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 et al., 2003).

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 leucocitose neutrofílica com desvio à esquerda do tipo regenerativo (SILVA JÚNIOR et al., 2004).

Animais de laboratório

É descrita a presença frequente de trombos hialinos nos capilares do pulmão em ratos e coelhos experimentalmente inoculados com o veneno de *B. jararaca* (AMORIM et al., 1951).

Em experimentos com grupos de cinco cobaios para cada veneno botrópico testado (*B. jararaca*, *B. jararacussu*, *B. alternatus* (*Rhinocerophis 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 de *B. jararaca*, *B. neuwiedi* e *B. jararacussu* apresentaram necrose, entre 24 horas e cinco dias após a inoculação. Nenhum dos animais inoculados morreu. Nos experimentos realizados com seis grupos com dois coelhos cada, todos os animais apresentaram edema local. Apenas um animal do grupo da *B. jararaca* morreu após seis dias e o outro apresentou necrose subcutânea (ARAÚJO; BELLUOMINI, 1960, 1962).

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 de *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; MARIANO, 2000).

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

O veneno de *Bothrops alternatus* (*Rhinocerophis alternatus*) ocasionou, em camundongos, acentuada hemorragia local, necrose muscular, e necrose hialina da túnica média das 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 da miotoxina encontrada no veneno de *B. jararacussu* em camundongos, 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. À microscopia, os animais que receberam o veneno de *B. jararacussu* apresentaram edema subcutâneo, necrose fibrinóide de vasos sanguíneos e pequenas áreas de necrose muscular. Já os animais que receberam veneno de *B. jararaca* apresentaram edema subcutâneo, infiltrado inflamatório com áreas de micro-hemorragia e significativa dilatação de vasos linfáticos e necrose de vasos sanguíneos. Foi observada necrose muscular (tipo miolítico e de coagulação) e intensa hemorragia nos animais que receberam veneno de *B. alternatus* (*Rhinocerothis alternatus*) (PÉREZ et al., 1998).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Animais do experimento

Foram utilizados quatro ovinos sem raça definida, adultos, dois machos com aproximadamente quatro anos e duas fêmeas com três anos. Todos os ovinos foram avaliados e encontravam-se sadios e em bom estado corporal, com pesos que variaram entre 29 e 45 kg. Dados mais detalhados dos ovinos, o peso, a dose e o tipo de veneno inoculado em cada ovino podem ser observados na Tabela 1.

Tabela 1. Dados dos ovinos envenenados experimentalmente por veneno de *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi*

Ovino	Sexo	Idade (ano)	Veneno	Peso (kg)	Dose (mg/kg)
1	Macho	4	<i>B. moojeni</i>	45	0,41
2	Macho	4	<i>B. neuwiedi</i>	39	1,0
3	Fêmea	3	<i>B. moojeni</i>	29	0,82
4	Fêmea	3	<i>B. neuwiedi</i>	32,5	1,0

3.2 Local do experimento

O experimento foi realizado no biotério do Setor de Anatomia Patológica, Projeto Sanidade Animal, Embrapa/UFRRJ, Seropédica, RJ. Os animais foram mantidos em baias individuais de alvenaria de 3,0 x 4,0 m. O processamento do material coletado nas necropsias e a confecção de lâminas para exame histopatológico também foram realizados no mesmo setor.

3.3 Procedimento experimental

Inicialmente os ovinos foram tratados contra endoparasitas e ectoparasitas e mantidos em baias cobertas para adaptação ao ambiente. A dieta consistia de capim elefante (*Pennisetum purpureum*) picado e inteiro, ração peletizada comercial e água à vontade.

Os venenos liofilizados de *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* foram oriundos do plantel do Biotério da Universidade Católica Dom Bosco (UCDB) de Campo Grande, Mato Grosso do Sul. Os venenos foram colhidos de serpentes fêmeas por extração manual e foram liofilizados. No momento da utilização foram pesados em balança eletrônica de precisão e reidratados em 1 mL de soro fisiológico.

Após trinta dias de adaptação foi realizada a primeira etapa do experimento com a inoculação do veneno de *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* nos Ovinos 1 e 2, com doses de 0,41 mg/kg e 1,0 mg/kg, respectivamente. A dose utilizada do veneno de *B. moojeni* foi estabelecida tendo como base as doses letais para bovinos (ARAÚJO et al., 1963), uma vez que não há informações acerca da dose letal específica para ovinos. A dose do veneno de *B. neuwiedi* foi a mesma utilizada em bovinos (ARAÚJO et al., 1963), e em um ovino (ARAÚJO; BELLUOMINI, 1960, 1962). A inoculação do veneno foi feita por via subcutânea na face direita sobre o músculo masseter (Figura 2) após tricotomia e limpeza da região. Essa primeira etapa do experimento serviu de parâmetro para o envenenamento dos

outros dois ovinos (3 e 4), com o objetivo de utilizar o menor número possível de animais na experimentação.

Os Ovinos 3 e 4 foram submetidos aos mesmos procedimentos dos Ovinos 1 e 2, porém, a dose do veneno de *Bothrops moojeni* utilizada foi de 0,82 mg/kg, o dobro da inoculada no Ovino 1, pois a dose inicial (0,41 mg/kg) não foi letal.

Os ovinos foram mantidos em observação constante durante todo o experimento. O exame clínico detalhado foi realizado a cada 2 horas. O procedimento consistiu de mensuração dos parâmetros fisiológicos, incluindo frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura retal, movimentos ruminais, tempo de perfusão capilar e tempo de sangramento, de acordo com ficha de acompanhamento clínico (Figura 3).

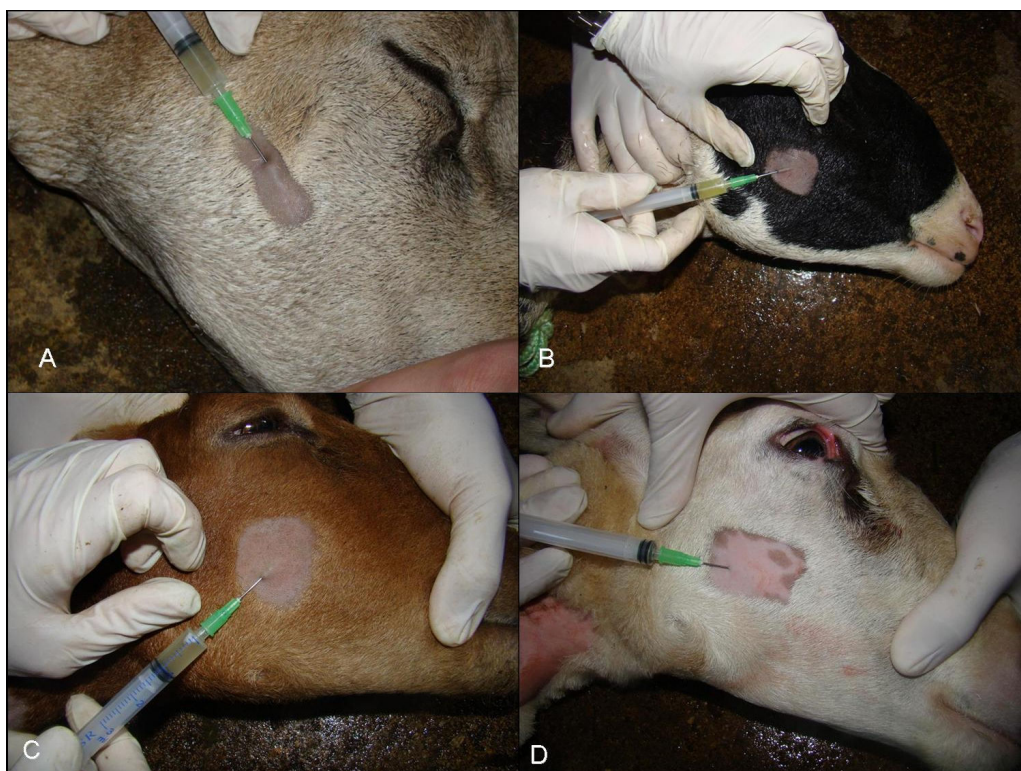


Figura 2. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* (A e C) e *Bothropoides neuwiedi* (B e D). Momento da inoculação nos quatro ovinos. A. Ovino 1; B. Ovino 2; C. Ovino 3; D. Ovino 4.

Animal n°=		Nome:		Peso:		Dose:		Dosagem:	
Experimento Botrópico – Tabela de Avaliação Clínica									
Hora	Tempo	T°	F.C.	F.R.	Mov. Rum/m	T.P.C.	Tempo Sangramento	Observação	

Figura 3. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ficha para acompanhamento clínico.

3.4 Acompanhamento laboratorial

Amostras de sangue foram coletadas em frascos com ácido etilenodiaminotetra-acético (EDTA) a 10% para análise de hemograma e em frascos sem EDTA para análise bioquímica. Adicionalmente foram coletadas amostras de sangue em frascos contendo citrato de sódio para avaliação do coagulograma. Todas as amostras foram coletadas em três momentos; uma amostra foi coletada poucos instantes antes da inoculação do veneno, que denominamos tempo zero (T0) e mais duas durante a evolução do quadro clínico, T19 e T29 (Ovino 1), T22 e T29 (Ovino 2), T22 e T26 (Ovino 3) e T22 e T30 (Ovino 4). Logo após a coleta as amostras foram devidamente identificadas, acondicionadas sob refrigeração a 4°C e em seguida enviadas ao laboratório de patologia clínica no Centro Clínico de Apoio ao Diagnóstico Veterinário, Campo Grande/RJ, para avaliação. O material foi avaliado conforme o que segue:

Hemograma

- Eritrograma**
- Eritrócitos ($\times 10^6/\mu\text{L}$)
- Hemoglobina (g/dL)
- Hematócrito (%)
- VGM (fL)
- CHGM (%)
- Plaquetometria (μL)**
- Proteína plasmática (g/dL)**

- Leucograma**
- Leucócitos totais (μL)
- Basófilos
- Eosinófilos

Mielócitos
Metamielócitos
Neutrófilos bastonetes
Neutrófilos segmentados
Linfócitos
Monócitos
Hematoscopia

Bioquímica sérica

Tempo de protrombina (seg)
Tempo de tromboplastina parcial ativada (seg)
Fibrinogênio (mg/dL)
Uréia (mg/dL)
Creatinaquinase (CK) (UI/L)

3.5 Macroscopia

As necropsias foram realizadas imediatamente após a morte espontânea dos ovinos. Foram colhidos fragmentos de diversos órgãos, incluindo pele com subcutâneo e musculatura (região da inoculação), músculo masseter, e músculo esquelético em diversas áreas de regiões distantes ao local da inoculação do veneno; intestinos, linfonodos submandibulares e mesentéricos, rúmen, retículo, omaso, abomaso, pâncreas, adrenais, rins, bexiga, órgão reprodutor, tireoide, pulmões, coração, globo ocular, e encéfalo.

As amostras foram imediatamente embebidas em formol 10%, com exceção dos fragmentos de músculo, que permaneceram previamente expostos ao ambiente por aproximadamente 3 horas.

3.6 Microscopia

Os fragmentos dos tecidos foram processados rotineiramente para histopatologia. Após fixação em formalina a 10% foram desidratados em álcool absoluto e tratados com xilol, em seguida os fragmentos foram embebidos e incluídos em parafina, cortados em 3-5µm e corados pela hematoxilina e eosina (HE).

4 RESULTADOS

4.1 Doses e Evolução Clínica

A dose potencialmente letal do veneno de *Bothrops moojeni* para bovinos (0,41 mg/kg) não foi suficiente para provocar a morte do Ovino 1. O dobro dessa dose (0,82 mg/kg) foi letal para o Ovino 3. Os Ovinos 2 e 4 receberam a dose potencialmente letal de *Bothropoides neuwiedi* (1,0 mg/kg) e o quadro foi fatal para ambos os ovinos.

Os dados do delineamento experimental, início dos sinais clínicos e desfecho estão dispostos na Tabela 2.

4.2 Aspectos Clínicos

4.2.1 Quadro clínico

Tanto os ovinos que receberam o veneno de *Bothrops moojeni* (Ovinos 1 e 3) quanto os ovinos que receberam o veneno de *Bothropoides neuwiedi* (Ovinos 2 e 4) apresentaram quadro clínico semelhante, com início dos sinais clínicos até os primeiros trinta minutos após a inoculação do veneno. Entre 11 e 30 minutos todos os animais apresentaram apatia, pelos arrepiados e discretos tremores musculares nos membros posteriores.

Os Ovinos 1-4 apresentaram aumento de volume no local da inoculação do veneno (subcutâneo da face direita), que em seguida foi evidente na região submandibular, bilateralmente na face, nos lábios, região ventral do pescoço, e por último na região peitoral (Figuras 4-8). Observou-se ainda leve aumento de volume na região proximal nos membros anteriores. Além disso, todos apresentaram apatia, sonolência (Figura 9), inapetência, inquietude, contrações abdominais, mucosas pálidas e aumento da frequência cardíaca. Cerca de cinco horas após a inoculação do veneno o Ovino 1 defecou fezes normais e sangue não digerido (Figura 10). O mesmo ocorreu com os Ovinos 2, 3 e 4, 7h, 6h e 6h após a inoculação, respectivamente. Observou-se sangue na gengiva (gengivorragia) do Ovino 1, 15h após a inoculação (Figura 11), leve secreção sanguinolenta na cavidade nasal do Ovino 2, 27h após a inoculação (Figura 12).

Tabela 2. Dados do delineamento experimental

Veneno	Ovino (n°)	Sexo	Peso (kg)	Dose (mg/kg)	Dosagem (mg)	Inoculação Data/hora	Início dos sinais clínicos (hora)	Desfecho Data/hora
<i>Bothrops moojeni</i>	1	Macho	45	0,41	18,45	15/07/2009 10:20	10:35	Recuperação ^a
<i>Bothropoides neuwiedi</i>	2	Macho	39	1,0	39	15/07/2009 10:28	10:45	Morte 18/07/2009 2:30
<i>Bothrops moojeni</i>	3	Fêmea	29	0,82	23,78	22/07/2009 9:29	9:40	Morte 23/07/2009 11:51
<i>Bothropoides neuwiedi</i>	4	Fêmea	32,5	1,0	32,5	22/07/2009 9:25	9:54	Morte 23/07/2009 23:11

^a Apresentou melhora dos sinais clínicos cinco dias após a inoculação do veneno.

Após cinco dias de evolução, o Ovino 1 apresentou regressão dos sinais clínicos e recuperação significativa do quadro geral. Este ovino foi observado por quatro meses sem apresentar nenhum sinal clínico do envenenamento. O Ovino 2, após quatro dias de evolução clínica, e os Ovinos 3 e 4, após 2 dias, apresentaram dificuldade para se levantar e sustentar a cabeça, e quedas que logo evoluíam para decúbito esternal e lateral e morte.

A variação dos dados relativos à frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), e temperatura (T°C) estão dispostos nas Figuras 13, 14 e 15. Os dados referentes à evolução e principais sinais clínicos estão dispostos na Tabela 3.



Figura 4. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 1. Envenenamento experimental por *B. moojeni*. Moderado aumento de volume na região submandibular; 1º dia; 1 hora após a inoculação.



Figura 5. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 2. Envenenamento experimental por *B. neuwiedi*. Moderado aumento de volume na região submandibular, 1º dia; 1 hora após a inoculação.

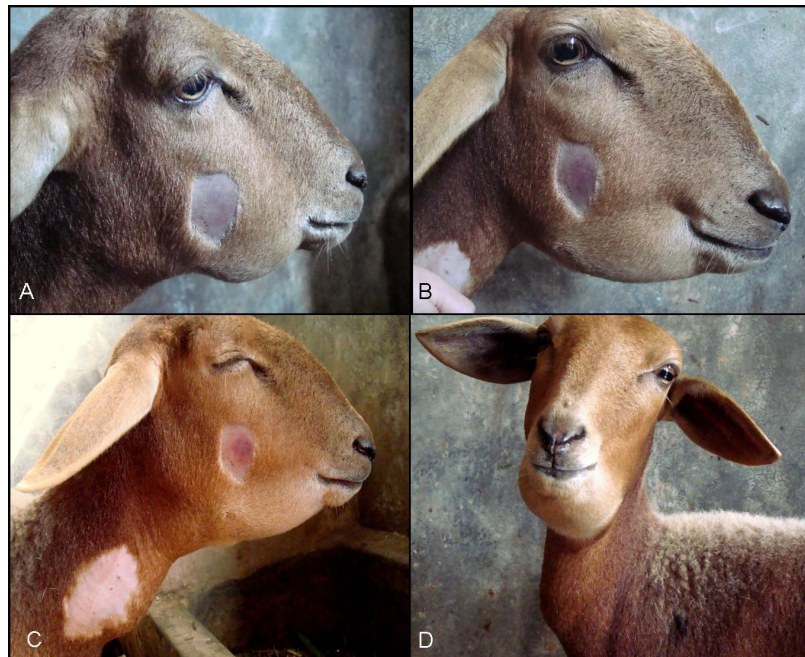


Figura 6. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 3. Envenenamento experimental por *B. moojeni*. Evolução; 1º dia; evidenciação da tumefação submandibular. A, 25 minutos após a inoculação; B, 1 hora após a inoculação; C, 2 horas após a inoculação; D, 2h 30min após a inoculação; C e D tumefação ventral do pescoço.



Figura 7. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 4. Evolução, 1º dia; A, aumento de volume submandibular, 1 hora após a inoculação; B, aumento de volume submandibular e do terço superior do pescoço, 2 horas após a inoculação. Em C, D, e E, note a evolução do volume da região peitoral.



Figura 8. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 2. Acentuado aumento de volume na face, lábios, pescoço e peito; 1º dia; 3-4 horas após a inoculação.



Figura 9. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 4. Alimento fresco disponível; animal apático e sonolento; note o aumento de volume da região peitoral, 5 horas após a inoculação.



Figura 10. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 1. Sangue na região anal; 1º dia; 5 horas após a inoculação. No detalhe, sangue recobrindo as fezes.



Figura 11. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 1. Sangramento na gengiva (gengivorrhagia); evidenciação da tumefação submandibular; 2º dia; 15 horas após a inoculação.



Figura 12. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 2. Narina, leve secreção sanguinolenta; 2º dia; 27 horas após a inoculação.

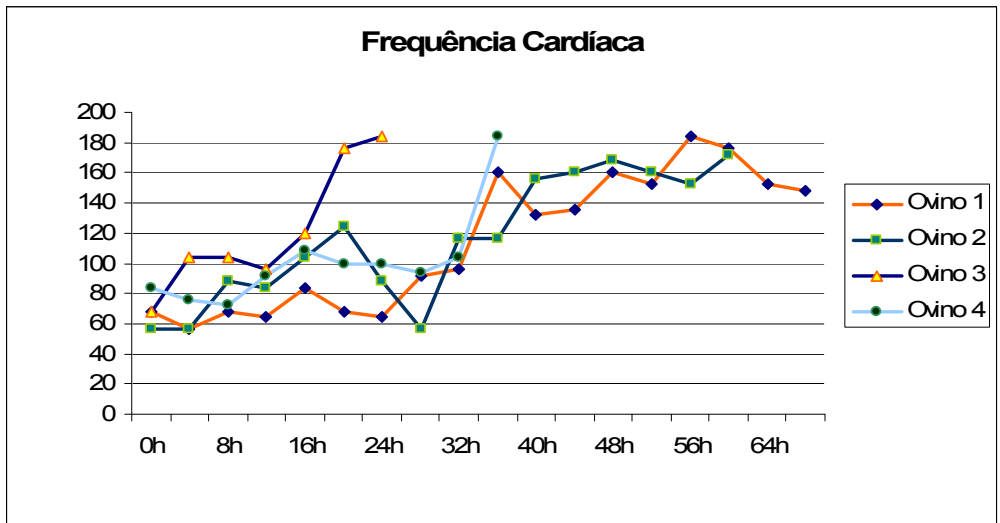


Figura 13. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Variação da frequência cardíaca do tempo zero até 66 horas após a inoculação.

