

**UFRRJ**

**INSTITUTO DE VETERINÁRIA**

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

**TESE**

**Aspectos Clínico-patológicos e  
Laboratoriais do Envenenamento  
Crotálico Experimental em Bovinos**

**Flávio Augusto Soares Graça**

**2007**



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

**ASPECTOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS E  
LABORATORIAIS DO ENVENENAMENTO  
CROTÁLICO EXPERIMENTAL EM BOVINOS**

**FLÁVIO AUGUSTO SOARES GRAÇA**

*Sob a Orientação do Professor*  
**Carlos Hubinger Tokarnia**

*e Co-orientação do Professor*  
**Paulo Fernando de Vargas Peixoto**

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

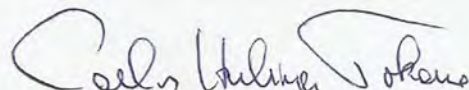
Seropédica, RJ  
Abril de 2007

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

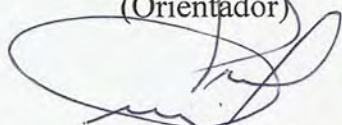
FLÁVIO AUGUSTO SOARES GRAÇA

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


DISSERTAÇÃO (TESE) APROVADA EM 26/04/07 (Data da defesa)




Carlos Hubinger Tokarnia. MV, L.D. UFRRJ  
(Orientador)



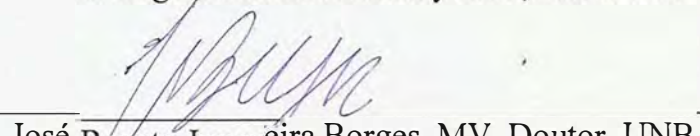
Paulo F. de Vargas Peixoto. MV, Doutor. UFRRJ



Aníbal R. Melgarejo. Biólogo, Ph.D. IVB



Nádia Regina Pereira Almosny. MV, Ph.D. UFF



José Renato Junqueira Borges. MV, Doutor. UNB

À minha esposa Márcia e meus filhos Daniel e Luizah. Juntos formamos a família mais linda do mundo.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por toda a força, e proteção que recebi até hoje.

Aos meus pais Rogério e Maria do Carmo, pelo exemplo de honestidade e pelo incansável apoio em todos os momentos da minha vida. Espero conseguir transmitir aos meus filhos o exemplo de dedicação, abnegação e caráter que vocês me passaram.

À minha esposa Márcia, grande amor da minha vida, pelo apoio e estímulo afetivo e profissional.

Aos meus filhos, Daniel e Luizah, frutos de amor e alegria para minha vida. Meu maior desejo será sempre a felicidade de vocês. Perdoem-me pela ausência nos momentos de trabalho.

Aos familiares que estão sempre ao meu lado: Pedro, Fabiana, César, Shirley e a todos os demais que torcem pelo meu sucesso.

Ao Prof. Carlos Hubinger Tokarnia, uma das pessoas mais respeitáveis e íntegras com quem tive a honra de conviver em toda a minha vida. Obrigado pelo exemplo profissional.

Ao Prof. Paulo Fernando de Vargas Peixoto, agradeço pela confiança, dedicação e entusiasmo depositados em meu trabalho. Este tempo de doutorado serviu também para ver o grande amigo que eu tenho em você.

Ao Prof. José Renato Junqueira Borges, pessoa a que devo grande parte de minha formação profissional.

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

Aos ex-alunos e agora colegas de pós-graduação Ana Paula Aragão e Saulo Caldas pelo apoio incansável para a execução deste trabalho.

Aos colegas de trabalho do Serviço de Medicina Veterinária da Polícia Militar do Estado do Rio de Janeiro pelo apoio.

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

## RESUMO

GRAÇA, Flávio Augusto Soares. **Aspectos clínico-patológicos e laboratoriais do envenenamento crotálico experimental em bovinos**. 2006. 124p. Tese (Doutorado em Ciências Veterinárias, Sanidade Animal). Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2007.

Reproduziu-se experimentalmente o envenenamento crotálico, através da inoculação, por via subcutânea, do veneno de *Crotalus durissus terrificus* (Cascavel sul-americana) em dez bovinos mestiços, com peso variando entre os 125 e 449 quilogramas e idade entre 12 e 36 meses. Dois animais na mesma faixa etária e padrão racial foram utilizados como controle. O animal que recebeu dose de 0,03 mg/kg p.v. foi a óbito 7h40min após a inoculação. A dose de 0,015 mg/kg p.v. induziu o óbito em quatro de sete bovinos inoculados, enquanto os dois animais que receberam 0,0075 mg/Kg, adoeceram discretamente e se recuperaram. Os sintomas tiveram início entre 1h30min e 13h45min após a inoculação. A evolução oscilou entre 5h25min e 44h59min para os animais que morreram e entre 33h15min e 17 dias entre os animais que se recuperaram. Os principais sinais nervosos observados foram diminuição da resposta aos estímulos externos, reflexos hipotônicos, arrastar dos cascos no solo, aparente letargia, paralisia do globo ocular e da língua, decúbito esternal e lateral. Verificou-se também adipsia constante e petéquias nas mucosas vaginal e conjuntival. Observaram-se discreto a moderado aumento do tempo de sangramento em seis animais e moderado aumento do tempo de tromboplastina parcial ativada em sete bovinos. Houve moderada leucocitose com neutrofilia, linfopenia relativa, eosinopenia, monocitose e discreto aumento do número de bastões. Foi evidenciado significativo aumento dos níveis séricos de creatinaquinase, da ordem de dez vezes. Não foram observadas alterações significativas através da urinálise. À necropsia constataram-se edema quase imperceptível no local da inoculação, discretas petéquias e sufusões no epicárdio, omento, vesícula biliar e mucosa da bexiga. Os exames histopatológicos revelaram necrose (hialinização) de grupos de miócitos ou em miócitos isolados em dez diferentes músculos esqueléticos examinados, próximos ou distantes do local de inoculação. Diante do quadro clínico-patológico foram feitas observações sobre o diagnóstico do envenenamento crotálico e sua diferenciação com enfermidades que cursam com paralisia e necrose muscular em bovinos do Brasil.

**Palavras-chave:** Envenenamento. *Crotalus*. Bovino.

## ABSTRACT

GRAÇA, Flávio Augusto Soares. **Clinic-pathological and laboratorial aspects of experimental crotalus poisoning in bovine.** 2006. 124p. Tesis (Doctorate in Veterinary Sciences, Animal Sanitation). Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2007.

Crotalus poisoning was experimentally reproduced by inoculation of *Crotalus durissus terrificus* (South American Rattlesnake) venom by subcutaneous via in ten clinically healthy mixed breed bovine, weighing between 125 and 449 kg and aged 12 to 36 months. Two bovine of the same age range and breed standard were used as controls. The bovine that received a 0.03 mg/kg p.v. dose died 7h40min after inoculation. A 0.015 mg/kg p.v. dose provoked death in four out of seven inoculated bovine, while two bovine experimentally poisoned with 0.0075 mg/kg p.v. became mildly sick and recovered. Onset of symptoms occurred between 1h30min and 13h45min after inoculation. Evolution oscillated between 5h25min and 44h59min for bovine deaths and between 33h15min and 17 days for bovine that recovered. The principal nervous signs observed were diminished response to external stimuli, hypotonic reflexes, dragging of hooves along the ground, apparent lethargy, difficulties in moving around obstacles, ocular globe paralysis, lateral and sternal decubitus and tongue paralysis. Constant adypsia and petechiae in the conjunctival and vaginal mucosa was also verified. A discrete to moderate increase in bleeding time was verified in six bovine and a moderate increase in partial thromboplastin time was activated in seven bovine. Moderate leukocytosis with neutrophilia, relative lymphopenia, eosinopenia and monocytosis occurred and a discrete increase in the number of rods. A significant increase in creatine kinase serum levels was observed, of a ten-fold order. No significant alterations were observed at urinalysis. At necropsy there were minimal edema at the inoculation site, discrete petechiae and suffusions in the epicardium, omentum, biliary vesicle and bladder mucosa. Histopathological examination revealed necrosis (hyalinization) of groups or isolated myocytes in ten different muscles examined, both close and distant from the inoculation site. Faced with the clinic-pathological picture, observations were made regarding the diagnosis of crotalus envenomation and its differentiation from diseases which course with paralysis and muscular necrosis in cattle in Brazil.