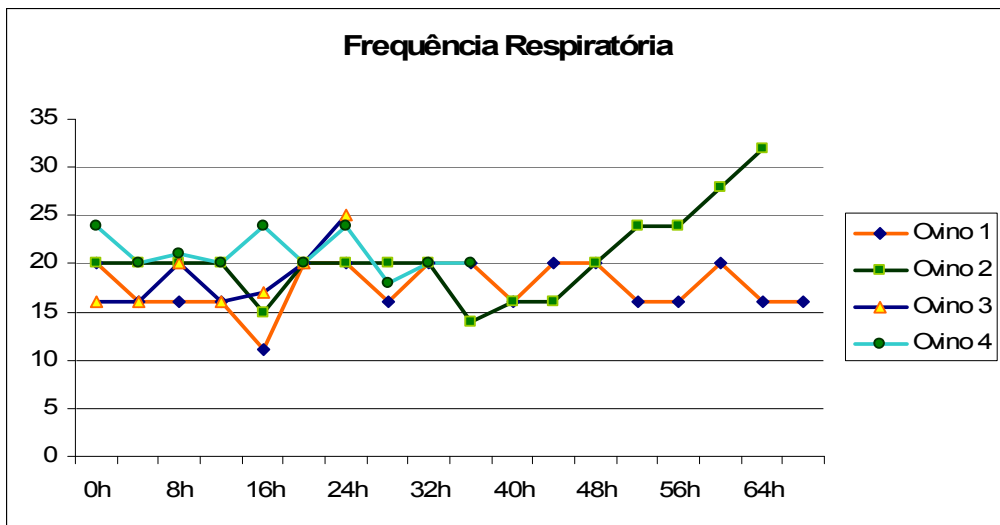


Figura 14. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Variação da frequência respiratória do tempo zero até 66 horas após a inoculação.

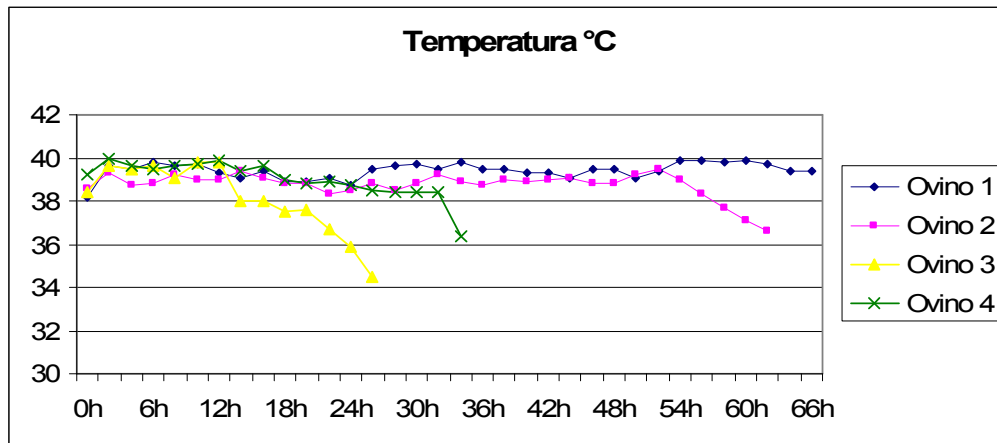


Figura 15. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Variação da temperatura retal do tempo zero até 66 horas após a inoculação.

Tabela 3. Evolução e sinais clínicos apresentados por ovinos envenenados experimentalmente por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi*.

Ovino	Veneno	Evolução clínica	Sinais clínicos
1	<i>Bothrops moojeni</i>	4 dias HI ^b : 10h 20min 15/07/10	1º dia PI^a: apatia leve, inchaço da face, pescoço, peito e membros anteriores, inapetência, tremores discretos dos membros posteriores, fezes com sangue, aumento do tempo de sangramento, FC ^c entre 64 e 68 batimentos/min. 2º dia PI: alerta, leve redução do volume da face, come normalmente, hemorragia leve na gengiva, eliminação de jatos de sangue com poucas fezes, FC entre 64 e 120 batimentos/min. 3º dia PI: alterna entre alerta e apatia moderada, come normalmente, tremores discretos dos membros posteriores, fezes com pouco sangue, conjuntiva ocular pálida, FC entre 132 e 184 batimentos/min. 4º dia PI: alerta, come bem, fezes sem sangue, conjuntiva ocular pálida, FC entre 156 e 172 batimentos/min. Recuperou-se após cinco dias PI.
2	<i>Bothropoides neuwiedi</i>	4 dias HI: 10h 28min 15/07/10	1º dia PI: apatia leve, inchaço da face, pescoço, peito e membros anteriores, inapetência, salivação moderada, fezes com sangue, aumento do tempo de sangramento, FC entre 44 e 92 batimentos/min. 2º dia PI: apatia acentuada, pequena quantidade de sangue na narina, eliminação de sangue com poucas fezes, bebe muita água, FC entre 56 e 160 batimentos/min. 3º dia PI: apatia acentuada, come pouco, tremores discretos dos membros posteriores, fezes pastosas e com sangue, conjuntiva ocular pálida, FC entre 140 e 172 batimentos/min, discreto aumento da FR ^d , TR ^e atingiu 37°C. 4º dia PI: conjuntiva ocular pálida, FC entre 160 e 196 batimentos/min, TR 36°C, fraqueza, quedas, morte (2h30min).
3	<i>Bothrops moojeni</i>	2 dias HI: 9h 29min 22/07/10	1º dia PI: apatia moderada, inchaço da face, pescoço, peito e membros anteriores, inapetência, fezes com sangue, tremores discretos dos membros posteriores, aumento do tempo de sangramento, FC entre 68 e 132 batimentos/min. 2º dia PI: apatia acentuada, fezes com sangue, FC entre 120 e 188 batimentos/min, TR caiu de 38,0°C para 34,5°C, fraqueza, quedas, morte (11h51min).
4	<i>Bothropoides neuwiedi</i>	2 dias HI: 9h 25min 22/07/10	1º dia PI: apatia moderada, inchaço da face, pescoço, peito e membros anteriores, salivação moderada, inapetência, fezes com sangue, tremores discretos dos membros posteriores, aumento do tempo de sangramento, FC entre 72 e 92 batimentos/min. 2º dia PI: apatia acentuada, bebe muita água, fezes com sangue, FC entre 88 e 184 batimentos/min, TR caiu de 38,9°C para 36,4°C, fraqueza, desequilíbrio, quedas, morte (23h11min).

^aPós inoculação, ^bHora da inoculação, ^cFrequência cardíaca, ^dFrequência respiratória, ^eTemperatura retal.

4.2.2 Patologia clínica

Hemograma, proteínas plasmáticas, contagem de plaquetas e fibrinogênio

Na avaliação do eritrograma verificaram-se valores normais de hematócrito no T0 (tempo zero) para os Ovinos 1, 3, e 4, assim como nos tempos T29 para o Ovino 1, T22 e T29 para o Ovino 2 (Figura 16). Havia policitemia leve no T19 para o Ovino 1, e no T0 para o Ovino 2. No leucograma verificou-se eosinopenia para os Ovinos 1 (T0, T22, T29), 2(T22, T29), monocitopenia para os Ovinos 1 (T0, T22), 2 (T0, T22, T29), e 4(T22); O Ovino 3 apresentou leucopenia por linfopenia no T26. E o Ovino 4 apresentou linfocitose leve no T0.

Verificou-se redução de proteínas plasmáticas em todos os ovinos, nos tempos T19 e T29 para o Ovino 1, nos tempos T22 e T29 para o Ovino 2, nos tempos T22 e T26 para o Ovino 3, e nos tempos T22 e T30 para o Ovino 4 (Figura 17).

A contagem de plaquetas apresentou valores normais de referência para os Ovinos 1-3, o Ovino 4 apresentou queda significativa para 177.000/ μ L (valores normais: 300.000-800.000/ μ L) (Figura 18).

Na hematoscopia observaram-se aglomerados plaquetários no tempo T19 para o Ovino 1, discreto aumento da contagem de plaquetas no T22 para o Ovino 3 e no T0 para o Ovino 4; discreta redução no T30 para o Ovino 4. Informações mais detalhadas encontram-se no Anexo A.

O fibrinogênio estava dentro dos valores de referência para a espécie em todos os ovinos (Figura 19).

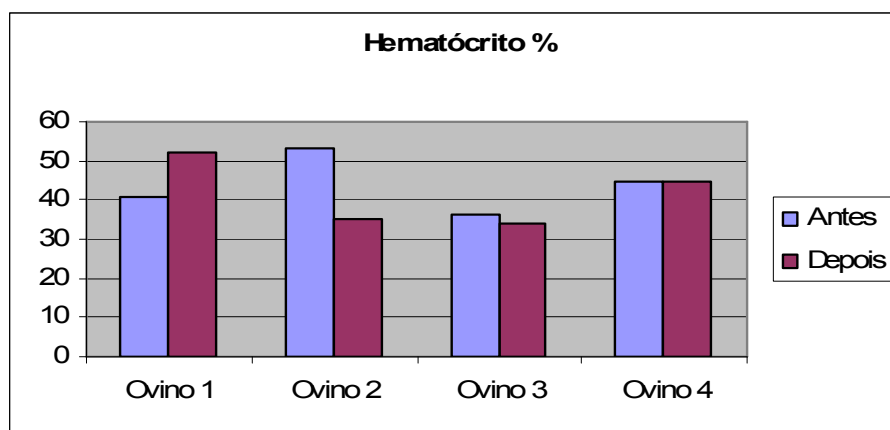


Figura 16. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Valores do hematócrito mensurados no tempo zero e valor máximo após a inoculação.

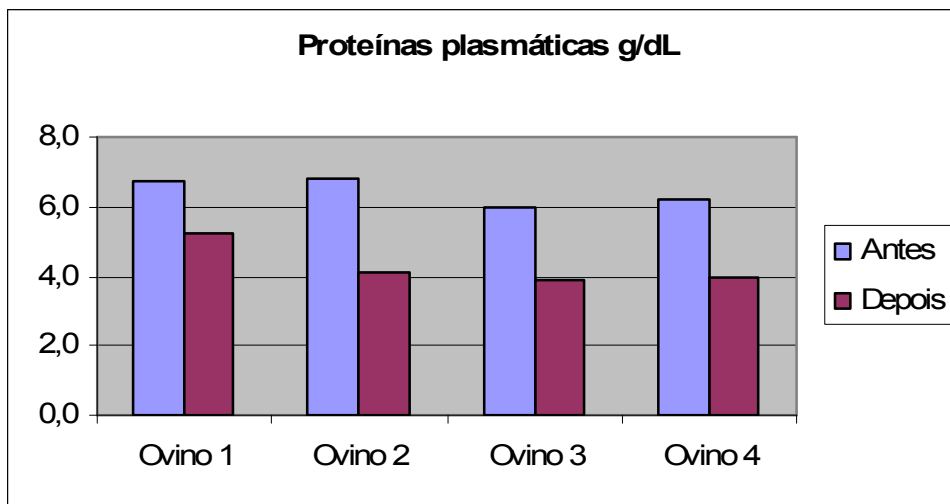


Figura 17. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Níveis de proteínas plasmáticas totais mensurados no tempo zero e valor máximo após a inoculação.

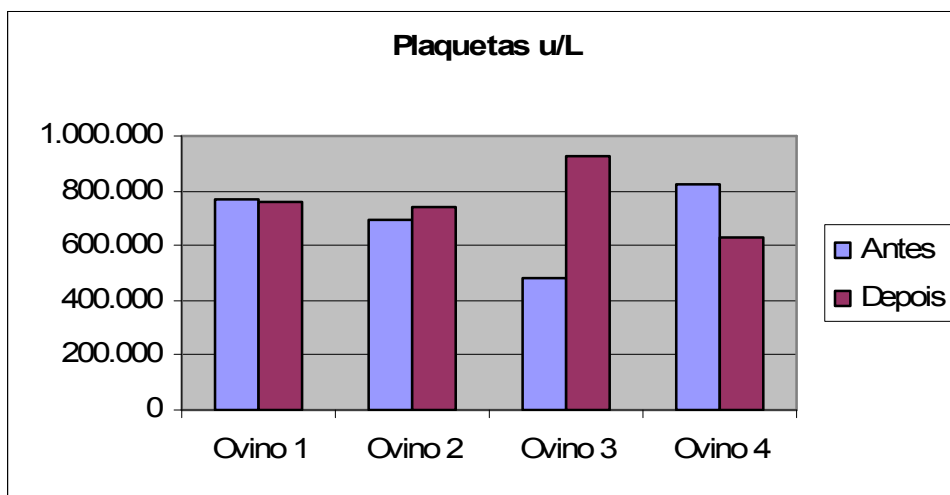


Figura 18. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Níveis de plaquetas mensuradas no tempo zero e valor máximo após a inoculação.

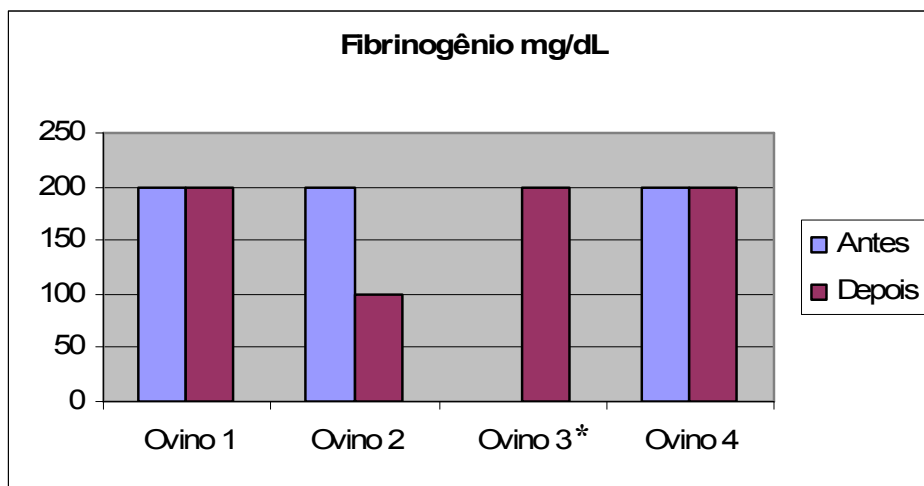


Figura 19. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Níveis plasmáticos de fibrinogênio mensurados no tempo zero e valor máximo após a inoculação. (* não foi mensurado no tempo zero)

Bioquímica sérica

Todos os animais apresentaram aumento gradativo e significativo nos níveis de creatinaquinase (CK) a partir da segunda avaliação da bioquímica sérica. Os valores de creatinaquinase variaram entre 306 UI/L e 2.880 UI/L entre a segunda e a última avaliação (Figura 20).

Todos os ovinos apresentaram níveis de uréia levemente elevados com relação aos valores de referencia para a espécie (8-20 mg/dL) na primeira avaliação. A partir da segunda avaliação laboratorial, observou-se que todos os ovinos já apresentavam aumento significativo dos níveis de uréia. Os valores variaram entre 32 mg/dL e 113 mg/dL entre a segunda e a última avaliação sérica da uréia (Figura 21).

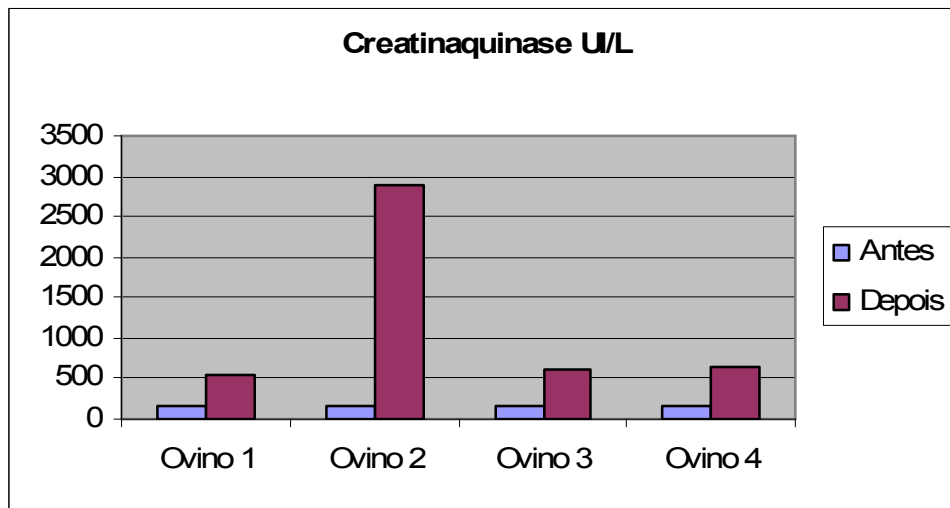


Figura 20. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Níveis séricos de creatinaquinase atingidos pelos ovinos no tempo zero, antes da inoculação e na última avaliação bioquímica. Valor de referência até 120 UI/L.

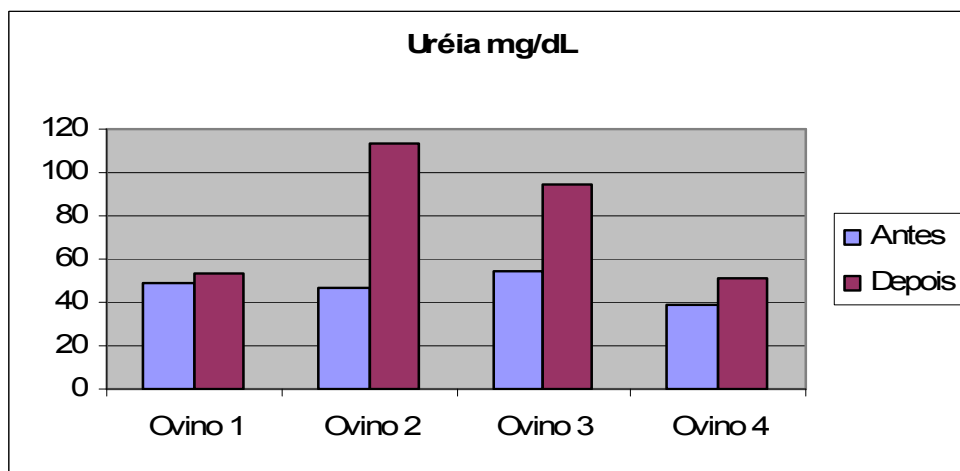


Figura 21. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Níveis séricos de uréia atingidos pelos ovinos no tempo zero, antes da inoculação e na última avaliação bioquímica. Valor máximo de referência até 20 mg/dL.

Avaliação da coagulação sanguínea

Nos animais inoculados com o veneno de *Bothrops moojeni* (Ovinos 1 e 3) e de *Bothropoides neuwiedi* (Ovinos 2 e 4), o tempo de sangramento (TS) no T0 foi de aproximadamente 2 min e 1 a 2 min, respectivamente. Duas horas após a inoculação (T2) todos os ovinos apresentaram leve aumento no tempo de sangramento, com exceção do Ovino 4, porém ainda dentro dos níveis normais para a espécie ovina (até 3 min). Já no T4 todos os ovinos tinham tempos de sangramento elevados e variaram entre 4 e 8 min que progrediram para tempos entre 12 e 47 min no T10 (Figura 22). A partir do T10 o sangramento provocado pelo teste somente era contido após aplicação de torniquete em todos os ovinos.

Os tempos de ativação da protrombina (TP) permaneceram dentro dos valores para a espécie ovina (22–55 seg) em todas as avaliações dos Ovinos 1 e 2. Nos Ovinos 3 e 4 o TP atingiu níveis aumentados já a partir da primeira avaliação pós-inoculação (T22) que corresponderam a > 2 min e 1,13 min respectivamente; e atingiram máximo de > 2 min no T26 (Ovino 3) e no T30 (Ovino 4). O tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) permaneceu normal no Ovino 1 (média = 52 seg) em todas as avaliações (valor de referência = 44-64). O Ovino 2 apresentou aumento no T22 (85 seg), reduzindo levemente no T29 (78 seg). Os Ovinos 3 e 4 apresentaram TTPA acima de dois minutos a partir do T22 (primeira avaliação pós-inoculação). Informações mais detalhadas encontram-se no Anexo B.

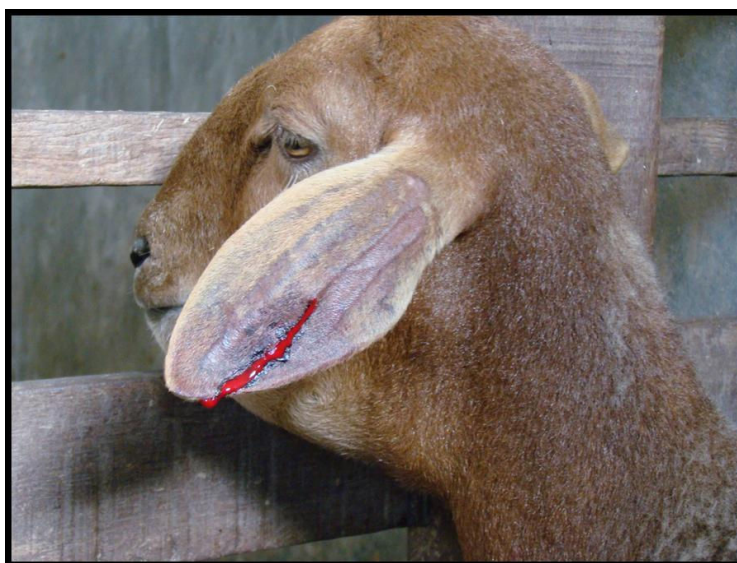


Figura 22. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 3. Avaliação do tempo de sangramento 4 horas após a inoculação do veneno (T4).

4.3 Achados de necropsia

Os principais achados de necropsia corresponderam a extensos hematomas subcutâneos desde a face até a região ventral do tórax, envolvendo os membros anteriores. Houve comprometimento muscular nas áreas próximas ao ponto de inoculação, onde os hematomas eram mais acentuados. Havia discreta a moderada quantidade de petéquias no peritônio, na serosa do rúmen havia petéquias e sufusões moderadas, assim como na serosa do omaso. Obsevaram-se ainda, petéquias e equimoses moderadas na mucosa do abomaso, e discretas petéquias na porção final do intestino grosso, com sangue e/ou coágulos de sangue principalmente na porção final do reto.

O Ovino 2 apresentou mucosas pálidas, coloração escura na gengiva e discreta secreção sanguinolenta na narina. Os Ovinos 2-4 apresentaram aumento de volume das orelhas, que ao corte fluiu sangue, e presença de sangue ao redor do ânus.

Todos os ovinos necropsiados (2, 3 e 4) apresentaram acentuada hemorragia bilateral no tecido subcutâneo (hematoma) desde o mento até o abdome, abrangendo parte dos arcos costais (Figuras 23, 24 e 25). Além de hematomas extensos na musculatura da face (Figuras 26 e 27), de toda a região cervical ventral, peitoral e esternal (Ovinos 2, 3 e 4), abrangendo parte dos arcos costais (Ovino 4) e porção abdominal anterior (Ovino 3) (Figura 28). No subcutâneo dos membros anteriores foram observados hematomas acentuados (Figuras 29 e 30).

Todos os ovinos apresentaram petéquias, equimoses e sufusões no omento, no baço (subcapsular), na serosa do rúmen, do omaso (Figura 31) e na mucosa do abomaso (Figura 32), bem como na serosa de algumas porções do intestino delgado (duodeno, jejuno e íleo). No reto foi observado conteúdo intestinal em meio à grande quantidade de sangue (Figuras 33 e 34).

Na faringe, laringe, esôfago e traqueia, bem como no tecido adjacente às tireoides observava-se extenso hematoma (Ovinos 2-4). Foram observadas também equimoses subpleurais nos pulmões dos três ovinos necropsiados e no assoalho da cavidade torácica (Ovinos 2 e 4).

Observaram-se equimoses e sufusões leves a moderadas no epicárdio e no endocárdio nos Ovinos 2-4. Apenas no Ovino 4 foram observadas pequenas áreas de hemorragia no miocárdio. No Ovino 2 foram encontradas algumas equimoses no parênquima testicular (Figura 35). Os Ovinos 3 e 4 estavam prenhes de fetos com idade aproximada entre 2 e 3 meses, respectivamente. Nestes foram visualizadas poucas equimoses na pele da cabeça e na região cervical. Algumas áreas entre os placentomas estavam hemorrágicas nos dois ovinos (3 e 4) (Figuras 36, 37 e 38).



Figura 23. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 2. Grande quantidade de sangue livre e extenso hematoma no tecido subcutâneo e muscular da região submandibular e cervical. No detalhe, porção externa da orelha com hematoma.

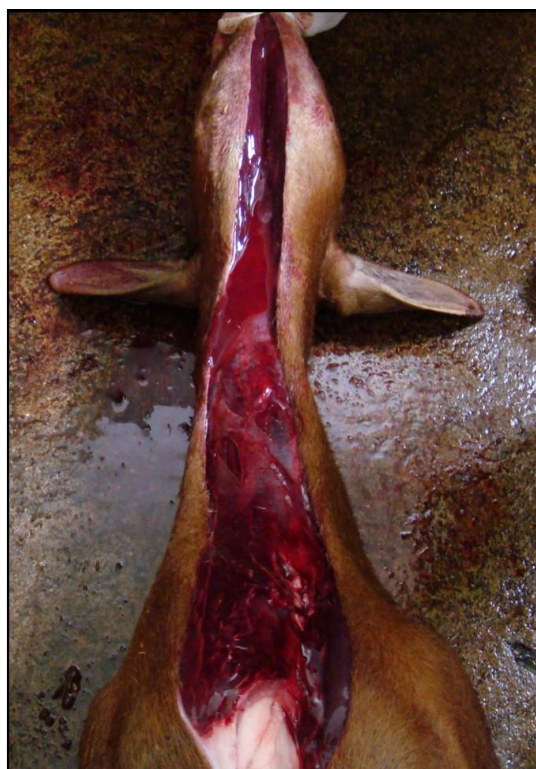


Figura 24. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 3. Tecido subcutâneo e muscular, hematoma acentuado, desde o mento até entrada do tórax.



Figura 25. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 4. Tecido subcutâneo e muscular da cabeça e pescoço. Acentuada hemorragia.



Figura 26. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 2. Pele, tecido subcutâneo e musculatura com acentuada hemorragia no local da inoculação e nas áreas adjacentes. No detalhe, fragmento de tecido do local da inoculação, hemorragia no subcutâneo.



Figura 27. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 3. Tecido subcutâneo e muscular, hematoma acentuado no local da inoculação.

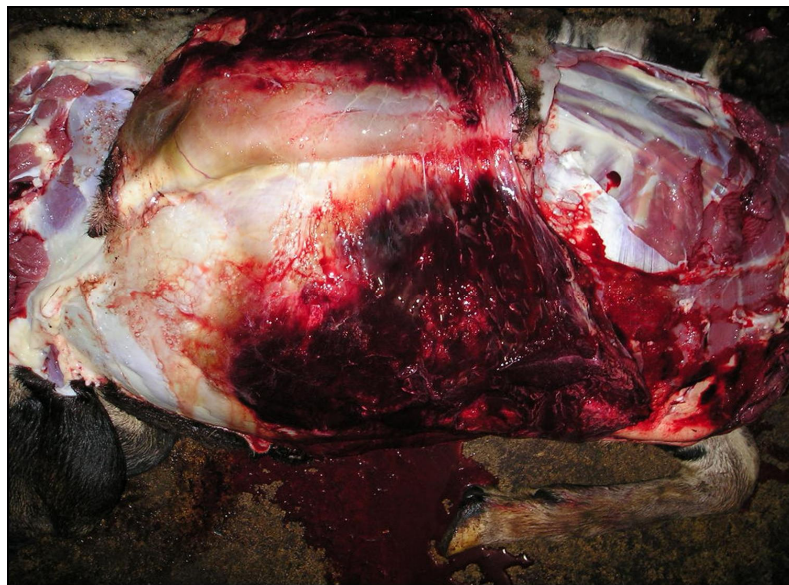


Figura 28. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 2. Tecido subcutâneo e muscular com acentuada hemorragia na região esternal e região anterior do abdômen ventral.



Figura 29. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 2. Tecido subcutâneo e muscular com extenso hematoma no membro anterior direito. Ao corte observa-se a musculatura aparentemente normal (seta).

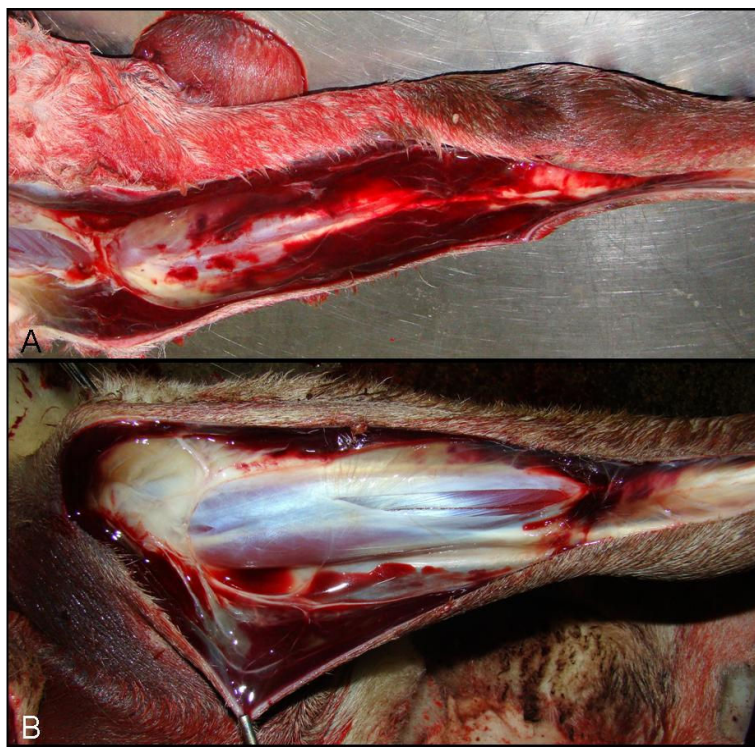


Figura 30. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 4. Tecido subcutâneo e muscular. Membro anterior direito. Note a presença de sangue em A, aparentemente muscular. Em B, após afastamento do tecido mole sobre a musculatura.

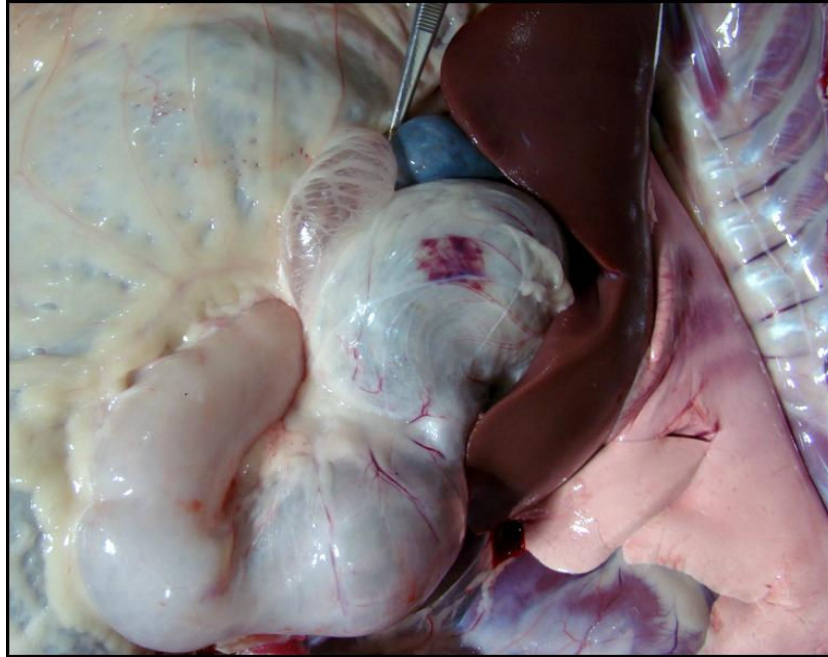


Figura 31. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 3. Omaso, sufusão na serosa.



Figura 32. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 4. Abomaso. Múltiplas petéquias e equimoses na mucosa.



Figura 33. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 2. Intestino. Sangue associado às fezes na porção final do reto; à esquerda, porção imediatamente anterior, fezes normais.



Figura 34. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 3. Intestino. Coágulos de sangue associado às fezes na porção final do reto; à direita, na porção imediatamente anterior as fezes estão normais.

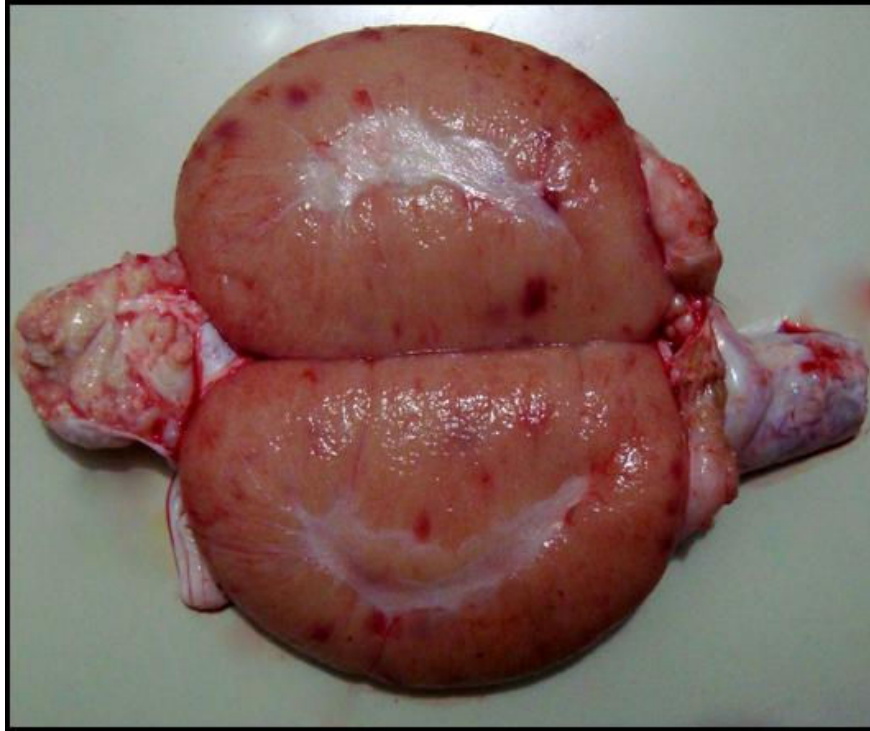


Figura 35. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 2. Testículo. Superfície de corte com equimoses no parênquima.



Figura 36. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 3. Útero com feto. Note que as áreas entre os placentomas estão hemorrágicas.



Figura 37. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovíno 4. Útero com feto e placenta com hemorragias intercotiledonárias.

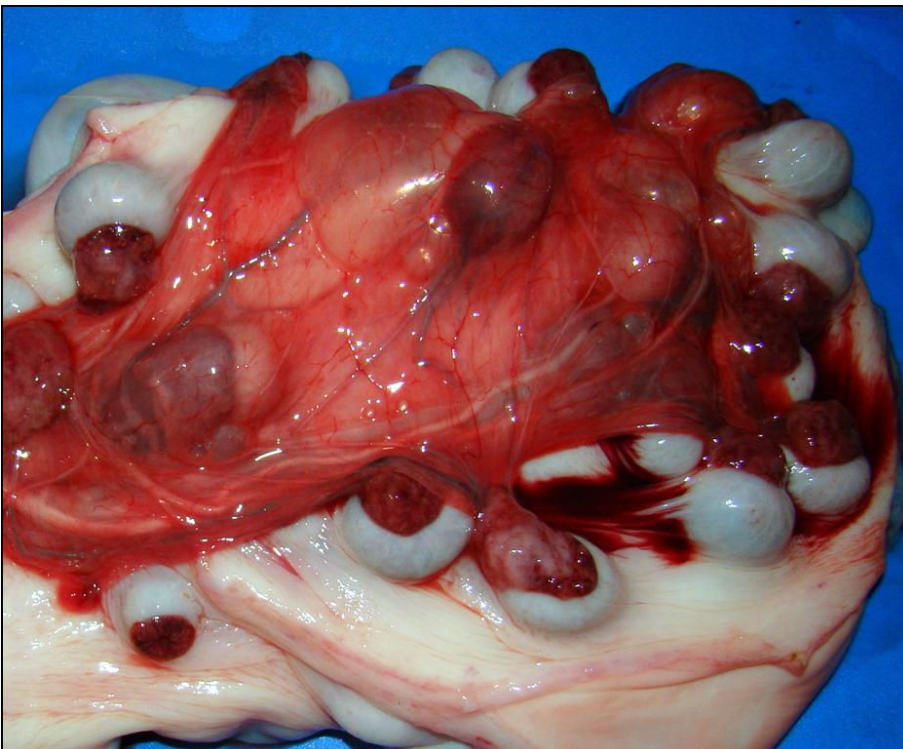


Figura 38. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovíno 4. Útero. Sufusões entre os placentomas e congestão placentária.

4.4 Achados histopatológicos

Todas as áreas de hemorragia observadas macroscopicamente nos três ovinos necropsiados foram confirmadas na avaliação histopatológica (Tabela 4).