**Key words:** Poisoning. *Crotalus*. Bovine.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b>	Distribuição da <i>Crotalus durissus</i> no Brasil.	<b>5</b>
<b>Figura 2.</b>	Mapa do Estado do Rio de Janeiro mostrando locais de existência da Mata Atlântica e a invasão por parte das <i>Crotalus durissus terrificus</i> na região do Vale do Rio Preto.	<b>5</b>
<b>Figura 3.</b>	Serpente <i>Crotalus durissus terrificus</i> no Estado do Rio de Janeiro.	<b>6</b>
<b>Figura 4.</b>	A. Fotomicrografia da presa de um viperídeo neonato; B. Veja canal central que tem comunicação com a glândula do veneno.	<b>6</b>
<b>Figura 5.</b>	Esquema do mecanismo de ação da acetilcolina na placa motora e o seu bloqueio pela neurotoxina pré-sináptica crotoxina.	<b>11</b>
<b>Figura 6.</b>	Mecanismo de ação coagulante do veneno crotálico, através do qual a enzima tipo trombina consome o fibrinogênio e dificulta a formação de coágulo estável.	<b>11</b>
<b>Figura 7.</b>	Inoculação de veneno crotálico feita no terço superior da região glútea, por via subcutânea (Bovino 2).	<b>24</b>
<b>Figura 8.</b>	Dispositivo que garante a profundidade de inoculação (seis milímetros).	<b>24</b>
<b>Figura 9.</b>	Animal agitado com a aproximação humana - minutos antes da inoculação (Bovino 5).	<b>36</b>
<b>Figura 10.</b>	Animal permitindo a aproximação - 13 horas e 45 minutos após a inoculação (Bovino 5).	<b>36</b>
<b>Figura 11.</b>	Dificuldade de mastigação em função da paresia parcial da língua e masseter - 25 horas e trinta minutos após a inoculação (Bovino 10).	<b>38</b>
<b>Figura 12.</b>	Variação da temperatura retal do tempo “zero” (momento da inoculação) até 48 horas após a inoculação.	<b>39</b>
<b>Figura 13.</b>	Variação da frequência cardíaca do tempo “zero” até 48 horas após a inoculação.	<b>40</b>



<b>Figura 14.</b>	Variação da frequência respiratória do tempo “zero” até 48 horas após a inoculação.	<b>41</b>
<b>Figura 15.</b>	Petéquias na mucosa vaginal - três dias após a inoculação (Bovino 3).	<b>42</b>
<b>Figura 16.</b>	Decúbito lateral, relaxamento do esfíncter anal, paresia de cauda e leve timpanismo - 16 horas e 15 minutos após a inoculação (Bovino 9).	<b>42</b>
<b>Figura 17.</b>	Hipotonia muscular marcada (flacidez) durante a “prova do carrinho de mão” - três horas após a inoculação (Bovino 10).	<b>45</b>
<b>Figura 18.</b>	Animal em decúbito esternal submetido à prova do tempo de sangramento - 15 horas e 10 minutos após a inoculação; paralisia flácida da língua (Bovino 2).	<b>45</b>
<b>Figura 19.</b>	Paralisia do globo ocular demonstrada pela rotação da cabeça - 22 horas e 30 minutos após a inoculação (Bovino 10).	<b>46</b>
<b>Figura 20.</b>	Ausência de paralisia do globo ocular - (Bovino 12 - controle).	<b>46</b>
<b>Figura 21.</b>	Decúbito lateral e facilidade de exposição da língua devido à perda do tônus muscular - 15 horas após a inoculação (Bovino 2).	<b>47</b>
<b>Figura 22.</b>	Leucometria global mensurada no tempo “zero” e o valor máximo após a inoculação.	<b>50</b>
<b>Figura 23.</b>	Níveis séricos de creatinaquinase mensurados no tempo “zero” e o valor máximo após a inoculação.	<b>52</b>
<b>Figura 24.</b>	Coleta da urina com aspecto normal (Bovino 6).	<b>53</b>
<b>Figura 25.</b>	“Incoagulabilidade” do sangue do bovino 3 (à direita); à esquerda, sangue coagulado do bovino 11- controle - 24 horas após a inoculação.	<b>53</b>
<b>Figura 26.</b>	Tempo de sangramento observado no tempo “zero” e o máximo após a inoculação.	<b>54</b>
<b>Figura 27.</b>	Tempo de ativação da protrombina (TAP) mensurado no tempo “zero” e o valor máximo após a inoculação.	<b>55</b>

<b>Figura 28.</b>	Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) mensurado no tempo “zero” e o valor máximo após a inoculação.	<b>56</b>
<b>Figura 29.</b>	Hemorragias no epicárdio (Bovino 1).	<b>58</b>
<b>Figura 30.</b>	Leve edema hemorrágico no local da inoculação (Bovino 5).	<b>58</b>
<b>Figura 31.</b>	Tecido subcutâneo no local da inoculação (Bovino 4).	<b>59</b>
<b>Figura 32.</b>	Petéquias no omento (Bovino 7).	<b>59</b>
<b>Figura 33.</b>	Petéquias na vesícula biliar (Bovino 7).	<b>60</b>
<b>Figura 34.</b>	Necrose caracterizada por intensa acidofilia e hialinização de fibras musculares esqueléticas, isoladas ou em pequenos grupos.	<b>60</b>
<b>Figura 35.</b>	Necrose coagulativa de fibras musculares esqueléticas isoladas	<b>61</b>
<b>Figura 36.</b>	Necrose coagulativa de fibras musculares esqueléticas isoladas	<b>61</b>
<b>Figura 37.</b>	Necrose coagulativa de fibras musculares esqueléticas isoladas	<b>62</b>
<b>Figura 38.</b>	Necrose coagulativa com fragmento de fibra muscular acompanhada de reação inflamatória e provável proliferação de células satélite	<b>62</b>
<b>Figura 39.</b>	Necrose coagulativa com fragmento de fibra muscular acompanhada de reação inflamatória e provável proliferação de células satélite	<b>63</b>
<b>Figura 40.</b>	Necrose coagulativa com fragmento de fibra muscular acompanhada de reação inflamatória e provável proliferação de células satélite	<b>63</b>
<b>Figura 41.</b>	Necrose coagulativa com fragmento de fibra muscular acompanhada de reação inflamatória e provável proliferação de células satélite	<b>64</b>