Os achados histopatológicos semelhantes entre os ovinos foram observados no local da inoculação do veneno e nas áreas mais próximas. Na região da inoculação a principal alteração histológica foi hemorragia difusa acentuada, além de congestão e hiperemia acentuados da derme superficial e profunda. Na musculatura esquelética correspondente ao local da inoculação e da região adjacente (músculos faciais e masseter) observou-se necrose hialina e flocular de fibras musculares (Figura 39). Além disso, hemorragia multifocal acentuada envolvendo o endomísio, perimísio e epimísio de músculos da face, do masseter e do pescoço (Figura 40). Em todos os ovinos avaliados a hemorragia no local da aplicação encontrava-se associada a vasos sanguíneos com necrose ou disrupção, principalmente da parede de veias e vênulas e em menor frequência da parede de artérias e arteríolas (Figuras 41 e 42) na região da inoculação do veneno. Todos os ovinos apresentaram trombos em veias, vênulas e arteríolas (Figuras 43 e 44) nas áreas próximas à inoculação. O Ovino 4 apresentou maior número de trombos aderidos a parede de vasos sanguíneos. Em muitos vasos dessa região era possível observar necrose de células endoteliais e da camada média de arteríolas e de veias (Figura 45). O Ovino 3 apresentou leve hemorragia intranervosa em nervo periférico da face (Figura 46). Foi observado moderado infiltrado, predominantemente neutrofílico com raros linfócitos, plasmócitos e histiócitos próximo às áreas de necrose de fibras musculares esqueléticas em todos os animais avaliados (Ovinos 2, 3, e 4). O Ovino 4 apresentou infiltrado neutrofílico mais intenso que os demais.

Os Ovinos 2 e 3 apresentaram necrose moderada de células epiteliais de túbulos contorcidos proximais e distais da região cortical renal. A necrose foi caracterizada pelo aumento de eosinofilia do citoplasma e de picnose, cariórrexe e/ou cariólise de células tubulares (Figuras 47 e 48), bem como pequena quantidade de proteína no citoplasma de células epiteliais de túbulos uriníferos (degeneração em gotas hialinas). Foram observados também cilindros hialinos na luz de túbulos uriníferos, especialmente da região medular, em grande quantidade no Ovino 2 (Figura 49). Raros cilindros hialinos foram observados nos Ovinos 3 e 4, além de moderada congestão de vasos na região cortical e medular e de capilares do tufo glomerular, e material eosinofílico amorfo (proteína de vazamento) no espaço de Bowman.

No coração foram visualizadas hemorragias subepicárdicas multifocais leves a moderadas (Ovinos 2-4), que se estendem ao miocárdio em um animal (Ovino 4) (Figura 50), leve congestão de alguns vasos no miocárdio (Ovino 4) e leve infiltrado linfoplasmocitário e neutrofílico junto às áreas de hemorragia (Ovinos 2 e 4).

Em algumas áreas do intestino delgado verificou-se leve hiperemia (artérias), congestão (veias) de vasos da submucosa com tumefação de células endoteliais (Ovinos 2, 3, e 4), bem como edema leve da região submucosa. Associada a vasos repletos de sangue pôde-se observar áreas de hemorragia e leve infiltrado neutrofílico (Ovino 3). O intestino grosso apresentou hiperemia e edema leves na submucosa, e conteúdo intestinal com grande quantidade de eritrócitos íntegros (Ovinos 2-4) (Figura 51). Todos os animais apresentaram hemorragia focalmente extensa na submucosa do rúmen. O Ovino 2 apresentou ainda necrose de coagulação de pequenos grupos de fibras musculares lisas da parede do rúmen, estas apresentando aumento da eosinofilia do citoplasma e picnose, cariólise e cariórrexe em algumas das fibras acometidas.

No fígado de todos os ovinos observou-se discreta a leve vacuolização macrovacuolar e microvacuolar de hepatócitos predominantemente da região centrolobular. Os Ovinos 2 e 3 apresentaram trombículos esverdeados entre hepatócitos (leve bilestase). Em dois ovinos (3 e 4) foi observada congestão leve a moderada de veias centrolobulares e sinusoides hepáticos; havia leve infiltrado neutrofílico e linfoplasmocitário em espaços periportais (Ovino 4) e aumento dos neutrófilos em sinusoides (Ovino 3). Também foi observada, no Ovino 2, uma área focalmente extensa de hemorragia no interstício entre a vesícula biliar e o fígado, bem como na submucosa da vesícula.

No baço (Ovino 2) foi observada leve hemossiderose no parênquima linfoide e no citoplasma de macrófagos, além de leve congestão (Ovino 3), eritrofagocitose (Ovino 4). Nos Ovinos 2-4 observou-se nos linfonodos submandibulares, moderada a acentuada eritrofagocitose e sangue drenado livre nos seios subcapsulares e medulares (Figuras 52 e 53), alguns seios estavam obliterados por fagócitos com citoplasma repleto de eritrócitos íntegros (Ovinos 2, 3 e 4), bem como dilatação de vasos linfáticos próximos a cápsula linfoide (Ovino 3). Dois dos ovinos (3 e 4) apresentaram hemossiderose leve e moderada, respectivamente, nos seios medulares dos linfonodos submandibulares (Figura 54).

No pulmão havia pequenas áreas multifocais de hemorragia próximas à serosa (Ovino 2) e leve hiperemia e congestão com leve espessamento de septos interalveolares (Ovinos 3 e 4).

No testículo do Ovino 2 observaram-se áreas multifocais de hemorragia leve no interstício de túbulos seminíferos. Nos placentomas havia congestão acentuada dos vasos sanguíneos placentários maternos e hemorragias multifocais na interface carúncula-cotilédone com sangue entre a mucosa do útero e da placenta nos Ovinos 3 e 4 (Figura 55).

No sistema nervoso central (córtex frontal, núcleos da base, mesencéfalo, tálamo, hipocampo e pedúnculos cerebelares) havia leve hiperemia e congestão de arteríolas e vênulas da neurópila (Ovinos 2 e 3) com tumefação discreta de células endoteliais (Ovino 2). O Ovino 3 apresentou também congestão de vasos das leptomeninges (Ovino 3).

Tabela 4. Achados macro e microscópicos dos ovinos envenenados experimentalmente por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi*.

Ovino (veneno)	Achados macroscópicos	Achados microscópicos
2 (<i>Bothropoides neuwiedi</i>)	Extensos hematomas subcutâneos; comprometimento muscular próximo ao ponto de inoculação; petéquias, equimoses, e sufusões no peritônio, na serosa do omaso e do rúmen, na mucosa do abomaso, no endocárdio e no parênquima testicular; sangue/coágulos na porção final do reto; sangue na narina.	Hemorragia difusa acentuada e necrose hialina e floccular de fibras musculares na região da inoculação e proximidades. Trombos em veias, vênulas e arteríolas; necrose moderada de células epiteliais de túbulos contorcidos proximais e distais da cortical renal; cilindros hialinos; necrose de coagulação de pequenos grupos de fibras musculares lisas da parede do rúmen; moderada degeneração macro e microvacuolar no fígado; hemossiderose no baço.
3 (<i>Bothrops moojeni</i>)	Extensos hematomas subcutâneos; comprometimento muscular próximo ao ponto de inoculação; petéquias, equimoses e sufusões no peritônio, na serosa do omaso e do rúmen, na mucosa do abomaso, no endocárdio; sangue/coágulos na porção final do reto; prenhez com cerca de 2 meses.	Hemorragia difusa acentuada e necrose hialina e floccular de fibras musculares na região da inoculação e proximidades. Trombos em veias, vênulas e arteríolas; necrose moderada de células epiteliais de túbulos contorcidos proximais e distais da cortical renal; leve degeneração macro e microvacuolar no fígado.
4 (<i>Bothropoides neuwiedi</i>)	Extensos hematomas subcutâneos; comprometimento muscular próximo ao ponto de inoculação; petéquias, equimoses, e sufusões no peritônio, na serosa do omaso e do rúmen, na mucosa do abomaso, no endocárdio; sangue/coágulos na porção final do reto; prenhez com cerca de 3 meses.	Hemorragia difusa acentuada e necrose hialina e floccular de fibras musculares na região da inoculação e proximidades. Trombos em veias, vênulas e arteríolas; leve degeneração macro e microvacuolar no fígado.

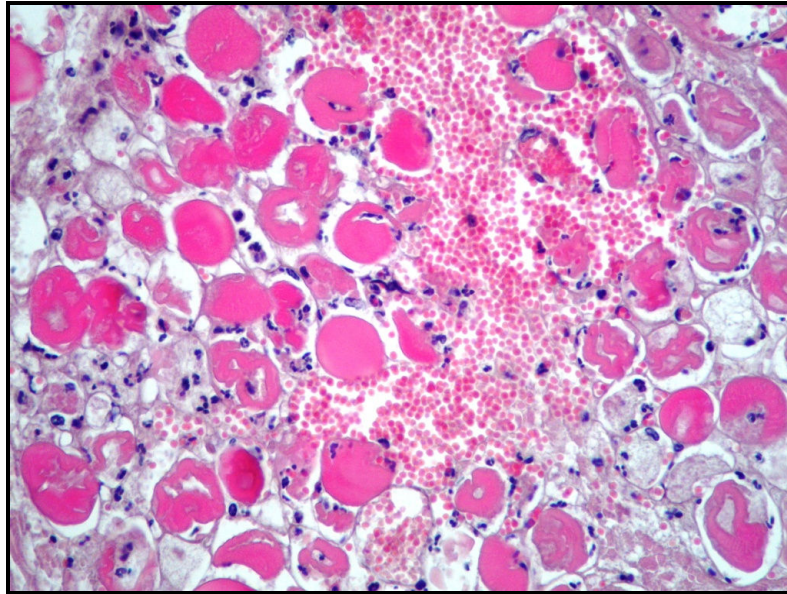


Figura 39. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 3. Músculo Masseter. Necrose hialina e flocular de fibras musculares esqueléticas e hemorragia intramuscular. Note a tumefação e o aumento da eosinofilia das fibras musculares necróticas. Algumas delas apresentam neutrófilos no citoplasma fragmentado. HE. Obj. 40x.

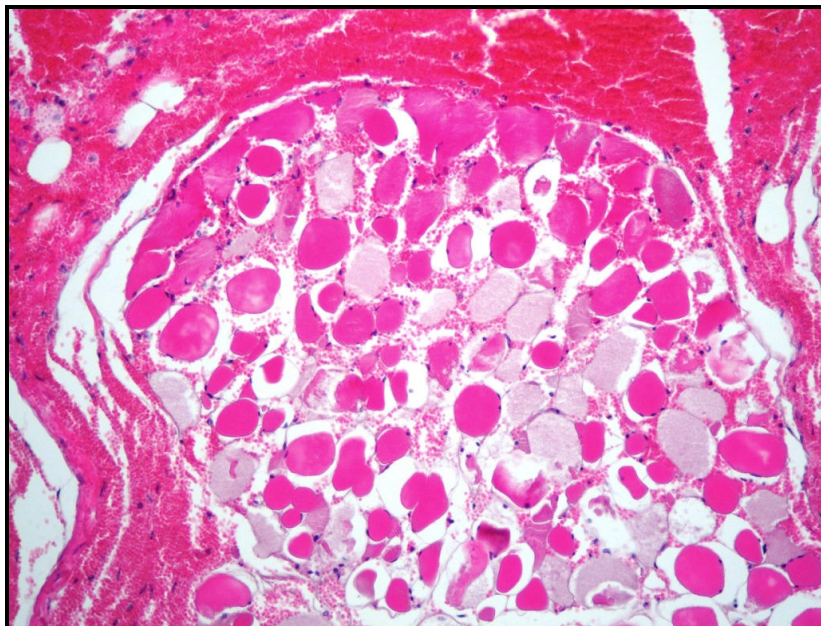


Figura 40. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 3. Músculo Masseter. Acentuada hemorragia intermuscular e intramuscular, envolvendo o epimísio, o perimísio e o endomísio e necrose hialina de grande número de fibras musculares esqueléticas. HE. Obj. 20x.

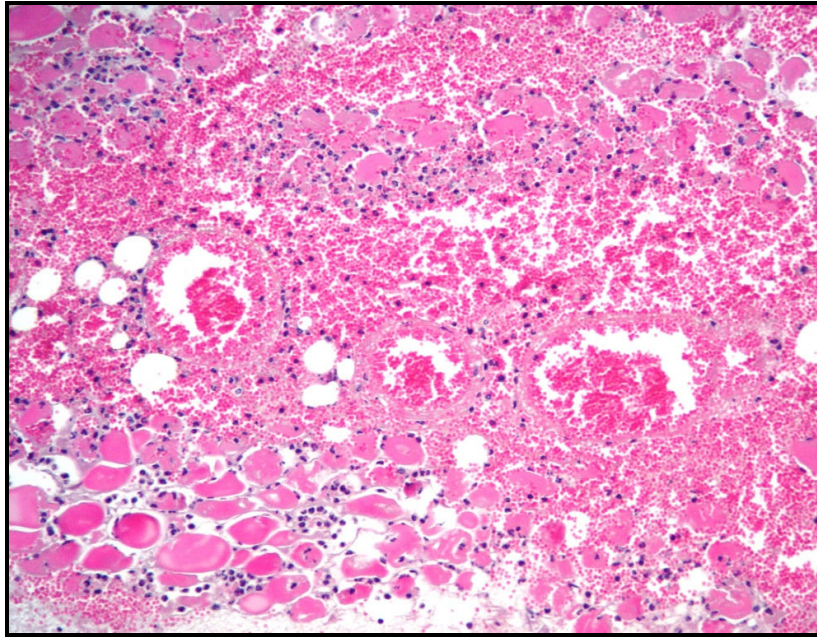


Figura 41. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 3. Músculo facial (local da inoculação). Acentuada hemorragia intramuscular associada à necrose da parede de vênulas e acentuada necrose hialina de fibras musculares esqueléticas com leve infiltrado neutrofilico. HE. Obj. 10x.

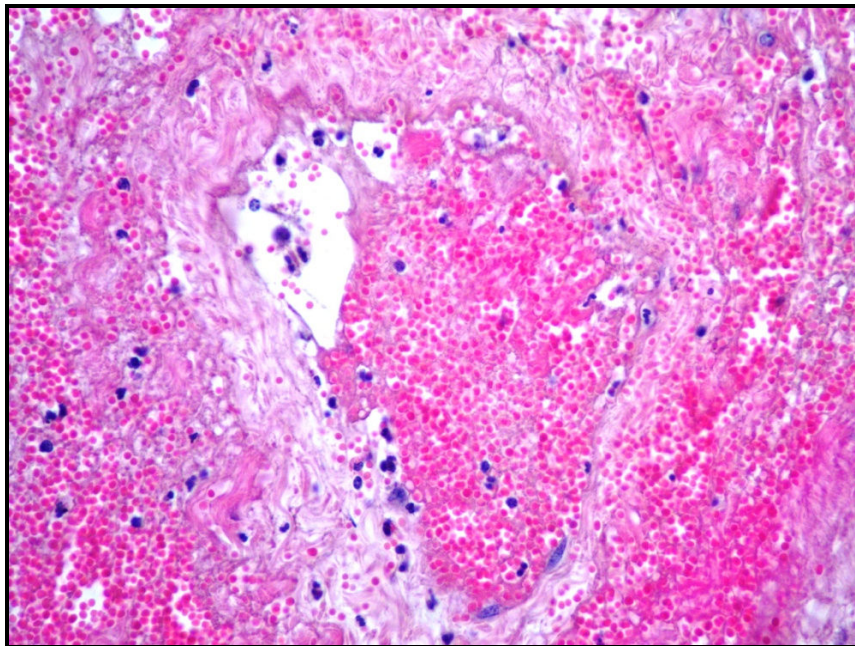


Figura 42. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 3. Região da inoculação do veneno. Acentuada hemorragia associada a disrupção de veia na derme profunda. HE. Obj. 40x.

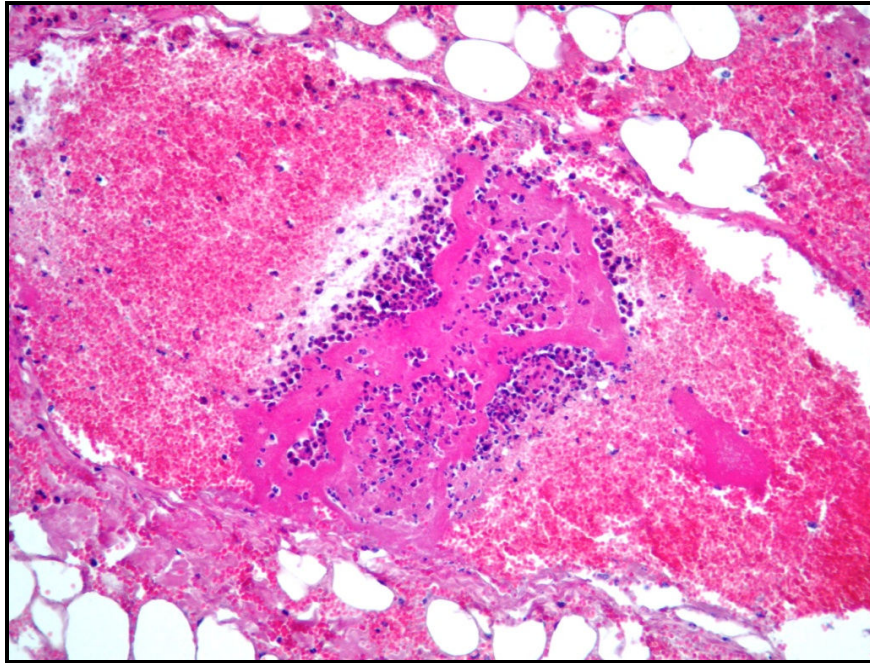


Figura 43. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 4. Grande trombo venoso aderido à parede de veia e hemorragia no tecido adiposo adjacente, na derme profunda da região inoculada com o veneno de *Bothropoides neuwiedi*. HE. Obj. 40x.

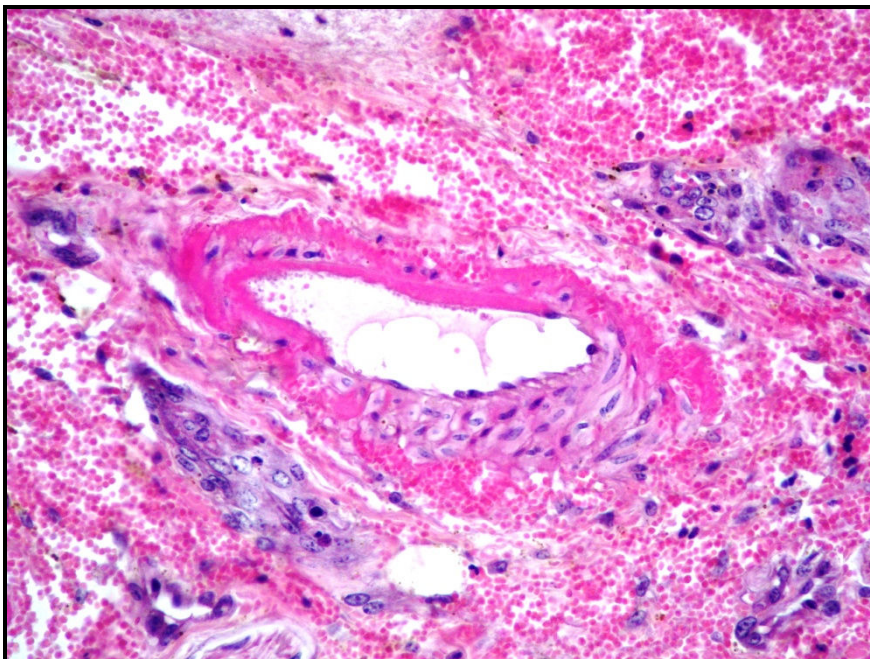


Figura 44. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 2. Região da inoculação do veneno. Arteriola com acentuada disrupção da parede muscular e acentuada quantidade de eritrócitos em meio às fibras musculares lisas e no tecido. Note a pequena quantidade de fibrina organizada aderida à íntima do vaso. HE. Obj. 40x.

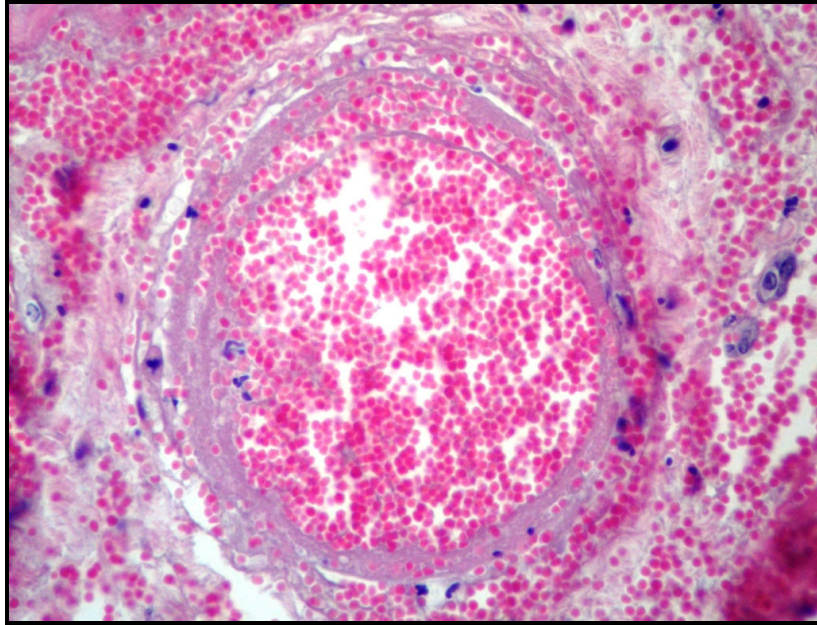


Figura 45. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 3. Vaso sanguíneo com necrose de coagulação da parede vascular e acentuada hemorragia adjacente na derme profunda da região inoculada. Nota-se a ausência de células endoteliais do vaso. HE. Obj. 40x.

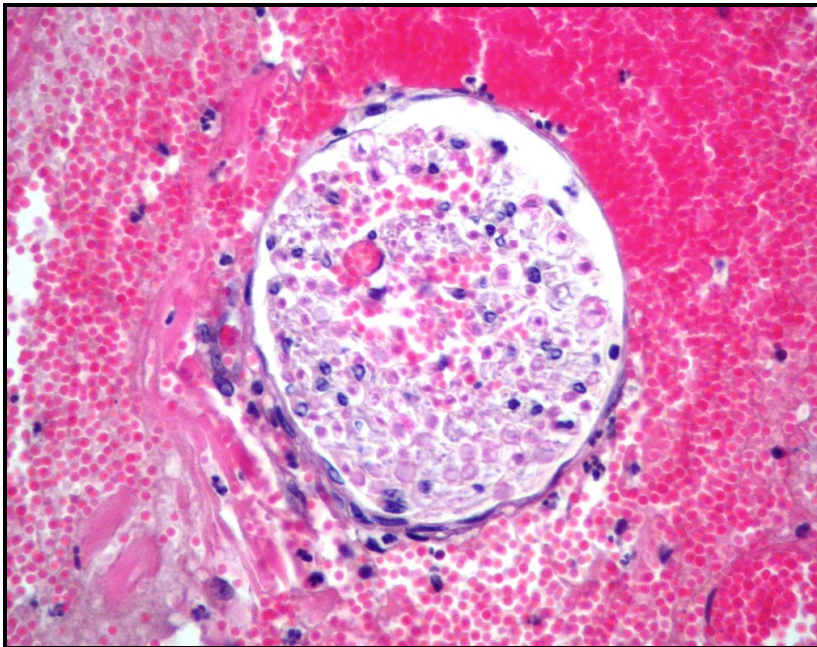


Figura 46. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 3. Leve hemorragia intranervosa em nervo periférico da face e acentuada hemorragia no tecido conjuntivo adjacente, próximo ao local da inoculação do veneno. HE. Obj. 40x.

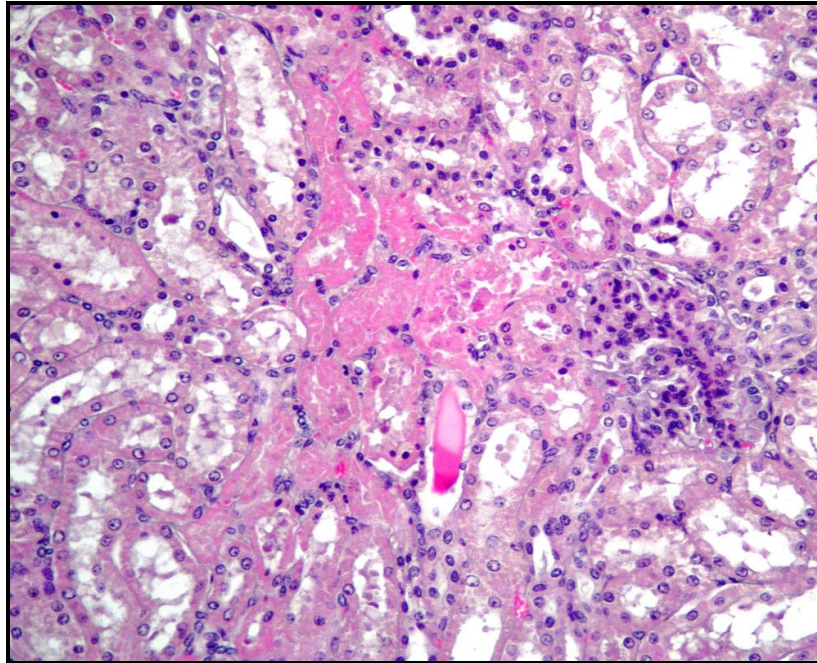


Figura 47. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 2. Rim. Necrose de coagulação de células epiteliais de túbulos proximais e distais e cilindro hialino na luz de um túbulo urinífero. HE. Obj. 20x.

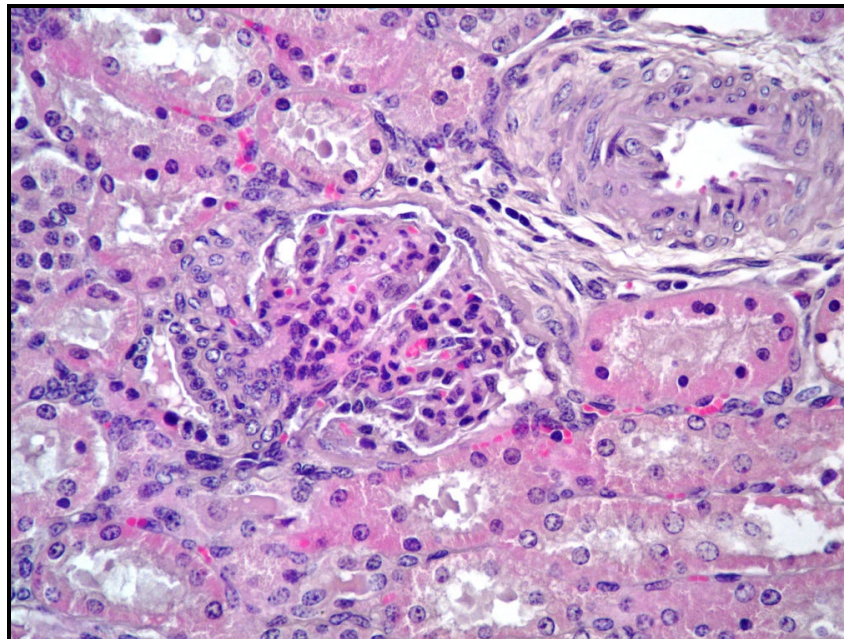


Figura 48. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 2. Córtex renal com necrose de coagulação caracterizada por picnose nuclear e aumento da eosinofilia citoplasmática de células epiteliais. HE. Obj. 40x.

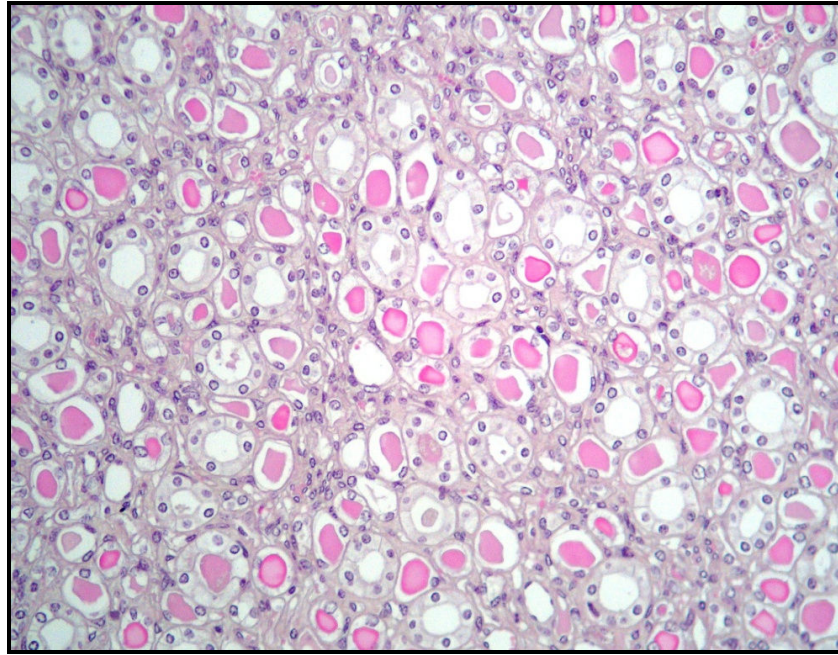


Figura 49. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 2. Corte transversal da região medular do rim apresentando túbulos uriníferos preenchidos por material amorfo, hialino e eosinofílico (cilindros hialinos). HE. Obj. 20x.

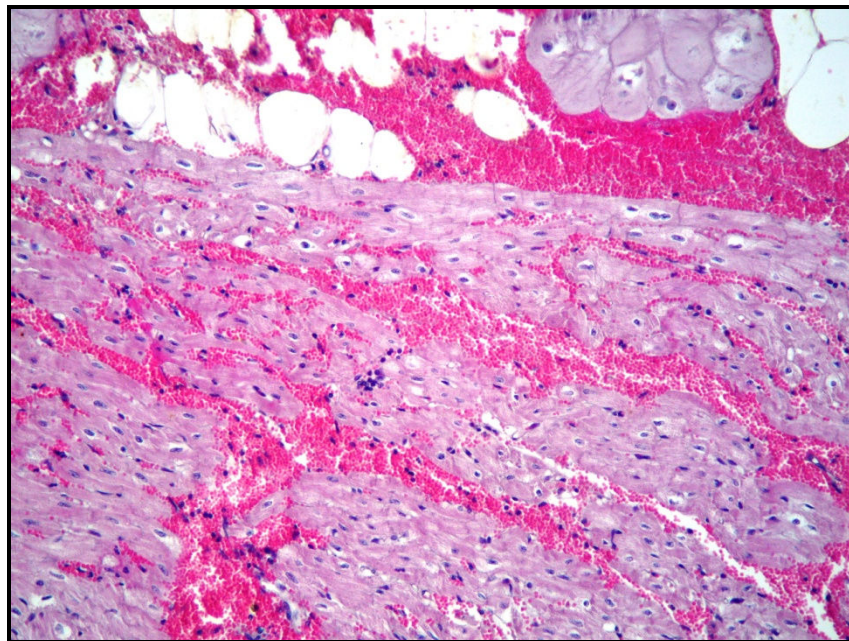


Figura 50. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 4. Coração com hemorragia subepicárdica próxima a células de Purkinje que se estende por entre fibras do miocárdio. HE. Obj. 20x.

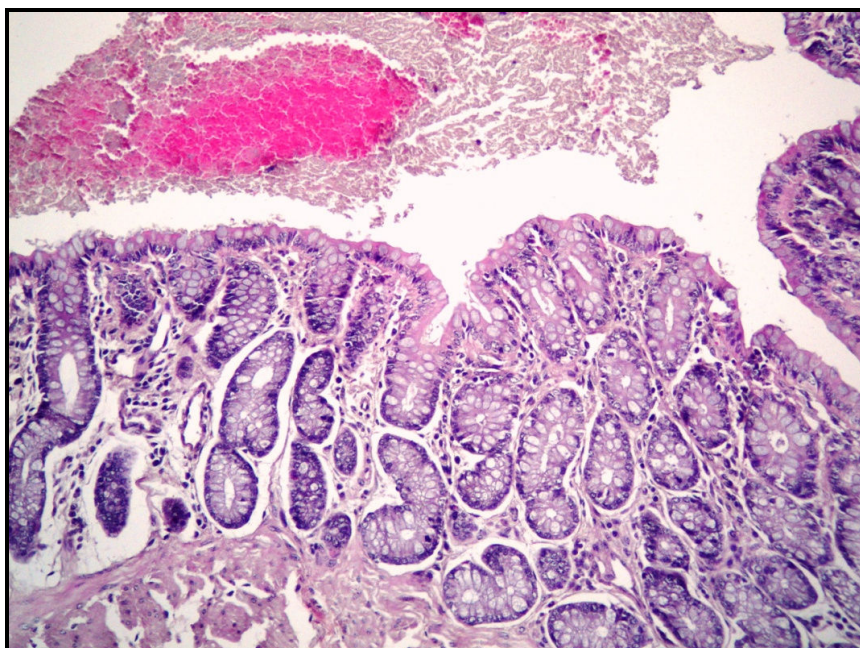


Figura 51. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 4. Seção transversal de alça do intestino grosso da região do cólon descendente com moderada quantidade de sangue (eritrócitos íntegros) em meio ao conteúdo intestinal. HE. Obj. 10x.

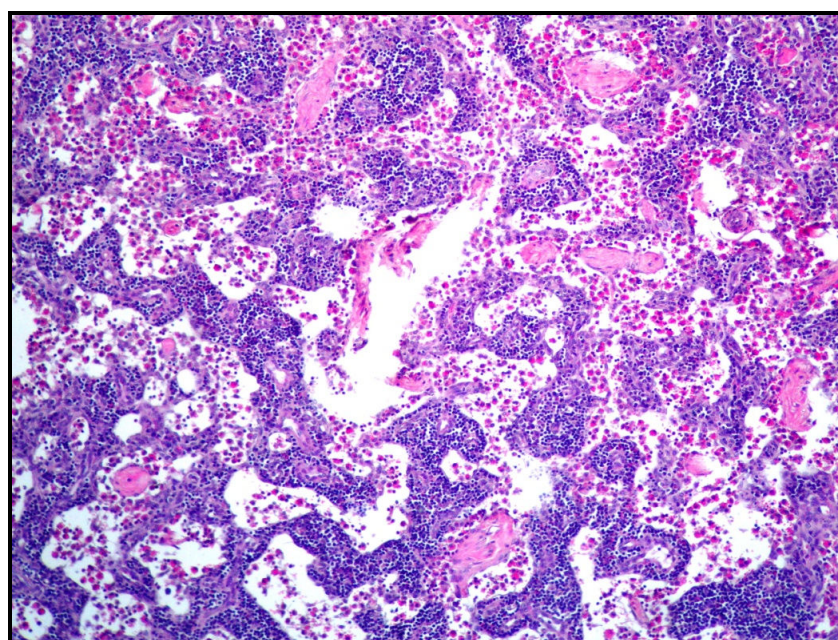


Figura 52. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 4. Linfonodo submandibular. Grande quantidade de eritrócitos livres, no citoplasma de fagócitos e preenchendo os seios medulares. Alguns seios medulares se encontram obliterados. HE. Obj. 10x.

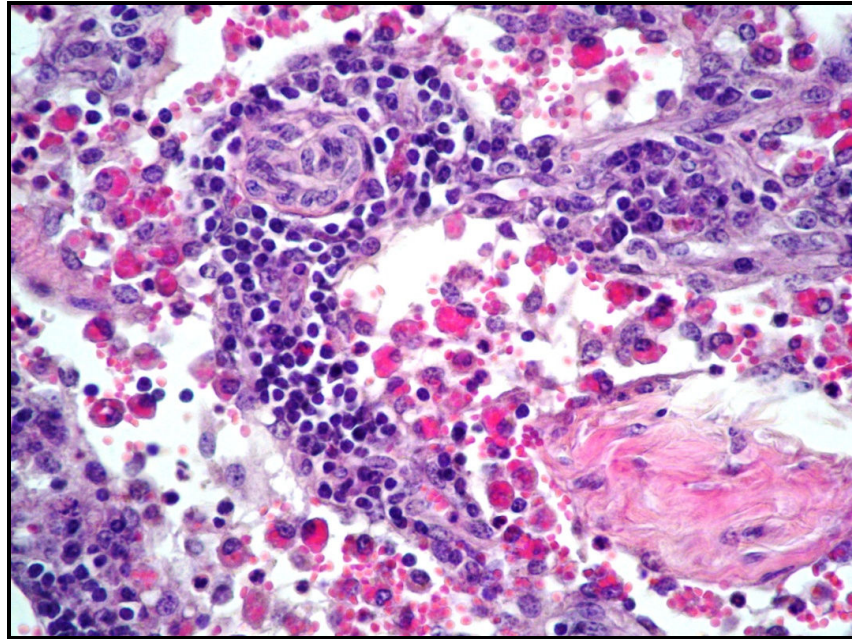


Figura 53. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 4. Linfonodo submandibular. Macrófagos com citoplasma distendido e repleto de células sanguíneas. HE. Obj. 40x.

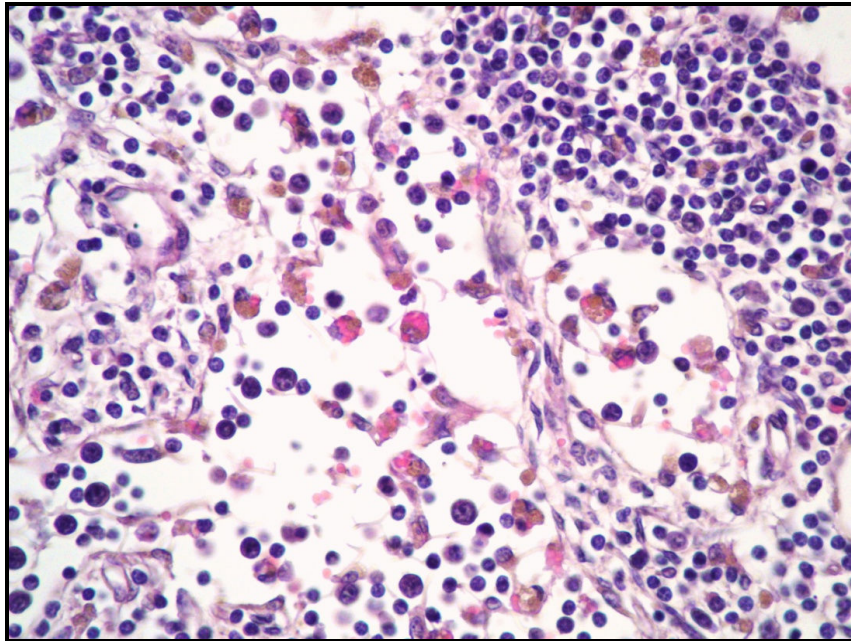


Figura 54. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 2. Linfonodo submandibular. Moderada quantidade de pigmento férrico (hemosiderose) e eritrócitos no citoplasma de fagócitos nos seios medulares do linfonodo submandibular, por drenagem acentuada de sangue da região próxima a inoculação do veneno. HE. Obj. 40x.