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Características das substâncias de ação tóxica encontradas no veneno da serpente <i>Crotalus durissus terrificus</i>	<b>9</b>
<b>Tabela 2.</b> Características das substâncias de ação tóxica encontradas no veneno das serpentes do gênero <i>Crotalus</i> norte-americanas.	<b>12</b>
<b>Tabela 3.</b> Revisão dos trabalhos sobre envenenamento crotálico em bovinos no Brasil.	<b>14</b>
<b>Tabela 4.</b> Relação entre a quantidade de veneno secretada e possibilidade de envenenamento fatal por algumas serpentes brasileiras (TOKARNIA; PEIXOTO, 2006, p. 63)..	<b>18</b>
<b>Tabela 5.</b> Envenenamento crotálico experimental em bovinos. Principais dados sobre o delineamento experimental e desfecho.	<b>43</b>
<b>Tabela 6.</b> Envenenamento crotálico experimental em bovinos. Aspectos clínicos relativos ao sistema nervoso.	<b>48</b>
<b>Tabela 7.</b> Envenenamento crotálico experimental em bovinos Achados histopatológicos.	<b>65</b>

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>2</b>
2.1	Taxonomia e Distribuição Geográfica da Espécie <i>Crotalus durissus</i>	2
2.2	Características de Morfologia e Comportamento de Serpentes da Espécie <i>Crotalus durissus terrificus</i>	4
2.3	Incidência dos Acidentes Crotálicos	7
2.3.1	Humanos	7
2.3.2	Animais	7
2.4	O Veneno Crotálico	8
2.4.1	Características do veneno crotálico	8
2.4.2	Doses tóxicas do veneno crotálico	13
2.4.3	Quantidade de veneno inoculada	19
2.5	Quadro Clínico-patológico do Envenenamento Crotálico	19
2.5.1	Humanos	19
2.5.2	Animais de laboratório	20
2.5.3	Caninos	21
2.5.4	Bovinos	21
2.6	Enfermidades com Sintomatologia Semelhante do Envenenamento Crotálico em Bovinos	22
<b>3</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b>	<b>23</b>
3.1	Local o Experimento e Instalações	23
3.2	Animais e Manejo Experimental	23
3.3	Inoculo	23
3.4.	Acompanhamento Clínico dos Animais	23
3.4.1.	Exame clínico geral	25
3.4.2	Exame neurológico	27
3.5	Acompanhamento Laboratorial	33
3.5.1.	Hemograma completo	33
3.5.2.	Bioquímica	33
3.5.3.	Coagulograma	33
3.5.4	Urinálise (Elementos anormais e sedimentoscopia)	34
3.6	Eutanásia	34
3.7	Necropsias	34
3.8	Histopatologia	34
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>35</b>
4.1	Dose Letal e Evolução Clínica	35
4.2	Aspectos Clínicos	37
4.2.1	Início dos sintomas	37
4.2.2	Quadro clínico geral	37
4.2.3	Quadro neurológico	44
4.3	Patologia Clínica	49
4.3.1	Hemograma, contagem de plaquetas, reticulócitos, proteínas plasmáticas e fibrinogênio	49

4.3.2	Bioquímica sérica	49
4.3.3	Urinálise	51
4.3.4	Avaliação da coagulação sangüínea	51
4.4	Achados de Necropsia	57
4.5	Achados Histopatológicos	57
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>66</b>
5.1	Aspectos Toxicológicos e de Metodologia	66
5.2	Aspectos Clínicos	67
5.2.1	Início dos sintomas	67
5.2.2	Intensidade dos sintomas e evolução	67
5.2.3	Quadro clínico geral	68
5.2.4	Quadro neurológico	68
5.3	Patologia Clínica	69
5.4	Achados de Necropsia e Histopatológicos	71
5.5	Diagnóstico Diferencial	71
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES</b>	<b>74</b>
<b>7</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>75</b>
	<b>ANEXOS</b>	<b>81</b>
A –	Enfermidades com quadro clínico semelhante ao do envenenamento crotálico	82
B –	Hemograma, contagem de plaquetas, reticulócitos, proteínas plasmáticas totais e fibrinogênio dos bovinos submetidos ao envenenamento crotálico e animais-controle.	84
C –	Dosagens bioquímicas dos bovinos submetidos ao envenenamento crotálico e animais controle.	97
D –	Exames para avaliação da coagulação sangüínea : tempo de ativação da protrombina (TAP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) dos bovinos submetidos ao envenenamento crotálico e animais-controle.	109
E –	Diagnóstico diferencial entre envenenamento por serpentes <i>Crotalus durissus terrificus</i> e do gênero <i>Bothrops</i> sp. em ruminantes.	111

## 1 INTRODUÇÃO

Segundo alguns autores, os acidentes ofídicos, seriam muito freqüentes e determinariam pesadas perdas econômicas aos pecuaristas no Brasil. Fazendeiros, vaqueiros e também veterinários de campo, de uma maneira geral, acreditam que as picadas-de-cobra constituem uma causa muito freqüente de morte de animais de fazenda. Em levantamento recente, Tokarnia e Peixoto (2006) questionaram essa pretensa importância que os envenenamentos ofídicos teriam como causa de mortes de bovinos no país.

Ademais, uma observação mais cuidadosa da literatura revela diversas contradições e lacunas nos quadros clínico-patológicos descritos para os envenenamentos por serpentes dos gêneros *Crotalus* e *Bothrops*. Aparentemente, essas discrepâncias podem ter como base a literatura pertinente, na qual encontram-se referências indistintas à ação dos venenos das cascavéis norte-americanas e sul-americanas. De fato, a picada de algumas cascavéis norte-americanas pode determinar um quadro clínico caracterizado por graves lesões local, em parte, muito semelhante ao verificado no envenenamento botrópico e diferente do quadro nervoso induzido pela picada de cascavéis sul-americanas. Adicionalmente, há significativa variação dos quadros clínico-patológicos, de acordo com a espécie do animal picado por *Crotalus*.

Esse estudo objetiva aprofundar o conhecimento sobre a natureza do envenenamento crotálico em bovinos, no intuito de melhor caracterizá-lo e de fornecer subsídios para a diferenciação com quadro clínico-patológico encontrado no envenenamento por *Bothrops* em bovinos. Por fim, pretende-se estabelecer os principais diagnósticos diferenciais do acidente crotálico, mediante comparação com as características clínico-patológicas das principais enfermidades de bovinos que cursam com sintomatologia semelhante.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Taxonomia e Distribuição Geográfica da Espécie *Crotalus durissus*:

Segundo Vanzolini e Calleffo (2002), existem numerosas divergências e incongruências na literatura que aborda as características taxonômicas das cascavéis sul-americanas. De acordo com a classificação de McDowell (1987), a Superfamília Colubroidea engloba as famílias Atractaspididae, Elapidae, Colubridae e Viperidae. Esta última compreende a subfamília Crotalinae que inclui os gêneros *Bothrops*, *Lachesis* e *Crotalus*. Conforme Hoge e Romano-Hoge (1978/1979) e Vanzolini e Calleffo (2002), o gênero *Crotalus* é representado na América do Sul, apenas por uma espécie: *Crotalus durissus*; dentro desta espécie existem, até o momento, nove subespécies catalogadas de cascavéis sul-americanas abaixo relacionadas:

- *Crotalus durissus cascavella* (“cascavel”, “cascavel-de-quatro ventas”) - encontrada em regiões semi-áridas do Maranhão, Ceará, Piauí, Pernambuco, Alagoas, Rio Grande do Norte e extremo nordeste de Minas Gerais.
- *Crotalus durissus collilineatus* (“cascavel”, “maracabóia”) - existente no sudoeste de Mato Grosso, Goiás, Distrito Federal, Minas Gerais e nordeste de São Paulo.
- *Crotalus durissus marajoensis* (“boicininga”, “boiçununga”, “maracá”) - presente na Ilha de Marajó, Estado do Pará.
- *Crotalus durissus ruruima* (“boiçununga”, “maracá”) - existe nos Estados do Amapá, Pará, Amazonas, Roraima e Rondônia.
- *Crotalus durissus dryinas* - observada no Amapá.
- *Crotalus durissus cumanensis*, *Crotalus durissus vegrandis* - restritas a áreas da Venezuela.
- *Crotalus durissus trigonicus* - descritas como habitantes da Guiana Inglesa e adjacências de Roraima.
- *Crotalus durissus terrificus* (“cascavel”, “boiquira”) - distribuída nos Estados de Minas Gerais, Mato Grosso, São Paulo, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul; pode habitar pequenas áreas na Amazônia e no Pará (Serra do Cachimbo, Santarém e Campos de Humaitá).