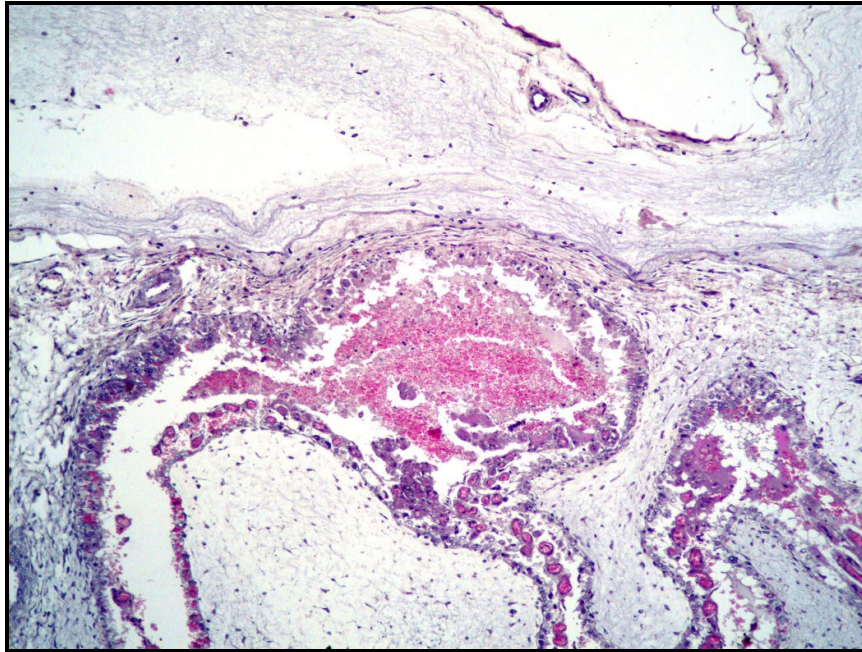


Figura 55. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Ovino 3. Área de hemorragia na junção materno-fetal no placentoma (corioalantoide). Note a acentuada congestão de vasos maternos. HE. Obj. 10x.

Os Fetos 1 (Ovino 3) e 2 (Ovino 4) apresentaram necrose acentuada de túbulos uriníferos do córtex renal com congestão difusa acentuada de veias, vênulas, e capilares dos tufo glomerulares; observaram-se ainda áreas multifocais de hemorragia principalmente na região cortical próximo as áreas de necrose (Figuras 56 e 57). Tanto a necrose de túbulos uriníferos como a hemorragia foram mais acentuadas no Feto 2. O fígado de ambos os fetos continha áreas multifocais de hemorragia subcapsular, bem como no parênquima, sempre associadas a vasos com disrupção da parede (Figura 58). Adicionalmente, foi observada moderada congestão de veias, vênulas e sinusoides hepáticos nos dois fetos. No pulmão havia congestão multifocal moderada (Fetos 1 e 2) e áreas multifocais de hemorragia (Feto 1).

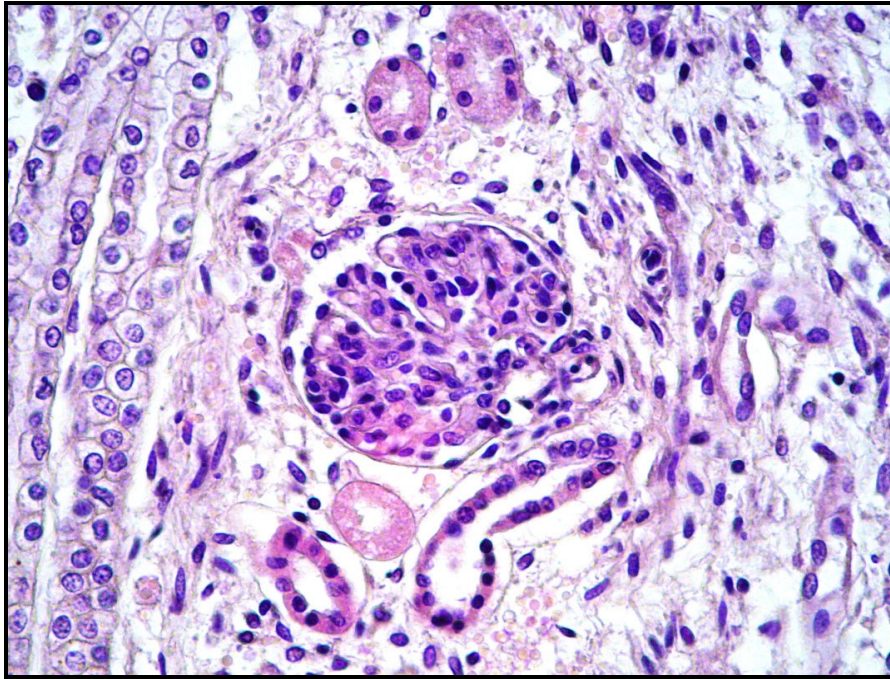


Figura 56. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Feto 1 (Ovino 3). Córtex renal. Necrose de coagulação de células epiteliais de túbulos uriníferos contorcidos com aumento da eosinofilia citoplasmática, picnose e cariólise. HE. Obj. 40x.

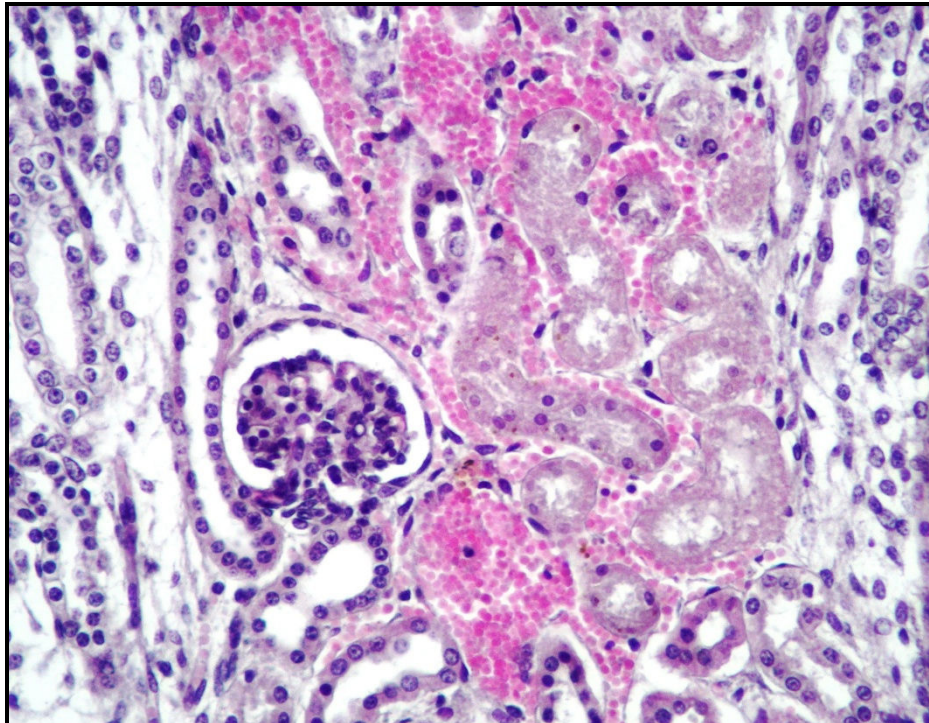


Figura 57. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Feto 2 (Ovino 4). Córtex renal. Acentuada necrose de coagulação de células epiteliais de túbulos uriníferos contorcidos e área de hemorragia no interstício renal entre os túbulos. HE. Obj. 40x.

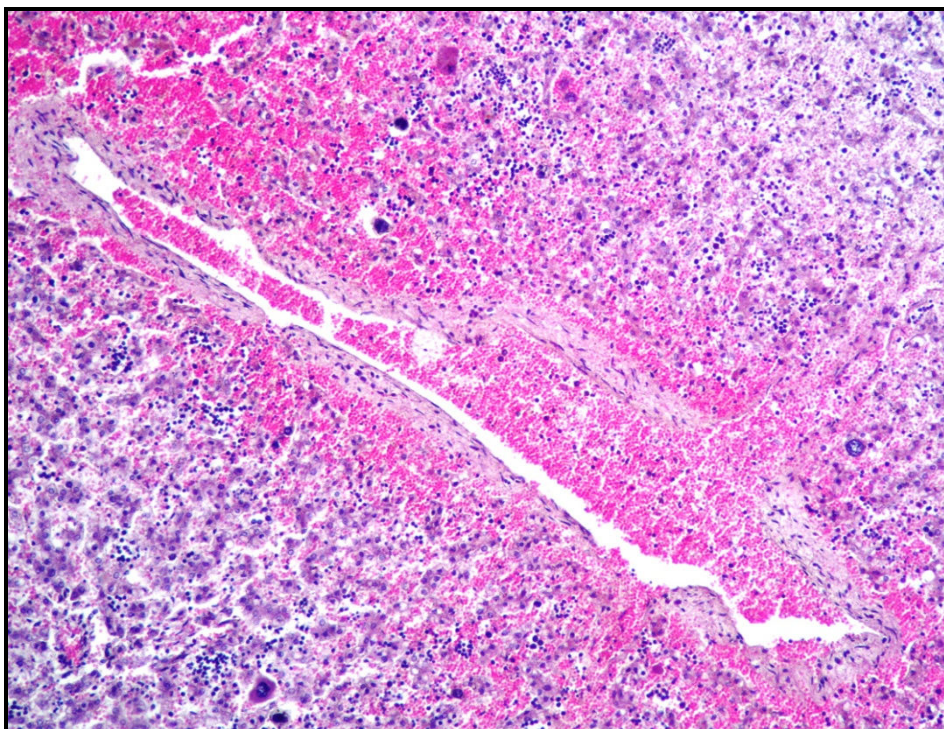


Figura 58. Aspectos clinicopatológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* em ovinos. Feto 2 (Ovino 4). Fígado. Acentuada hemorragia perivascular por ruptura da parede venosa e leve congestão de sinusoides hepáticos. HE. Obj. 20x.

5 DISCUSSÃO

A via de inoculação eleita para a aplicação do veneno nos quatro ovinos foi subcutânea, e o local de inoculação foi padronizado e realizado somente na face direita, nas proximidades do músculo masseter. A via subcutânea é provavelmente mais suscetível em casos naturais de envenenamento, pois normalmente as presas das serpentes não chegam a atingir a musculatura dos animais, devido à espessura de suas peles. A face é frequentemente envolvida devido aos hábitos de pastejo dos ovinos, que são rasteiros e frequentemente o fazem em “campos sujos”, coincidindo com possíveis refúgios de serpentes (MÉNDEZ; RIET-CORREA, 1995).

Neste estudo realizamos experimentos *auto-direcionados*, isto é, os resultados de um experimento direcionaram o subseqüente, com o intuito de reduzir o número de animais utilizados. Optamos inicialmente pelas doses de 0,41 mg/kg para *B. moojeni*, descrita como letal para bovinos por via subcutânea (ARAÚJO et al., 1963); e 1,0 mg/kg para *Bothropoides neuwiedi*, descrita como letal para bovinos por via subcutânea (SC) (ARAÚJO et al., 1963), e descrita também como letal para um ovino inoculado por via intramuscular (IM) (ARAÚJO; BELLUOMINI, 1960, 1962). As doses foram definidas tendo como base as doses letais para bovinos via SC, uma vez que não há descrição de doses letais e não-letais para ovinos por essa via. Observamos que a dose inicial de 0,41 mg/Kg da peçonha de *B. moojeni* não foi suficiente para provocar a morte do Ovino 1, embora este animal tenha desenvolvido um quadro clínico muito severo. Optou-se por dobrar a dose para 0,82 mg/Kg, que foi letal para o Ovino 3.

Conforme já descrito em casos naturais por Tokarnia et al. (2008) e experimentalmente por Araújo e Belluomini (1960, 1962), Caldas et al. (2008), e Aragão et al. (2010) observou-se rápido aumento de volume na região da inoculação. No caso das *Bothrops* (*Rhinocerocephis alternatus*, *Bothropoides jararaca*, *Bothrops moojeni*, *Bothropoides neuwiedi*) submetidas à experimentação por Caldas (2008), Aragão (2010), e no presente estudo, bem como no caso de Tokarnia et al. (2008), o aumento de volume era constituído por sangue (hemorragia), diferentemente do que ocorreu nos experimentos com *Bothrops jararacussu* onde o aumento de volume era constituído de edema (ARAGÃO et al., 2010). A hemorragia ocorreu, por consequência da acentuada necrose e disrupção da parede de vasos na região da inoculação do veneno, decorrente da intensa ação do veneno nesse local.

Adicionalmente, observou-se apatia seguida de aumento de volume facial bilateral, especialmente próximo à região da inoculação. Todos os ovinos apresentaram dificuldade para ingerir água e apreender alimento, provavelmente pela dor decorrente do aumento de volume dos lábios. Sinais clínicos como dor e grande aumento de volume no local da inoculação do veneno são descritos tanto em casos naturais (GRUNET; GRUNET, 1969; MENDES; RIET-CORREA, 1995; MENEZES, 1995, 1996; WHO, 2007) quanto experimentais (ARAÚJO; BELLUOMINI, 1960, 1962; CALDAS et al., 2008; NOVAES et al., 1986; SOERENSEN et al., 1995) por serpentes do antigo gênero *Bothrops*, independente da espécie acometida.

Observou-se que a manipulação, no momento de conter os animais para exame clínico, favorecia/acelerava o aparecimento da tumefação nos locais em que estes ocorriam devido à lesão vascular e consequente hemorragia. Estas observações foram feitas também por Caldas et al. (2008) e Novaes et al. (1986). Também observamos que as coletas de sangue da veia jugular e as punções nas orelhas (mensuração do tempo de sangramento) induziam rápido aumento de volume e sangramento logo após ou durante os procedimentos. Essas observações também foram feitas por Caldas et al. (2008) em experimentos com bovinos, e por Santos et al. (2003) e Pérez et al. (1997) em

experimentos com cães. Estas alterações estão relacionadas com o aumento do tempo de sangramento e com o dano vascular grave, decorrentes da ação dos venenos.

Todos os ovinos apresentaram sonolência, embora não tenha sido utilizado qualquer tipo de droga hipotensora, como morfina, por exemplo. Esse comportamento também pode ser interpretado como depressão e fraqueza, decorrentes da insuficiência circulatória (RADOSTITS et al, 2000) e da dor.

O aumento da frequência cardíaca, observado em todos os animais, pode ter sido determinado pela dor e pela hipovolemia. A frequência respiratória de todos os ovinos manteve-se normal, exceto quando se aproximava da hora da morte, que ocorria possivelmente pelo quadro de choque por hipovolemia.

A atonia ruminal observada em todos os ovinos foi decorrente, principalmente, da anorexia desenvolvida durante o quadro clínico. Essa condição leva à diminuição do preenchimento ruminal, que diminui as informações excitatórias para a musculatura da parede do rúmen, levando à hipomotilidade desse órgão (SMITH, 2006).

A temperatura retal manteve-se nos parâmetros fisiológicos em todos os animais, porém, havia queda acentuada às proximidades da morte. A hipotermia é um dos fatores que acompanham o choque hipovolêmico, podendo ser causa de morte (RADOSTITS et al., 2000).

Em bovinos (GRUNERT; GRUNERT, 1969) e equinos (RAPOSO et al., 2000, 2001) naturalmente envenenados, e em bovinos (CALDAS et al., 2008) e ovinos (ARAÚJO; BELLUOMINI, 1960, 1962; ARAGÃO et al., 2010) experimentalmente envenenados verificou-se sangue não digerido nas fezes (hematoquesia), achado também observado em todos os animais deste experimento (Ovinos 1, 2, 3, e 4). A presença de sangue não digerido nas fezes é resultado de hemorragia no trato intestinal distal causado pela movimentação do conteúdo intestinal ou por traumatismo pelo exame retal (SMITH, 2006).

O sangue na gengiva do Ovino 1 e na narina do Ovino 2 são alterações que podem ter ocorrido, na gengiva por lesão decorrente da mastigação e ranger de dentes, e na narina por algum trauma ou manipulação. Todos os ovinos apresentaram ranger de dentes (bruxismo) em algum momento, o que pode ser indicativo de estresse (RADOSTITS, 2000).

O tempo de evolução do quadro clínico foi diferente entre os Ovinos 1 e 3 (*Bothrops moojeni*) e Ovinos 2 e 4 (*Bothropoides neuwiedi*). Era esperado que os ovinos envenenados com o mesmo veneno desenvolvessem quadro clínico semelhante, o que de fato ocorreu; e que o tempo de evolução do quadro até a morte fosse também correspondente. Porém, os Ovinos 3 e 4 (fêmeas) tiveram evolução mais rápida (dois dias), ou seja, metade do tempo dos Ovinos 1 e 2 (machos). Essa diferença provavelmente ocorreu pelo fato de as fêmeas estarem prenhes. Visto que os Ovinos 2 e 4, macho, e fêmea prenhe respectivamente, receberam a mesma dose do veneno de *Bothropoides neuwiedi*. No caso dos Ovinos 1 e 3, essa diferença foi determinada também pela dose administrada, que foi não-letal para o Ovino 1 e, o dobro e letal para o Ovino 3.

Na avaliação do eritrograma os valores normais de hematócrito observados diferem do observado por Aragão et al. (2010) em ovinos envenenados por *Bothropoides jararaca* e *Bothrops jararacussu*, que provocaram moderada anemia normocítica normocrômica em ovinos. Essa alteração também foi observada no envenenamento por *Bothrops alternatus* (*Rhinocerothis alternatus*) em bovinos (CALDAS et al., 2008). Em todos os ovinos, apesar do quadro hemorrágico, não houve diminuição do hematócrito, do volume globular médio e nem da concentração de hemoglobina. Há casos em que pode haver retardo na queda do hematócrito após a

hemorragia, por contração esplênica, que pode aumentar temporariamente o número de hemácias circulantes e o hematócrito atinge valores mais baixos após 12 a 24 h da hemorragia (RADOSTITS et al., 2000). A palidez das mucosas é reflexo da redução do volume total por perda de sangue circulante (hipovolemia). A rápida perda de sangue total do sistema vascular causa falência circulatória periférica e anemia (RADOSTITS et al., 2000). O discreto aumento do hematócrito, observado nos Ovinos 1 e 2, ocorreu devido à hemoconcentração por desidratação.

O leucograma dos ovinos apresentou alterações leves e pouco significativas, como discreta leucopenia, caracterizada por eosinopenia, e monocitose. A eosinopenia é difícil de ser avaliada porque os leucogramas de animais clinicamente sadios podem conter poucos eosinófilos, mas pode ocorrer secundariamente ao aumento de corticosteróides endógenos ou exógenos, ou ainda nos processos inflamatórios ativos (SMITH, 2006). A linfopenia, no caso, pode estar associada ao estresse (SMITH, 2006).

As proteínas plasmáticas apresentaram-se moderadamente diminuídas em todos os ovinos. Essa observação também foi feita por Aragão et al. (2010) no envenenamento por *Bothropoides jararaca*. No caso do envenenamento por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* deste estudo as proteínas plasmáticas estavam diminuídas provavelmente pela perda para os tecidos, perda intestinal e renal (SMITH, 2006). A perda aguda de sangue não causa inicialmente mudança no volume globular (VG) ou na proteína plasmática total, embora a rápida mobilização do fluido extracelular para manter o volume sanguíneo circulante cause declínio do VG e da proteína plasmática entre 12 e 24 horas. A gravidade da perda de sangue pode ser parcialmente mascarada pela contração esplênica (SMITH, 2006).

Quanto à contagem de plaquetas observaram-se valores normais para os Ovinos 1, 2 e 3. Diferentemente do quadro evidenciado em humanos (BARRAVIERA, 1999), em bovinos (CALDAS et al., 2008), e em ovinos (ARAGÃO et al., 2010), que cursa com trombocitopenia, alteração observada no Ovino 4, provavelmente pelo consumo excessivo de plaquetas, que ocorre na coagulação intravascular disseminada (SMITH, 2006). A trombocitopenia deve ser bastante grave ($<20.000/\mu\text{L}$) para que ocorra sangramento espontâneo (RADOSTITS et al., 2000).

Os níveis de fibrinogênio permaneceram normais, diferentemente do observado em ovinos envenenados por *Bothropoides jararaca* e *Bothrops jararacussu* (ARAGÃO et al., 2010) e do envenenamento descrito em humanos (BARRAVIERA, 1999) e em cães (PÉREZ et al., 1997). O fibrinogênio é aumentado na doença inflamatória ativa, e sua redução pode ser resultado do consumo aumentado. No entanto, o aumento compensatório na produção de fibrinogênio mascara o seu consumo aumentado (SMITH, 2006), e possivelmente foi um dos motivos de termos observado valores normais de fibrinogênio.

Todos os ovinos apresentaram acentuado aumento nos níveis de creatinaquinase (CK), que é um indicador altamente sensível de dano muscular. A elevação persistente da CK sugere processo resultante de atividade e continuidade da lesão muscular (SMITH, 2006). Quanto maior o tempo em que o indivíduo fica em choque, maiores serão as lesões tissulares e os níveis de CK (SMITH, 2006), fato observado no Ovino 2.

No envenenamento por serpentes do gênero *Bothrops* e *Bothropoides* em humanos (FRANÇA; MÁLAQUE, 2003) e em experimentos realizados em camundongos ou ratos (MELO; SUARES-KURTZ, 1987; SANTOS et al., 1992; CALIL-ELIAS et al., 2002; SIFUENTES et al., 2008), bovinos (CALDAS et al., 2008) e ovinos (ARAGÃO et al., 2010) os níveis de CK também estavam aumentados. O acentuado aumento dos níveis séricos de CK também podem ocorrer em injeções intramusculares, exercício extenuante, ou transporte prolongado (SMITH, 2006), e na

síndrome da vaca caída ou esmagamento muscular (RADOSTITS et al., 2000; SMITH, 2006).

Os níveis de uréia estavam igualmente aumentados em todos os ovinos. Elevações nos níveis de uréia podem estar relacionadas com alterações no fluxo sanguíneo renal, causadas por diminuição do volume efetivo de líquido circulante (hipovolemia). Essa situação ocorre com frequência em animais com hemorragias acentuadas, animais debilitados e desidratados (SMITH, 2006). Em casos onde há um comprometimento renal suficiente para provocar a redução da taxa de filtração glomerular ocorre azotemia, ou seja, aumento dos níveis de uréia plasmática (ALPERS, 2005).

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, 1996), caninos (TAKAHIRA, 1996 apud FONTEQUE et al., 2001) e ovinos (ARAGÃO et al., 2010). O tempo de ativação da protrombina (TAP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) estavam acentuadamente aumentados. O TAP se torna aumentado quando o nível de fibrinogênio cai abaixo de 100 mg/dL ou quando há uma deficiência acentuada/consumo de protrombina e/ou fatores de coagulação V, VII e X (SMITH, 2006), ou fibrinogênio (ASTER, 2005). Geralmente, o consumo aumentado dos fatores é causado por coagulação intravascular disseminada (CID), que também causa TTPA prolongado (SMITH, 2006). O TTPA examina o funcionamento da via intrínseca da coagulação e é sensível à deficiência ou atividade anormal dos fatores VIII, IX, XI e XII, que nesse caso, ocorre por ação do veneno. Os tempos de coagulação foram projetados primariamente para propósitos de triagem e são muito insensíveis para pequenas anormalidades de um ou mais fatores (SMITH, 2006).

Com relação aos achados macroscópicos, foram observadas alterações significativas e características, que quando associadas ao histórico permitem o diagnóstico de envenenamento botrópico. Porém, não é possível estabelecer gênero e espécie de serpente envolvida no acidente, a menos que haja comprovação por captura e identificação. Essa dificuldade de diferenciação dos quadros hemorrágicos se dá uma vez que diversas espécies de serpentes, como *Bothrops moojeni*, *Bothropoides newiedi*, *Bothropoides jararaca*, e *Bothrops alternatus* (*Rhinocerophis alternatus*), provocam alterações clínicas e patológicas muito semelhantes nos animais. Diferentemente do quadro desenvolvido em ovinos inoculados experimentalmente com veneno de *Bothrops jararacussu*, que cursa com edema pulmonar agudo e edema no local da inoculação do veneno (ARAGÃO et al., 2010), dado importante que ajuda, mas que não é definitivo para o estabelecimento do diagnóstico.

Os ovinos que receberam veneno de *Bothrops moojeni* e *Bothropoides newiedi* neste trabalho, também apresentaram extensas áreas hemorrágicas no tecido subcutâneo, que se estendiam do focinho até ventralmente a região esternal e também aos membros torácicos. As hemorragias intramusculares ocorreram principalmente bilateralmente na face e pescoço. Já nos experimentos realizados em bovinos inoculados por via subcutânea com o veneno de *Bothrops alternatus* (*Rhinocerophis alternatus*), as hemorragias intramusculares eram restritas ao local de inoculação (CALDAS et al., 2008).

Costumava-se descrever o aumento de volume local, não só em bovinos, mas também em humanos e em outros animais (ARAUJO et al., 1963; BARRAVIERA, 1999; BICUDO, 1999; MENEZES, 1995, 1996; NOVAES et al., 1986; PÉREZ et al., 1997; RIBEIRO; JORGE, 1997) como edema. Isso decorria do fato de não serem feitas avaliações pós-morte. No caso do envenenamento por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides*

neuwiedi trata-se de acentuadas hemorragias subcutâneas e intramusculares nos locais próximos da inoculação, ou seja, hematomas, onde há muito derramamento de sangue. As desordens hemorrágicas são causadas pelas ações coagulantes e hemorrágicas do veneno. A ação coagulante provocada por substâncias que causam coagulação do fibrinogênio e são ativadoras do fator X e da protrombina, podem levar a um quadro de coagulação intravascular disseminada (CID) com formação de micro-coágulos na rede capilar, que pode desencadear insuficiência renal aguda. A ação hemorrágica é causada por fatores hemorrágicos que atuam provocando lise de células endoteliais dos capilares (MÉNDEZ; RIET-CORREA, 2007).

Com relação aos achados microscópicos, a necrose tubular aguda observada nos rins pode ser consequência da exposição à nefrotoxinas contidas no veneno ou nefropatia vasomotora por déficit de volume intravascular grave (SMITH, 2006; ALPERS, 2005). A necrose tubular aguda pode estar relacionada com o quadro de choque, que por sua vez também está associado a alterações específicas em diversos órgãos, incluindo a insuficiência hepática e a insuficiência cardíaca (McMANUS et al., 2010). A necrose tubular aguda nefrotóxica é provocada por lesão induzida quimicamente às células epiteliais tubulares, que são alvos preferenciais de certas toxinas, uma vez que absorvem e concentram toxinas (JENNETTE, 2010). No caso do envenenamento por serpentes, estudos em ratos com ação do veneno de *Bothrops moojeni* concluíram que há efeito nefrotóxico direto em células tubulares renais (BOER-LIMA et al., 1999). Já estudos em ratos com ação do veneno de *Bothropoides neuwiedi* concluíram que a presença de mioglobina, associada com as manifestações degenerativas e necróticas na luz dos túbulos, contribui para o estabelecimento da lesão renal (KOSCINCZUK et al., 2007).

As lesões vasculares acentuadas tiveram influência dominante no que se refere à formação de trombos na região de inoculação. No entanto, o endotélio não necessita estar lesado ou rompido para contribuir no desenvolvimento de trombos; qualquer perturbação no equilíbrio dinâmico do endotélio pode influenciar os eventos de coagulação local (MITCHELL, 2005; ASTER, 2005).

A necrose coagulativa de fibras musculares nas adjacências do local de inoculação pode estar associada à hipóxia celular ocasionada pela intensa hemorragia, que impede a adequada oxigenação dos tecidos nessa área, bem como, pela compressão exercida pelo aumento de volume, conforme Pai e Santo Neto (1999), ou pode ser decorrente do efeito direto dos fatores miotóxicos do veneno. Visto que o veneno possui várias miotoxinas que provocam dano nas células musculares (miotoxinas com estrutura de fosfolipase A2). Segundo Méndez e Riet-Correa (2007), a mionecrose é causada pela ação direta das miotoxinas na membrana plasmática das células musculares e, indiretamente pela isquemia decorrente das alterações na microvasculatura, induzidas pela liberação de substâncias vasoativas, como bradicinina e histamina, que causam intensa reação local, como edema, congestão, hemorragia e necrose. A lesão vascular também foi descrita em camundongos inoculados com o veneno de *Bothropoides jararaca*, *Bothrops jararacussu* e *B. alternatus* (*Rhinocerophis alternatus*) (QUEIRÓZ; PETTA, 1984).

A hemossiderose e a eritrofagocitose observadas nos linfonodos sugerem dano aos eritrócitos e intensa drenagem destes, decorrente da intensa hemorragia promovida pelo veneno na região da cabeça e pescoço.

As alterações observadas no rúmen possivelmente contribuíram para a queda de motilidade do órgão. A dor, especialmente abdominal, é um estímulo para que os receptores de dor aumentem o tônus simpático e provoquem inibição dos centros gástricos, o que resulta em queda de motilidade ruminal. Por outro lado, a falha na

contratilidade da musculatura lisa também contribui para a disfunção motora ruminal (SMITH, 2006).

Existem muitas enfermidades em ruminantes que cursam com manifestações clínicas semelhantes às verificadas no envenenamento por serpentes, por este motivo, é muito importante obterem-se informações detalhadas do histórico e do quadro clinicopatológico. No que se refere aos aspectos epidemiológicos, faz-se necessário o conhecimento da distribuição geográfica e o habitat das serpentes.

Devem ser considerados no diagnóstico os sinais clínicos, como transtornos gerais dos animais, e principalmente a tumefação na cabeça ou em um dos membros, assim como a presença de hemorragias nasais, orais e retais. Outro fator que ajuda no diagnóstico é a visualização da marca dos dentes da serpente na pele do animal atingido. Muitas vezes a inoculação do veneno é insuficiente para causar a morte de grandes animais. No entanto, podem ocorrer infecções bacterianas secundárias graves no local e levar a morte. Essas infecções bacterianas podem ser confundidas com carbúnculo sintomático, carbúnculo hemático, ou infecções não específicas (GRUNERT; GRUNERT, 1969; RADOSTITS et al., 2000).

O carbúnculo sintomático é uma enfermidade aguda, e possui características clínicas como anorexia, hipertermia, claudicação, tumefação na parte superior do membro e de músculos de áreas isoladas com crepitação e dor. Os principais achados de necropsia são miosite hemorrágica com presença de gases e nas cavidades presença de líquido hemorrágico com fibrina (RIET-CORREA, 2007). Já o carbúnculo hemático é uma doença rara em nosso meio, porém mesmo assim ainda há uma tendência em associar suas alterações ao acidente ofídico, devido à semelhança dos achados clínicos (LANGENEGGER, 1994). Os principais achados são mucosas hemorrágicas, frequência cardíaca elevada, atonia ruminal, edema de garganta, esterno, períneo, flanco e eliminação de sangue pelos orifícios naturais (FERNANDES, 2001).

A intoxicação por derivados cumarínicos é também caracterizada por evolução aguda e com achados clinicopatológicos de hemorragia nasal, diarreia sanguinolenta, aumento no tempo de sangramento, hemorragias extensas no endocárdio, nas serosas do rúmen e na mucosa do abomaso, hemorragias em fáscia muscular, por interferência na produção de protrombina no fígado (BRITO et al., 2005). No entanto, essa condição pode ser diferenciada, principalmente, pela ausência de tumefação, seja na face e pescoço, seja em membros.

A forma aguda de intoxicação por *Pteridium aquilinum* (samambaia), ou hematúria enzoótica, também deve ser considerada no diagnóstico diferencial no caso dos bovinos. Os principais sinais clínicos incluem febre (40-42°C), apatia, salivação e hemorragias, principalmente pelas gengivas, pela cavidade nasal e pelo trato gastrointestinal. Múltiplas petéquias podem ser observadas nas mucosas e na pele. Ocasionalmente observa-se hematúria e sangue no leite. A doença é fatal após um curso clínico de dois dias (ANJOS et al., 2008).

Adicionalmente, deve-se fazer o diagnóstico diferencial de condições que se apresentam com tumefações, como as alergias. Reações de hipersensibilidade à picada de abelha e outros, também podem causar tumefação no local da picada. Mas geralmente essas reações são mais leves que no envenenamento por serpentes (MÉNDEZ; RIET-CORREA, 2007).

A tumefação facial em ovinos e bovinos pode ocorrer também nos casos de intoxicação por plantas que causam fotossensibilização, e também podem ser considerados no diagnóstico diferencial (MÉNDEZ; RIET-CORREA, 2007).

6 CONCLUSÕES

1. O quadro clínico do envenenamento por *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi*, com inoculação via tecido subcutâneo, caracteriza-se por intensa hemorragia e formação de hematomas na região da inoculação e proximidades.
2. As doses de 0,82 mg/kg para o veneno de *Bothrops moojeni* e 1,0 mg/kg para o veneno de *Bothropoides neuwiedi* são potencialmente letais para ovinos.
3. Os venenos de *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* também tiveram efeito nefrotóxico nos ovinos deste estudo.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AIRES, R. A.; MARIN, J.B.; CECIM, M.S.; LEAL, M.L.R. 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: 25 julho. 2009.

ALBUQUERQUE, H.N.; COSTA, T.B.G.; CAVALCANTI, M.L.F. Estudo dos Acidentes Ofídicos Provocados por Serpentes do Gênero *Bothrops* Notificados no Estado da Paraíba. **Revista de Biologia e Ciências da Terra**, v.5, n.1, 2004.

ALPERS, C.E. O Rim. p. 999-1066. In: KUMMAR, V.; ABBAS, A.K.; FAUSTO, N. (Ed.), **Robbins & Cotran Patologia: bases patológicas das doenças**. 7ed, Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.

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.

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, 2000.

ANJOS, B.L.; IRIGOYEN, L.F.; FIGHERA, R.A.; DIEFENBACH, A.; KOMMERS, G.D.; BARROS, C.S.L. Intoxicação aguda por samambaia (*Pteridium aquilinum*) em bovinos na Região Central do Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.28, n.10, p.501-507, 2008.

ARAGÃO, A. P.; TOKARNIA, C.H.; GRAÇA, F.A.S.; FRANÇA, T.N.; COELHO, C.D.; CALDAS, S.A.; PEIXOTO, P.V. Envenenamento experimental por *Bothropoides jararaca* e *Bothrops jararacussu* em ovinos: aspectos clínico-patológicos e laboratoriais. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.30, n.9, p.717-728, 2010.

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 dos venenos ofídicos II: doses mortais para bovinos. **Arquivos do Instituto Biológico**, São Paulo, v.30, p.43-48, fev.1963.

ASTER, J.C. Distúrbios hemorrágicos e dos eritrócitos. p. 651-693. In: KUMMAR, V.; ABBAS, A.K.; FAUSTO, N. (Ed.), **Robbins & Cotran Patologia: bases patológicas das doenças**. 7ed, Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.

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. 411p.

BASTOS, S.A.; SILVEIRA, G.F.; VEGA, D.S.M.; MARTINS-NETO, R.G. Acidentes ofídicos em Juiz de Fora e região de 2004 a 2006. **Anais do VIII Congresso de Ecologia do Brasil, 23 a 28 de Setembro de 2007, Caxambu – MG.**

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, 1999. p.375-387.

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

BOCHNER, R.; STRUCHINER, C.J. Acidentes por animais peçonhentos e sistemas nacionais de informação. **Cadernos de Saúde Pública,** Rio de Janeiro, v.18, n.3, p.735-746, 2002.

BOER-LIMA, P.A.; GONTIJO, J.A.R.; CRUZ-HÖFLING, M.A. Histologic and functional renal alterations caused by *Bothrops moojeni* venom in rats. **The American Society of Tropical Medicine and Hygiene,** v.16, n.5, p.698-706, 1999.

BORGES, C.C.; SADAHIRO, M.; SANTOS, M.C. Aspectos epidemiológicos e clínicos dos acidentes ofídicos ocorridos nos municípios do Estado do Amazonas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical,** v.32, n.6, p.637-646, 1999.

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

BORGES, R.C.; ARAUJO, A.F.B. Seleção de hábitat em duas espécies de jararaca (*Bothrops moojeni* Hoge e *B. neuwiedi* Wagler) (Serpentes, Viperidae). **Revista Brasileira de Biologia,** v.58, n.4, p. 591-601, 1998.

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.

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.; TOKARNIA, C.H.; FRANÇA, T.N.; BRITO, M.F.; GRAÇA, F.A.S.; CLEIDE D. COELHO, C.D.; PEIXOTO, P.V. 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.; THATTASSERY, E.; MARTINEZ, A.M.B.; MELO, P.A. 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, n.10, p. 1233-1235, 2002.

CAMPBELL, J.A.; LAMAR, W.W. **The Venomous Reptiles of Latin America**. Ithaca. London. 1989. 425p.

CARVALHO, M.A.; NOGUEIRA, F. Serpentes da área urbana de Cuiabá, Mato Grosso: aspectos ecológicos e acidentes ofídicos associados. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.14, n.4, p.753-763, 1998.

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.

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

FERREIRA, M.L.; MOURA-DA-SILVA, A.M.; FRANÇA, F.O.; CARDOSO, J.L.; MOTA, I. Toxic activities of venoms from nine *Bothrops* species and their correlation with lethality and necrosis. **Toxicon**, Elmsford, v.30, n.12, p. 1603-1608, 1992.

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 no Brasil: 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.

FURTADO, M. F. D.; MARUYAMA, M.; KAMIGUTI, A.S.; ANTONIO, L.C. Comparative study of nine *Bothrops* snake venoms from adult female snakes and their offspring. **Toxicon**, Elmsford, v. 29, n. 2, p. 219-226, 1991.

GARCÍA, M.M.; DIAZ, R.R.S. Ofidismo. Estudio de 30 casos en Brasil. **Revista Cubana de Medicina General Integral**. v.22, n.2, 2006.

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.; PEIXOTO, P.V.; COELHO, C.D.; CALDAS, S.A.; TOKARNIA, C.H. Aspectos clínico-patológicos e laboratoriais do envenenamento crotálico experimental em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 28, n. 6, p. 261-270, 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: Notícias Medico-veterinarias**, Marburg, v. 3, p. 213-227, 1969.

HOGUE, A.R. Preliminary account on Neotropical Crotalinae (Serpentes, Viperidae). **Memórias do Instituto Butantan**, v.32, p.109-184, 1965.