Em função de sua dificuldade de termorregulação, o gênero *Crotalus* sp. apresenta um padrão de distribuição geográfica determinado pela temperatura e a umidade do ambiente (JIM; SAKATE, 1999). A referida espécie distribui-se irregularmente por todo o território nacional; há maior prevalência na Região Sudeste e menor na Amazônia (Figura 1) (MARQUES; CUPO; HERING, 1992).

De um modo geral, pode-se dizer que serpentes do gênero *Crotalus* preferem locais mais secos e pedregosos, enquanto as *Bothrops* ocorrem, com maior frequência, em áreas úmidas como banhados, beiras de rios e lagoas. As cobras do grupo elapídico preferem a vida subterrânea. Nas áreas preservadas com vegetação nativa encontra-se 80% das cobras não-venenosas, enquanto que nas áreas destinadas às atividades agropecuárias ocorre uma inversão, devida à presença de roedores nesses locais, 80% dos ofídios são venenosos (BELLUOMINI, 1976).

É importante levar-se em conta que a população dos ofídios não é estanque. Tem-se verificado uma tendência ao desaparecimento de serpentes do gênero *Crotalus* em Estados como o Rio Grande do Sul, enquanto em outras regiões há aumento da sua prevalência; esse gênero tem colonizado novos territórios dentro de áreas de destruição da Mata Atlântica, fenômeno intenso em certas áreas às margens do Rio Preto, sobretudo nos municípios de Valença, Rio das Flores e Resende, no Estado do Rio de Janeiro (BASTOS; ARAÚJO; SILVA, 2005).

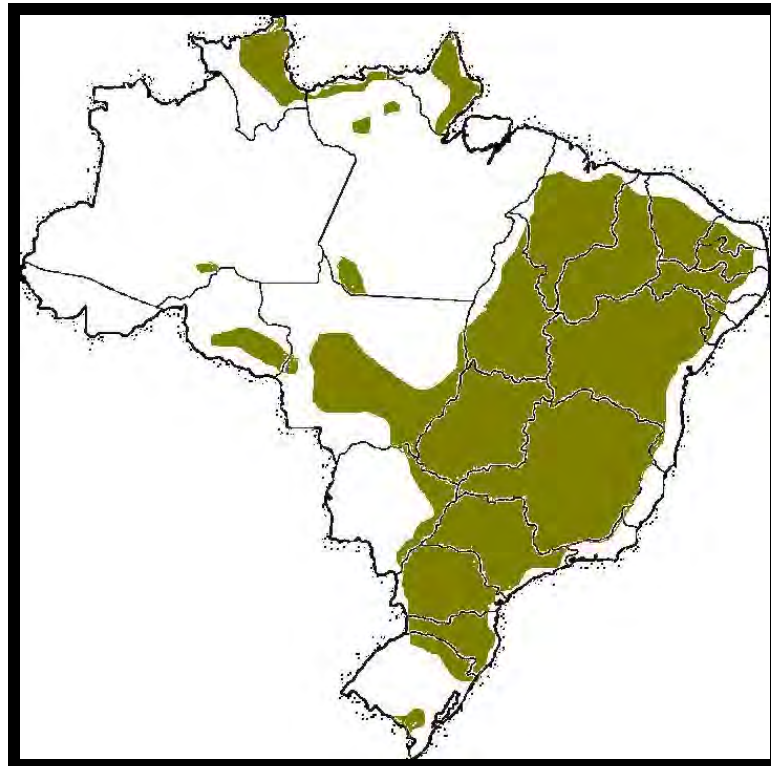
Por exemplo, do total de serpentes recebidas, entre 1901 e 1977, pelo Instituto Butantan, 31% eram do gênero *Crotalus* e 51% do gênero *Bothrops*, já no período compreendido entre 1994 e 1995, esse percentual oscilou para 37% de *Bothrops* e 45% de *Crotalus*. Estes números sinalizam claramente a variação da prevalência das serpentes em função de diversos aspectos relacionados à interferência do homem no ambiente dos animais (MELGAREJO, 2003).

De fato, a espécie *C. durissus terrificus* vem sendo apontada como invasora em municípios da região sul do Estado do Rio de Janeiro, dada a sua considerável capacidade de adaptação e dispersão; esse fenômeno deve-se ao intenso desmatamento para a implantação de pastagens (Figura 2) (BASTOS; ARAÚJO; SILVA, 2005).

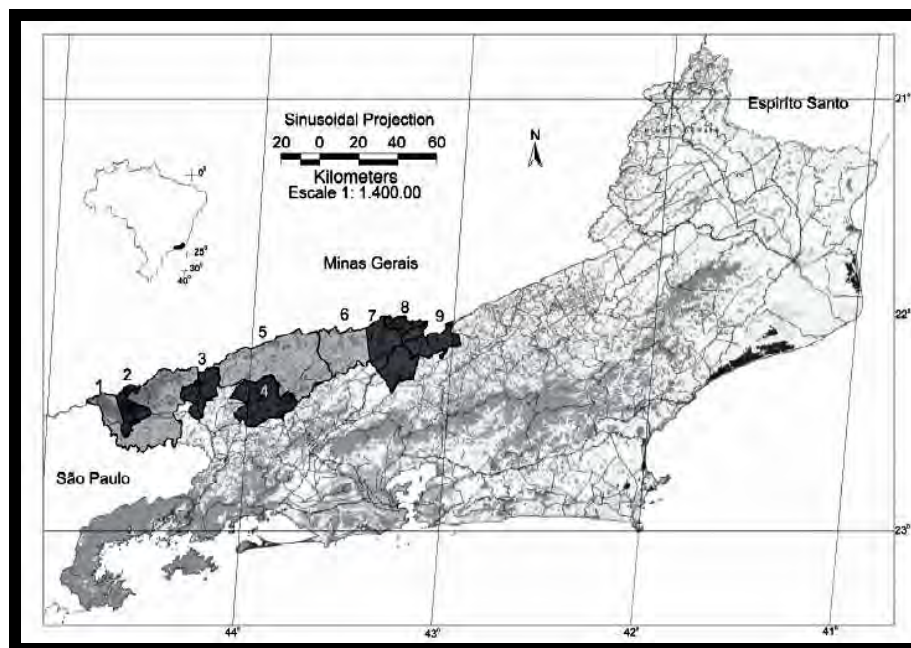


## **2.2 Características de Morfologia e Comportamento de Serpentes da Espécie *Crotalus durissus terrificus*.**

As espécies do gênero *Crotalus* apresentam fosseta loreal, orifício situado entre a narina e o olho, além do guizo, estrutura composta por diversos segmentos córneos que vão sendo adicionados a cada muda de pele, ou seja, em torno de quatro vezes ao ano; no entanto, eles se quebram ao atingir determinado tamanho mantendo-se com aproximadamente dez segmentos (JIM; SAKATE, 1999). As cascavéis apresentam a cabeça coberta por pequenas escamas, possuem listas escuras albo-tarjadas para-ventrais, desde o pescoço sobre o corpo robusto, seguidas, em cada flanco, por manchas deste mesmo tom (Figura 3). As cobras deste gênero podem atingir um metro de comprimento e são classificadas, de acordo com a sua dentição, como solenóglifas, uma vez que possuem um par de dentes bem desenvolvidos, providos de canal central que se comunica com o duto excretor da glândula de veneno (Figura 4) (JIM; SAKATE, 1999; MOSMANN, 2001). Estas serpentes têm hábitos terrestres e noturnos e não são consideradas agressivas, salvo quando provocadas ou postas em perigo (MOSMANN, 2001). Quando as cascavéis erguem a cauda e vibram o guizo a uma frequência de aproximadamente 50 ciclos por segundo, produzem o som que as caracteriza (JIM; SAKATE, 1999).



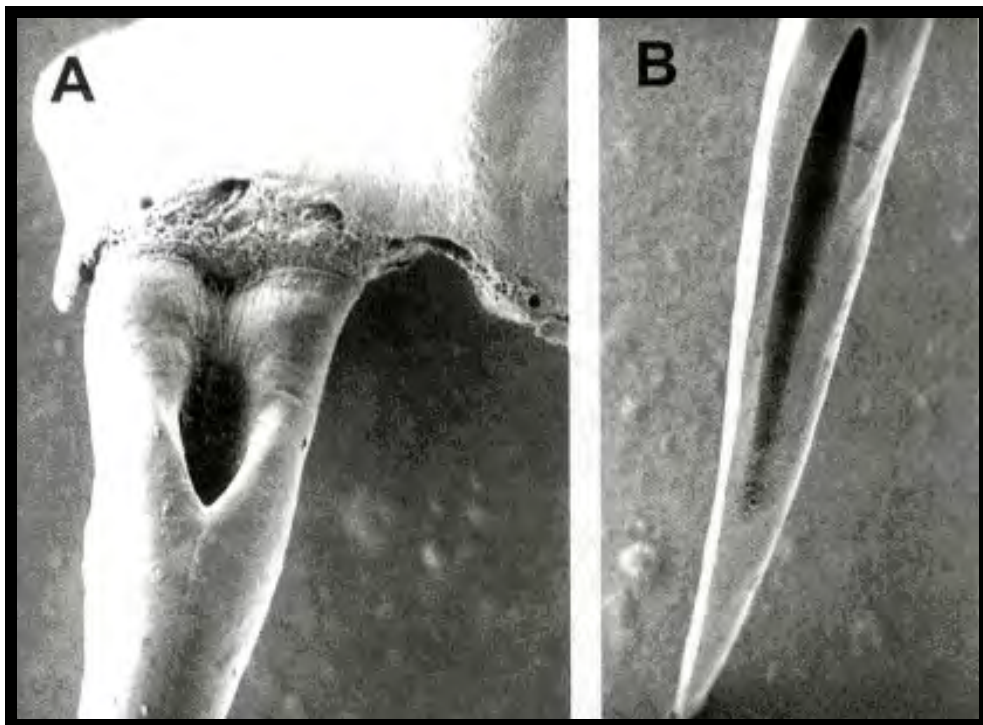
**Figura 1.** Distribuição da *Crotalus durissus* no Brasil (MELGAREJO, 2003).



**Figura 2.** Mapa do Estado do Rio de Janeiro mostrando locais de existência da Mata Atlântica e a invasão por parte das *Crotalus durissus terrificus* na região do Vale do Rio Preto. As áreas numeradas, demarcadas, mais claras representam as regiões onde foram coletadas cascavéis – Resende (1), Valença (5) e Rio das Flores (6) e as áreas demarcadas mais escuras onde existem relatos informais da existência das mesmas por parte dos habitantes – Itatiaia (2), Quatis (3), Nordeste de Barra do Pirai (4), Paraíba do Sul (7), Comendador Levy Gasparian (8) e Três Rios (9) (BASTOS; ARAÚJO; SILVA, 2005).



**Figura 3.** Serpente *Crotalus durissus terrificus* no Estado do Rio de Janeiro. Foto tirada no Instituto de Biologia do Exército (TOKARNIA; GRAÇA, 2006).



**Figura 4.** A. Fotomicrografia da presa de um viperídeo neonato; B. Canal central que tem comunicação com a glândula do veneno (MELGAREJO, 2003).

## 2.3 Incidência dos Acidentes Crotálicos.

### 2.3.1 Humanos

Através da análise dos dados do Instituto Vital Brazil, Rosenfeld (1972) determinou o número de 53,8 envenenamentos ofídicos para cada 100 mil habitantes ao ano (0,053%), com letalidade de 1,5%; esse autor também relata a predominância de picadas de *Bothrops* (90,8%) e, em menor escala, de *Crotalus* (8,4%) e de *Micrurus* (0,8%). Dados do Ministério da Saúde (1998) referentes ao período de 1990 a 1993 revelaram uma incidência de 13,5 casos para cada 100 mil habitantes com as regiões Centro-Oeste, Norte, Sul, Sudeste e Nordeste, distribuídas em ordem decrescente de importância (PINHO; PEREIRA, 2001). Em revisão da epidemiologia dos acidentes ofídicos nos últimos 100 anos concluiu-se que valores próximos de 85% de acidentes botrópicos e de 10% de acidentes crotálicos têm sido encontrados até os dias atuais com exceção do Estado de São Paulo, no qual o percentual de acidentes crotálicos sobe para 20%, enquanto a letalidade diminuiu para 0,45% no geral e 1,87% especificamente para acidente crotálico, a mais alta dentre os acidentes ofídicos (BOCHNER; STRUCHINER, 2003).

Da mesma forma, segundo Barraviera e Pereira (1999), os acidentes botrópicos (88% dos casos) são bem mais frequentes do que os acidentes crotálicos (10% dos casos); os restantes 2% são atribuídos a picadas por serpentes dos gêneros *Micrurus* e *Lachesis*. Durante o ano de 1988, em todo o Estado de São Paulo, foram verificados 322 casos de acidentes por serpentes peçonhentas, dos quais 95%, foram causados por *Bothrops*, 4,4% por *Crotalus* e 0,6% por *Micrurus*; não foram registrados óbitos (RIBEIRO; JORGE; IVERSSON, 1995). Por outro lado, em Minas Gerais, a percentagem de acidentes crotálicos já atingiu 63% dos casos. Dentre os acidentes causados por *Crotalus*, 88% ocorreram em áreas rurais, durante os meses mais quentes do ano e 77% das picadas foram observadas nos membros inferiores e 34,5% nos pés (FRANCO et al., 2001).

De acordo com o Ministério da Saúde (1998), a maior letalidade por envenenamento ofídico é observada em casos de envenenamento crotálico.

A epidemiologia dos acidentes ofídicos em humanos aponta para um perfil que, em parte, se mantém inalterado ao longo dos últimos 100 anos: com maior frequência são vitimados trabalhadores rurais, do sexo masculino, na faixa etária produtiva; as picadas atingem principalmente membros inferiores (BOCHNER; STRUCHINER, 2003).

### 2.3.2 Animais

Segundo Pacheco e Carneiro (1932), o homem do campo tem uma tendência inata e equivocada a atribuir à intoxicação por plantas e aos envenenamentos ofídicos, a maioria das “mortes súbitas” em bovinos. Esses autores consideravam que o carbúnculo hemático e o carbúnculo sintomático constituiriam a causa principal dessas mortes.

Os primeiros registros de envenenamentos ofídicos foram levantados por intermédio de boletins preenchidos por vaqueiros e proprietários. De 149 acidentes ofídicos registrados entre 1972 e 1989 no Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da UNESP, em Botucatu, Estado de São Paulo, 128 foram atribuídos a serpentes do gênero *Bothrops*, 11 a *Crotalus* e 10 não foram identificados. Desses acidentes, 103 ocorreram em caninos, 22 em eqüinos, 17 em bovinos, quatro em caprinos, dois em gatos e um em suíno (BICUDO, 1994).