HOGUE, A.R.; ROMANO-HOGUE, S.A.R.W.L. Sinopse das serpentes peçonhentas do Brasil. 2ed. **Memórias do Instituto Butantan**, v.42/43. 1978, 1979. p.373-496.

JENNETTE, J.C. O rim. p. 843-900. In: RUBIN, E.; GORSTEIN, F.; RUBIN, R.; SCHWARTING, R. STRAYER, D. (Ed). **Rubin patologia. Bases clinicopatológicas da medicina**. 4ed. Rio de Janeiro: Koogan, 2010.

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.

KOSCINCZUK, P.; ORTEGA, H.; DAILLARD, B.; MUSSART, N.B. Valoración bioquímica, histopatológica e inmunohistoquímica del daño renal causado por veneno de *Bothrops neuwiedi* en ratas. **Revista Veterinária**, v.18, n.1. p.14-19, 2007.

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

LEMOES, J.C.; ALMEIDA, T.D.; FOOK, S.M.L.; PAIVA, A.A.; SIMÕES, M.O.S. Epidemiologia dos acidentes ofídicos notificados pelo Centro de Assistência e Informação Toxicológica de Campina Grande (Ceatox-CG), Paraíba. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.12, n.1, p.50-59, 2009.

LIMA, J.S.; JÚNIOR, H.M.; MARTELLI, D.R.B.; SILVA, M.S.; CARVALHO, S.F.G.; CANELA, J.R.; BONAN, P.R.F. Perfil dos acidentes ofídicos no norte do Estado de Minas Gerais, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.42, n.5, p.561-564, 2009.

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. 2010.

McMANUS, B.M.; ALLARD, M.M.F.; YANAGAWA, B. Distúrbios hemodinâmicos. p. 289-318. In: RUBIN, E.; GORSTEIN, F.; RUBIN, R.; SCHWARTING, R. STRAYER, D. (Ed). **Rubin patologia. Bases clinicopatológicas da medicina**. 4ed. Rio de Janeiro: Koogan, 2010.

MELGAREJO, A.F. Serpentes peçonhentas do Brasil. In: CARDOSO, J.L.C. et al. **Animais peçonhentos do Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes**. São Paulo, Sarvier, 1993.

MELO, M. M.; SILVA JR, P.G.P.; LAGO, L.A.; VERÇOSA JR, D.; HABERMEHL, G.G. Envenenamento botrópico. In: ARAÚJO, R.B.; OLIVEIRA, M.M.V.; NUNES, I.J. (Ed.), Serpentes Venenosas. **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.

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

MÉNDEZ, M.C.; RIET-CORREA, F. Envenenamento botrópico, p.31-38. In: RIET-CORREA F., SCHILD A.L., LEMOS R.A.A.; BORGES J.R.J. (Ed.), **Doenças de Ruminantes e Equídeos**, v.2, 3ed. Palotti, Santa Maria, 2007.

MENEZES, R. V. Ofidismo em bovinos. **Arquivo EMV-UFBA**, Salvador, v. 18, n. 1, p. 224-230, 1995, 1996.

MITCHELL, R.N. Disfunções hemodinâmicas, doença tromboembólica e choque, p. 125-151. In: KUMMAR, V.; ABBAS, A.K.; FAUSTO, N. (Ed.), **Robbins & Cotran Patologia: bases patológicas das doenças**. 7ed, Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.

MONTEIRO, R. Q.; YAMANOUYE, N.; CARLINI, C.R; GUIMARÃES, J.A.; BON, C.; ZINGALI, R.B. 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.

MORENO, E.; QUEIROZ-ANDRADE, M.; LIRA-DA-SILVA, R.M.; TAVARES-NETO, J. Características clínicoepidemiológicas dos acidentes ofídicos em Rio Branco, Acre. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.38, n.1, p.15-21, 2005.

NOVAES, A. P.; LUCAS, S.; ABE, A.S.; FERNANDES, W.; PUERTO G.; ALMEIDA, I.L. Envenenamento botrópico em bovinos: tratamento opcional. **Circular Técnica Embrapa**, São Carlos, n. 3, p. 29, 1986.

OLIVEIRA, F.N.; BRITO, M.T.; MORAIS, I.C.O.; FOOK, S.M.L.; ALBUQUERQUE, H.N. Acidentes causados por serpentes dos gêneros *Bothrops* e *Bothropoides* no Estado da Paraíba: aspectos clínicos e epidemiológicos. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.43, n.6, 2010.

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.; MELO, M.M.; RIBEIRO, E.L.; LAGO, L.A.; LUCIA, M. Achados histopatológicos em bovinos experimentalmente envenenados com veneno de *Bothrops alternatus*. In: CONBRAVET, 31., 2004, São Luiz. **Resumo...** São Luiz: [s. n.], 2004b.

OLIVEIRA, N.J.F.; RIBEIRO, E.L.; SILVA, J.P.G.P.; LAGO, L.A.; LUCIA M.; MELO, M.M. Bovine blood profile after *Bothrops alternatus* envenomation. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE TOXICOLOGIA, 8.. 2004, Angra dos Reis. **Resumos...** Angra dos Reis: [s.n.], 2004a.

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.

PACHECO, U.P.; ZORTÉA, M. Snakebites in southwestern Goiás State, Brazil. **Journal of venomous animals and toxins including tropical diseases**. v.14, n.1, p.141-151, 2008.

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.

PÉREZ, O. A.; KOSCINCZUK, P.; FLINTA, S.M.; MAIDANA, H.R.; NEGRETE, M.S. *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 gêneros *Bothrops* y *Crotalus* de Argentina. **Toxicon**, Elmsford, v. 36, n. 8, p. 1165-1172, Aug. 1998.

PINHO, F.M.O.; OLIVEIRA, E.S.; FALEIROS, F. Acidente ofídico no Estado de Goiás. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.50, p.93-96, 2004.

PINTO, R. N. L. Snakebite accidents in Goiás. **Memórias do Instituto Butantan**, v.52, p.47-48, 1990.

PUORTO, G. Serpentes brasileiras de importância médica, p. 143-149. In: S. SCHVARTSMAN (ed.), **Plantas Venenosas e Animais Peçonhentos**. 2ed., Sarvier, São Paulo, 1992. 288p.

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, O.M.; GAY, C.C.; BLOOD, D.C.; HINCHCLIFF, K.W. **Clínica veterinária: um tratado de doenças dos bovinos, ovinos, suínos, caprinos e equinos**. 9ed. Rio de Janeiro. Guanabara, 2000. 1737 p.

RAPOSO, J. B.; MÉNDEZ, M.C.; BAIALARDI, C.E.G.; RAFFI, M.B. Acidente ofídico em equino 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, 2001.

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. Carbúnculo sintomático, p. 264-267. In: RIET-CORREA F., SCHILD A.L., LEMOS R.A.A.; BORGES J.R.J. (Ed.), **Doenças de Ruminantes e Equídeos**, v.1, 3ed. Palotti, Santa Maria, 2007.

ROJAS, C.A.; GONÇALVES, M.R.; ALMEIDA-SANTOS, S.M. Epidemiologia dos acidentes ofídicos na região noroeste do estado de São Paulo, Brasil. **Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal**, v.8, n.3, p.193-204, 2007.

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.

SANTOS, M. C.; GONÇALVES, L.R.C.; FORTES-DIAS, C.L.; CURY, Y.; GUTIÉRREZ, J.M.; FURTADO, M.F. 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.; MELO, M.M.; JACOME, D.O.; FERREIRA, K.M.; SABAINI, R.M. Hemograma de cães envenenados experimentalmente com *Bothrops alternatus* após diferentes tratamentos. **Revista Brasileira Saúde Produção Animal**, Salvador, v. 4, n. 1, p. 1-11, 2003.

SAZIMA, I., 1992, Natural history of the jararaca pitviper, *Bothrops jararaca*, in southeastern Brazil, pp. 199-216. In: J. A. CAMPBELL & E. D. BRODIE, JR. (eds.), **Biology of the Pitvipers**, Selva, 467p.

SBH (Sociedade Brasileira de Herpetologia). **Brazilian reptiles: list of species**. 2008. Disponível em: <<http://www.sbherpetologia.org.br>>. Acesso em: 12 jul. 2009.

SBH (Sociedade Brasileira de Herpetologia). **Brazilian reptiles: list of species**. 2010. Disponível em: <<http://www.sbherpetologia.org.br>>. Acesso em: 15 dez. 2010.

SIFUENTES, D. N.; EL-KIK, C.Z.; TOMAZ, M.A.; STRAUCH, M.A.; RICARDO, H.D.; CALIL-ELIAS, S.C.; ARRUDA, E.Z.; SCHWARTZ, E.F.; MELO, P.A. 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 JÚNIOR, P.G.P.; MELO, M.M.; LÚCIA, M.; HABERMEHI, G.G. 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.

SMITH, B.P. **Medicina Interna de Grandes Animais**. BRADFORD P. SMITH, 3ed, São Paulo, Manole, 2006.

SOERENSEN, B. BARROS, A.R.; ZEZZA NETO, L.; OLIVEIRA, A.M.; SANTOS, R.V.; MESSIAS, C.V.; SILVA, A.R.C.; CAPOSSOLI, E.A.; CAVALCANTE, N.B.C.; VELLUCCI, S.C.C.; REPETTI, E.; SANTOS, P.C.G.; PACCHINI, C.E.; ALVES JÚNIOR, M. Aspecto clínico e laboratorial do envenenamento botrópico e crotálico em bovinos. **Unimar Ciências**, Marília, v. 4, n. 2, p. 28-33, 1995.

SVS/MS (Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde). **Boletim eletrônico epidemiológico**. Ano 9, n.1, junho 2009. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim_epidemiologico_zoonoses_062009.pdf>. Acesso em: 20 de agosto, 2010.

TOKARNIA, C. H.; BRITO, M.F.; MALAFAIA, P.; PEIXOTO, P.V. 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.

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

8 ANEXOS

Anexo A. Avaliações laboratoriais de eritrograma, plaquetas, e proteínas plasmáticas dos ovinos envenenados experimentalmente com os venenos de *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi*.

OVINO 1	Tempo zero	Tempo 19	Tempo 29	Valores de referência
Eritrograma				
Eritrócitos (x 10 ⁶ /μL)	12,5	16,1	11,0	8,0 – 15,0
Hemoglobina (g/dL)	13,5	17,5	12,1	8,0 – 16,0
Hematócrito (%)	41,0	52,5	36,0	24,0 – 49,0
VGM (fL)	32,8	32,6	32,7	23,0 – 48,0
CHGM (%)	32,9	33,3	33,6	29,0 – 35,0
Plaquetometria (μ/L)	773.000,0	350.000,0	760.000,0	300.000,0 – 800.000,0
Proteína plasmática (g/dL)	6,7	5,0	5,2	6,0 – 7,9

OVINO 2	Tempo zero	Tempo 22	Tempo 29	Valores de referência
Eritrograma				
Eritrócitos (x 10 ⁶ /μL)	16,2	10,7	8,6	8,0 – 15,0
Hemoglobina (g/dL)	17,6	11,6	9,6	8,0 – 16,0
Hematócrito (%)	53,0	34,9	29,0	24,0 – 49,0
VGM (fL)	32,7	32,6	33,7	23,0 – 48,0
CHGM (%)	33,2	33,2	33,1	29,0 – 35,0
Plaquetometria (μ/L)	693.000,0	410.000,0	740.000,0	300.000,0 – 800.000,0
Proteína plasmática (g/dL)	6,8	4,1	4,1	6,0 – 7,9

OVINO 3	Tempo zero	Tempo 22	Tempo 26	Valores de referência
Eritrograma				
Eritrócitos (x 10 ⁶ /μL)	10,9	10,3	8,4	8,0 – 15,0
Hemoglobina (g/dL)	12,0	11,3	9,3	8,0 – 16,0
Hematócrito (%)	36,0	34,00	28,0	24,0 – 49,0
VGM (fL)	33,0	33,0	33,0	23,0 – 48,0
CHGM (%)	33,3	33,3	33,3	29,0 – 35,0
Plaquetometria (μ/L)	485.000,0	922.000,0	381.000,0	300.000,0 – 800.000,0
Proteína plasmática (g/dL)	6,0	3,8	3,9	6,0 – 7,9

OVINO 4	Tempo zero	Tempo 22	Tempo 30	Valores de referência
Eritrograma				
Eritrócitos (x 10 ⁶ /μL)	15,0	13,6	10,6	8,0 – 15,0
Hemoglobina (g/dL)	13,6	15,0	11,6	8,0 – 16,0
Hematócrito (%)	45,00	45,0	35,0	24,0 – 49,0
VGM (fL)	30,00	33,0	33,0	23,0 – 48,0
CHGM (%)	30,2	33,3	33,3	29,0 – 35,0
Plaquetometria (μ/L)	825.000,00	634.000,0	177.000,0	300.000,0 – 800.000,0
Proteína plasmática (g/dL)	6,2	4,0	3,6	6,0 – 7,9

Anexo B. Avaliações bioquímicas dos ovinos envenenados experimentalmente com os venenos de *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi*.

OVINO 1	Tempo zero	Tempo 19	Tempo 29	Valores de referência
Tempo de protrombina (seg)	27,00	35,00	29,00	22,00 – 55,00
Tempo de tromboplastina parcial ativada (seg)	52,00	57,00	46,00	44,00 – 64,00
Fibrinogênio (mg/dL)	200,00	200,00	200,00	100 – 500
Uréia (mg/dL)	49,00	41,00	53,00	8,00 – 20,00
Creatinaquinase (CK) (UI/L)	157,00	306,00	557,00	66,00 – 120,00

OVINO 2	Tempo zero	Tempo 22	Tempo 29	Valores de referência
Tempo de protrombina (seg)	23,00	33,00	28,00	22,00 – 55,00
Tempo de tromboplastina parcial ativada (seg)	48,00	85,00	78,00	44,00 – 64,00
Fibrinogênio (mg/dL)	200,00	100,00	100,00	100 – 500
Uréia (mg/dL)	47,00	70,00	113,00	8,00 – 20,00
Creatinaquinase (CK) (UI/L)	162,00	1.119,00	2.880,00	66,00 – 120,00

OVINO 3	Tempo zero	Tempo 22	Tempo 26	Valores de referência
Tempo de protrombina (seg)	24,00	> 2 min	> 2 min	22,00 – 55,00
Tempo de tromboplastina parcial ativada (seg)	56,00	>2 min	> 2 min	44,00 – 64,00
Fibrinogênio (mg/dL)	-	200,00	200,00	100 – 500
Uréia (mg/dL)	55,00	74,00	94,00	8,00 – 20,00
Creatinaquinase (CK) (UI/L)	147,00	344,00	619,00	66,00 – 120,00

OVINO 4	Tempo zero	Tempo 22	Tempo 30	Valores de referência
Tempo de protrombina (seg)	28,00	1,13	> 2 min	22,00 – 55,00
Tempo de tromboplastina parcial ativada (seg)	58,00	> 2 min	> 2 min	44,00 – 64,00
Fibrinogênio (mg/dL)	200,00	200,00	200,00	100 – 500
Uréia (mg/dL)	39,00	32,00	51,00	8,00 – 20,00
Creatinaquinase (CK) (UI/L)	159,00	527,00	654,00	66,00 – 120,00

Anexo C. Avaliações laboratoriais de leucograma dos ovinos envenenados experimentalmente com os venenos de *Bothrops moojeni* e *Bothropoides neuwiedi* (continua).

OVINO 1	Tempo zero		Tempo 19		Tempo 29		Valores de referência	
	Relativo (%)	Absoluto (µL)	Relativo(%)	Absoluto(µL)	Relativo (%)	Absoluto(µL)	Relativo(%)	Absoluto (µL)
Basófilos	0	0	0	0	0	0	0-3	0-100
Eosinófilos	0	0	1	96	0	0	1-10	100-1.250
Mielócitos	0	0	0	0	0	0	0-0	0-0
Metamielócitos	0	0	0	0	0	0	0-0	0-0
Neutrófilos bastonetes	0	0	0	0	0	0	0-2	0-300
Neutrófilos segmentados	59	5.015	81	7.776	69	7.176	10-50	3.000-11.500
Linfócitos	41	3.485	18	1.728	29	3.016	40-75	1.000-4.800
Monócitos	0	0	0	0	2	208	1-6	150-1.350
Leucócitos totais	8.500 µL		9.600 µL		10.400 µL		4.000-12.000 µL	

OVINO 2	Tempo zero		Tempo 22		Tempo 29		Valores de referência	
	Relativo(%)	Absoluto (µL)	Relativo (%)	Absoluto (µL)	Relativo (%)	Absoluto (µL)	Relativo (%)	Absoluto (µL)
Basófilos	0	0	0	0	0	0	0-3	0-100
Eosinófilos	2	124	1	42	0	0	1-10	100-1.250
Mielócitos	0	0	0	0	0	0	0-0	0-0
Metamielócitos	0	0	0	0	0	0	0-0	0-0
Neutrófilos bastonetes	0	0	1	42	0	0	0-2	0-300
Neutrófilos segmentados	52	3.224	79	3.318	79	3.871	10-50	3.000-11.500
Linfócitos	46	2.852	18	756	20	980	40-75	1.000-4.800
Monócitos	0	0	1	42	1	49	1-6	150-1.350
Leucócitos totais	6.200 µL		4.200 µL		4.900 µL		4.000-12.000 µL	

Anexo C. Continuação.

OVINO 3	Tempo zero		Tempo 22		Tempo 26		Valores de referência	
	Relativo (%)	Absoluto (µL)	Relativo (%)	Absoluto (µL)	Relativo (%)	Absoluto (µL)	Relativo (%)	Absoluto (µL)
Basófilos	0	0	0	0	0	0	0-3	0-100
Eosinófilos	1	67	0	0	0	0	1-10	100-1.250
Mielócitos	0	0	0	0	0	0	0-0	0-0
Metamielócitos	0	0	0	0	0	0	0-0	0-0
Neutrófilos bastonetes	0	0	4	264	2	78	0-2	0-300
Neutrófilos segmentados	51	3.417	82	5.412	86	3.354	10-50	3.000-11.500
Linfócitos	45	3.015	13	858	10	390	40-75	1.000-4.800
Monócitos	3	201	1	66	2	78	1-6	150-1.350
Leucócitos totais	6.700 µL		6.600 µL		3.900 µL		4.000-12.000 µL	

OVINO 4	Tempo zero		Tempo 22		Tempo 30		Valores de referência	
	Relativo (%)	Absoluto (µL)	Relativo (%)	Absoluto (µL)	Relativo (%)	Absoluto (µL)	Relativo (%)	Absoluto (µL)
Basófilos	0	0	0	0	0	0	0-3	0-100
Eosinófilos	4	480	0	0	0	0	1-10	100-1.250
Mielócitos	0	0	0	0	0	0	0-0	0-0
Metamielócitos	0	0	0	0	0	0	0-0	0-0
Neutrófilos bastonetes	0	0	0	0	1	94	0-2	0-300
Neutrófilos segmentados	44	5.280	75	6.600	72	6.768	10-50	3.000-11.500
Linfócitos	48	5.760	24	2.112	22	2.068	40-75	1.000-4.800
Monócitos	4	480	1	88	5	470	1-6	150-1.350
Leucócitos totais	12.000 µL		8.800 µL		9.400 µL		4.000-12.000 µL	