De acordo com Stefanini (1991), citado por Bicudo (1994), entre 1973 e 1991, teriam morrido 358 bovinos picados por serpentes em sete fazendas no Estado de São Paulo. O autor não menciona como foram estabelecidos “estes diagnósticos”. Este número representava um índice de mortalidade entre 0,13 %. Levando-se em conta a população, na época em torno de 100 milhões de cabeças, este autor estimou a mortalidade de bovinos por envenenamento ofídico no Brasil seria de 130 mil cabeças por ano.

Segundo dados divulgados pela Fundação Ezequiel Dias, órgão do governo de Minas Gerais, morreriam anualmente 75.000 bovinos por picadas-de-cobra no Brasil, embora não tenha sido divulgada qual a base para tal afirmação (VEJA, 2004). A casuística de atendimento de animais picados por serpentes no Hospital Veterinário de Botucatu é escassa (BICUDO, 1999).

## 2.4 O Veneno Crotálico

### 2.4.1 Características do veneno crotálico.

#### a) *Cascavéis sul-americanas*

Segundo Brazil (1980), o veneno da cascavel sul-americana é muito mais tóxico do que o das outras viperídiás. A peçonha crotálica é um complexo tóxico-enzimático, cujos efeitos biológicos podem variar em função das diferentes espécies que receberam o veneno (MARQUES; CUPO; HERING, 1992). O veneno produzido por *C. durissus terrificus* contém um grande número de proteínas farmacológica e bioquimicamente ativas e dele se isolam as toxinas **crotoxina, crotamina, giroxina e convulxina** (Tabela 1) (VARANDA; GIANNINI 1999, grifo nosso). As concentrações destes componentes tóxicos variam segundo localização geográfica, estação do ano, sexo e idade da serpente. Esta diferença qualitativa, além das quantitativas e dos locais de inoculação, determinam respostas biológicas variáveis por parte do indivíduo (FURTADO; SANTOS; KAMIGUTI, 2003; HUDELSON, S.; HUDELSON, P., 1995a; MAGRO et al., 2001).

A crotoxina, considerada a principal toxina, corresponde de 50% a 70% do peso do veneno seco e tem o dobro da potência do veneno integral (BRAZIL, 1980).

O complexo crotoxina isolado do veneno da *C. durissus terrificus* se divide na crotapotina e em um complexo enzimático composto de fosfolipases: a exonuclease, capaz de degradar ácidos nucléicos, as fosfomonoesterases e enzimas proteolíticas, caracterizadas por provocar hemorragia. A crotapotina quando aplicada isoladamente, é de baixa toxicidade, porém sua ação, em conjunto com a fosfolipase, produz potentes efeitos neurotóxicos caracterizados pela interferência na despolarização e conseqüente inibição da liberação de neurotransmissor. Este complexo de proteínas de peso molecular variável, é ainda responsável por alterações sistêmicas, porém seletivas nas membranas das fibras musculares esqueléticas dos tipos I (fibras de contração lenta) e IIA (fibras de contração rápida) (RADOSTITS et al., 2000; SALVINI et al., 2001; VARANDA; GIANNINI, 1999).

**Tabela 1** – Características das substâncias de ação tóxica encontradas no veneno da serpente *Crotalus durissus terrificus*.

Toxinas	Importância	Características físico-químicas	Mecanismo de ação	Efeito	Patogenicidade
<b>Crotoxina</b>	Principal neurotoxina presente, representa de 50 a 70% do peso seco do veneno.	Não é uma proteína homogênea. É formada por três tipos de fosfolipase A <sub>2</sub> (enzima de ação hidrolítica, estável isolada de veneno de serpentes, abelhas e escorpiões fortemente básica) e uma proteína chamada crotapotina, além de substâncias básicas que quando reunidas apresentam elevada toxicidade.	Neurotoxina pré-sináptica que atua nas terminações nervosas das placas motoras inibindo a liberação do mediador (Ach) e interrompendo a transmissão neuromuscular. A fosfolipase atua sobre a morfologia mitocondrial e sistema de transporte de elétrons das fibras do músculo cardíaco.	Paralisa flácida até morte por parada respiratória. A fosfolipase pode levar ao rompimento da membrana da célula.	Constituinte mais tóxico do veneno. O grau de patogenicidade varia em função da presença de substâncias que exponham os fosfolipídeos, como o Fator Lítico Direto (LCD) e a fosfatidilcolina.
<b>Crotamina</b>	Está presente apenas no veneno de <i>C. durissus</i> de certas regiões (Argentina, Bolívia, Norte do Paraná e parte do Estado de São Paulo).	Toxina polipeptídica básica com peso molecular de 4.9kDa, composta de 42 aminoácidos e três pontes de dissulfeto.	Atua na membrana das fibras musculares alterando a sua permeabilidade ao sódio.	Atua como uma miotoxina e pode levar a espasmos musculares e interage com canais de sódio das membranas células musculares.	Não desempenha papel importante de forma direta na fisiopatogenia, porém algumas espécies apresentam nefrose mioglobínica secundária.
<b>Convulxina</b>	Pode ser responsável por alguns dos sintomas neurológicos observados.	Possui elevado peso molecular em relação às demais.	*	Pode ocasionar, em camundongos dependendo da via de inoculação, convulsões, perturbações respiratórias (apnéia) e circulatórias.	*
<b>Giroxina</b>	É considerada toxina não letal.	Possui peso molecular de 34kDa e não é afetada por congelamento.	*	Efeitos labirínticos encontrados em alguns experimentos.	Pouca importância na patogenia.
<b>Enzima “tipo trombina”</b>	A “incoagulabilidade” do sangue está envolvida no quadro clínico do envenenamento crotálico.	Pode ser extraída e purificada do veneno com peso molecular de 34kDa.	Atua sobre a molécula de fibrinogênio promovendo a hidrólise e a transformando em fibrina.	Coágulopatia.	Não é a toxina mais envolvida nos sinais do envenenamento.

\* Estudos inconclusivos na literatura consultada.

Tabela elaborada a partir dos trabalhos de BRAZIL, 1980; DENSON et al., 1972; HUDELSON, S.; HUDELSON, P., 1995a; HUDELSON, S.; HUDELSON, P., 1995b; KAMIGUTI; SANO-MARTINS, 1995; VARANDA; GIANNINI, 1999.



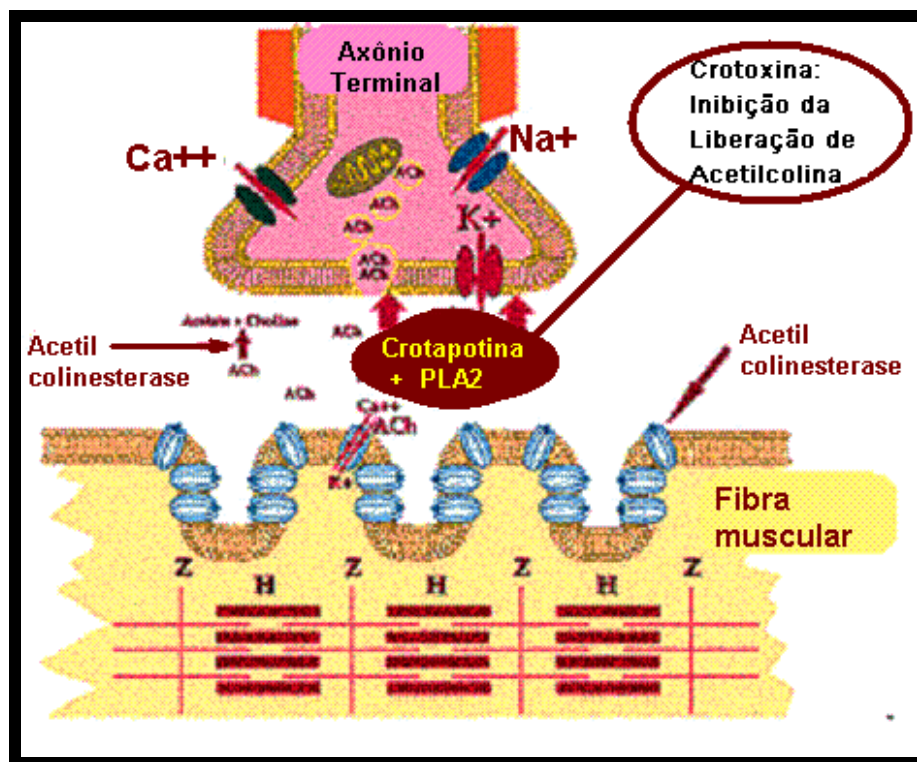
A crotapotina, juntamente com a fosfolipase, também induz a alterações na estrutura da membrana pré-sináptica, o que resulta em alterações transitórias nos canais de cálcio que por sua vez altera o influxo ou a liberação de vesículas de acetilcolina (Figura 5) (BRAZIL, 1980; HUDELSON, S.; HUDELSON, P., 1995b).

O veneno crotálico também apresenta atividade pró-coagulativa, ou seja mediante um de seus constituintes, a enzima “tipo trombina,” converte, através de hidrólise, o fibrinogênio em fibrina intravascular (HUDELSON, S.; HUDELSON, P., 1995a; SANO-MARTINS; SANTORO, 2003). O fibrinogênio é então transformado em produtos de degradação da fibrina (SANO-MARTINS; SANTORO, 2003). A enzima tipo trombina é encontrada em concentração significativa no veneno da *Crotalus* sul-americana, e também tem sido responsabilizada pelo consumo de cálcio, plaquetas e fatores V, VII e XIII da coagulação (Figura 6) (BRAZIL, 1980; HUDELSON, S.; HUDELSON, P., 1995a; VARANDA; GIANNINI, 1999).

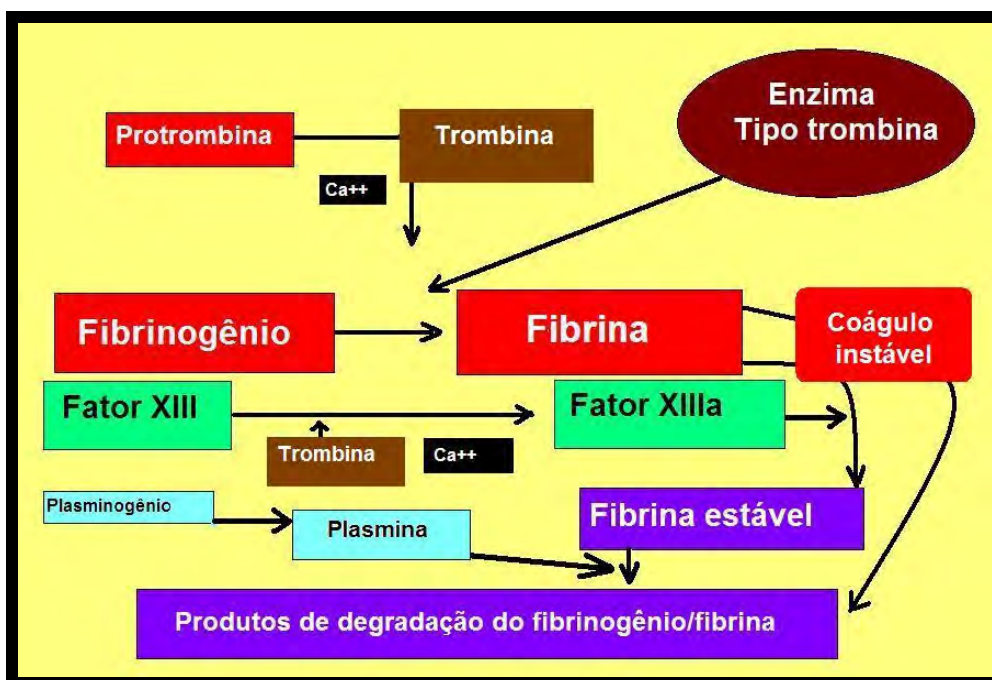
A crotamina é uma isocrototoxina presente no veneno de *C. durissus terrificus* de certas regiões e não reproduz os efeitos neurotóxicos da crotoxina, contudo tem ação tóxica tardia, caracterizada por miotoxicidade, quando injetada por via intraperitoneal (VARANDA; GIANNINI, 1999). Schenberg (1959) coletou o veneno de 530 cascavéis e analisou o teor de crotamina e concluiu que, dentro do Estado de São Paulo, existem serpentes crotamina-positivas e crotamina-negativas. Esta miotoxina age induzindo a despolarização da membrana da célula muscular esquelética, além de induzir quadros de paralisia espástica nos membros posteriores de camundongos, ratos, coelhos e cães (OGUIURA; BONI-MITAKE; RÁDIS-BAPTISTA, 2005). A girotoxina é uma neurotoxina não-letal, capaz de causar movimentação anormal, do tipo girar em uma direção, porém estes sintomas desaparecem espontaneamente, após 20 minutos (VARANDA; GIANNINI, 1999). A convulxina induz a distúrbios circulatórios, respiratórios e convulsões em gatos e uma breve fase de apnéia em camundongos (VARANDA; GIANNINI, 1999).

#### b) *Cascavéis norte-americanas*

As frações tóxicas encontradas nas serpentes do gênero *Crotalus* norte-americanas estão listadas na Tabela 2.



**Figura 5.** Esquema do mecanismo de ação da acetilcolina na placa motora e o seu bloqueio pela neurotoxina pré-sináptica crotoxina (UNIVERSIDADE DO ESTADO DE SÃO PAULO, 2001).



**Figura 6.** Mecanismo de ação coagulante do veneno crotálico, através do qual a enzima tipo trombina consome o fibrinogênio e dificulta a formação de coágulo estável (DENSON et al., 1972; HUDELSON, S.; HUDELSON, P., 1995a; KAMIGUTI; SANO-MARTINS, 1995).



**Tabela 2** – Características das substâncias de ação tóxica encontradas no veneno das serpentes do gênero *Crotalus* Norte-americanas.

Toxinas	Importância	Características físico-químicas	Mecanismo de ação	Efeito
<b>Fosfolipase A<sub>2</sub></b>	A fosfolipase A <sub>2</sub> encontrada possui elevada atividade como as do veneno Botrópico.	Possui alto grau de similaridade com as enzimas botrópicas apresentando, inclusive, alguma reação cruzada.	Atua sobre a morfologia mitocondrial; atividade variável sobre taxa relativa de hidrólise em diferentes fosfatídeos.	Pode levar ao rompimento da membrana da célula e das plaquetas.
<b>Enzima “tipo trombina”</b>	A “incoagulabilidade” do sangue está envolvida no quadro clínico do envenenamento Crotálico.	Peso molecular de 34kDa.	Atua sobre a molécula de fibrinogênio promovendo a hidrólise e transformando em fibrina.	Coagulopatia.
<b>Exonuclease</b>	Desempenha menor importância que as demais enzimas.	Peso molecular de 115kDa, pode ser estocada a 4°C durante anos.	Hidrolisam nucleotídeos da cadeia e ligações fosfodiéster. Inicia pelo 3', -OH e o AMP cíclico.	Degradação dos ácidos nucleicos removendo nucleotídeos e hidrolisando nucleosídeos do RNA e DNA.
<b>Fosfatase não-específica</b>	Idem anterior.	Podem ser alcalinas ou ácidas dependendo do pH de ação.	Hidrólise de ligações de fosfomonoéster.	Fosfatase.
<b>L-aminoácido oxidase</b>	Tem um papel importante agindo sobre a agregação plaquetária.	Possui duas subunidades e pode variar em até 200 vezes na quantidade de acordo com a espécie da serpente.	Converte aminoácidos livres em $\alpha$ -cetoácido.	Coagulopatia.
<b>Enzimas Proteolíticas</b>	Os venenos da família Crotalidae possuem forte atividade proteolítica, quando comparados aos outros membros da família Viperidae.	Podem ser caracterizados como serinoproteases, metaloproteinasas. Ou ainda denominadas hemorraginas.	Degradam o fibrinogênio.	As proteases possuem efeitos anti-coagulantes graves.
<b>Hialuronidases</b>	Presente nas peçonhas de outras espécies além das serpentes.	Enzima hidrolítica.	Provocam a hidrólise do ácido hialurônico encontrado na pele, tecido conectivo e junções ósseas.	Agem facilitando a difusão de toxinas nos tecidos.

Tabela elaborada a partir dos trabalhos de BRAZIL, 1980; DENSON et al., 1972; HUDELSON, S.; HUDELSON, P., 1995a; HUDELSON, S.; HUDELSON, P., 1995b; KAMIGUTI; SANO-MARTINS, 1995; VARANDA; GIANNINI, 1999.

## 2.4.2 Doses tóxicas do veneno crotálico

Brazil (1980) coletou dados de diversos trabalhos sobre dose letal de veneno de *C. durissus terrificus* e verificou a dose letal mínima (por via intramuscular) de 0,06 mg/kg, (miligramas por quilograma de peso), para cobaias e 1 mg/kg para coelhos.

Após a aplicação de doses que variaram entre 0,025 e 0,19 mg/kg, pelas vias subcutânea e intramuscular, aplicadas na coxa ou na bochecha, a dose letal mínima encontrada (0,05 mg/kg) levou o bovino ao óbito em menos de um dia após a inoculação (Tabela 3) (ARAÚJO; ROSENFELD; BELLUOMINI, 1963). Esses autores estimaram com base na quantidade que 75% das serpentes fornecem na primeira extração (50 mg de veneno seco), uma serpente deste gênero seria capaz de matar um bovino de até 2000 kg. Tokarnia e Peixoto (2006), porém, refizeram esses cálculos, e verificaram que o exemplar do gênero *Crotalus*, que mais produziu veneno, era capaz de levar à morte um hipotético bovino de até 1000 kg; o que na prática faria pouca diferença (Tabela 4). A partir daí foi elaborado um índice de potência e concluíram que o veneno da *C. durissus terrificus* é 20 vezes mais potente do que o da *Bothrops jararaca* e cinco vezes mais potente que o da *Bothrops alternatus*. A marcada resistência dos suínos contra o veneno crotálico está bem caracterizada (1 mg/kg por via intramuscular e 0,5 mg por via subcutânea), ou seja, dez a vinte vezes mais resistente que o bovino (ARAÚJO et al., 1963).

A inoculação de 0,05 mg/kg determinou a morte de quatro bovinos que não receberam qualquer tratamento entre sete e 120 horas de evolução até o óbito e também de nove tratados com soroterapia específica (evolução entre oito horas e 45 minutos e 156 horas); ainda neste experimento, três animais foram sacrificados no 18º dia após a inoculação, por não haver possibilidade de recuperação (Tabela 3) (SALIBA; BELLUOMINI; LEINZ, 1983).

Em quatro bovinos inoculados, por via intramuscular, com a dose de 0,05 mg/kg de uma mistura da peçonha da *C. durissus terrificus* e *C. durissus collilineatus* e não-tratados com soro específico, o tempo de evolução variou entre sete horas e cinco dias. No grupo submetido à soroterapia específica por via intramuscular com tempos entre a inoculação e o tratamento que variaram entre duas e seis horas e relações dose de soro:veneno 1:1, 2:1 e 4:1, morreram 29 de 48 animais e no grupo cuja aplicação foi por via intravenosa nas mesmas condições de doses e intervalos, 20 dos 48 animais foram a óbito. Os autores concluem que, quanto menor o intervalo de tempo decorrido entre a inoculação do veneno e a soroterapia específica, maior a eficiência deste tratamento, que o soro específico é mais eficaz por via intravenosa e ainda que a aplicação de doses de soro específico superiores às necessárias para neutralizar o veneno, não resultam em maior eficácia (Tabela 3) (BELLUOMINI, 1982).

A peçonha crotálica diluída a 1% na dose de 0,03 mg/kg pela via intramuscular foi inoculada através de um dispositivo de proteção feito de esparadrapo que garantia uma profundidade de seis milímetros na região glútea. Entre 20 horas e 42 minutos e 39 horas e 24 minutos, esta dose levou ao óbito todos os cinco bovinos (Tabela 3) (LAGO, 1996).

**Tabela 3.** Revisão dos trabalhos sobre envenenamento crotálico em bovinos no Brasil (Continua).\*

Referência	Características do estudo e objetivos	Delineamento experimental	Quadro clínico	Patologia clínica	Achados de necropsia e histopatológicos
ARAÚJO; ROSENFELD; BELLUOMINI, 1963	Caracterização das doses mortais de venenos ofídicos para bovinos.	Inoculação em 48 bovinos machos e fêmeas de 14 meses a 3 anos de idade (de 125 a 288 kg), divididos em grupos e inoculados com o veneno de <i>C. d. terrificus</i> diluídos em solução de 1 ml de NaCl 0,85% nas doses de 0,125, 0,025, 0,05, 0,10, 0,18 e 0,19 mg/kg pelas vias subcutânea e intramuscular.	Concluiu que para a espécie bovina, a potência do veneno crotálico, é de 20 vezes a da maioria dos venenos botrópicos.	Não realizada	O veneno crotálico não produziu necrose por via IM ou SC.
BELLUOMINI, 1972.	Avaliação da resposta a diversos ensaios soroterápicos, nos quais variava a dose de soro e o tempo após o envenenamento para início do tratamento. Correlacionar o início da soroterapia anti-ofídica, o tempo de evolução e a letalidade.	Foram utilizados 102 bovinos mestiços de raças, idades e sexo variados, inoculados com uma mistura em proporções desconhecidas das peçonhas de <i>C. d. terrificus</i> e <i>C. d. collilineatus</i> na dose de 0,05 mg/kg via IM no terço superior da região glútea a 6mm de profundidade. A soroterapia foi realizada 2, 3, 4 e 6 horas após a inoculação. Foram utilizadas várias relações dose/veneno (1:1, 2:1, 4:1).	Evolução dentre os não tratados com soro variou entre 7 horas e cinco dias	Não realizada	Não descrito
BELLUOMINI, 1981.	Revisão com observações sobre os aspectos gerais do ofidismo, quanto ao diagnóstico diferencial..	Revisão de literatura	O autor descreveu a ação do veneno da cascavel sul-americana como produtora de ação neurotóxica e hemolítica.	Não descrito	Não descrito

\* *C. d. terrificus* = *Crotalus durissus terrificus*, IM = intramuscular, SC = subcutânea, mg/Kg = miligramas por quilograma, CK = creatinoquinase, SNC = Sistema Nervoso Central

**Tabela 3.**Continuação.\*

BELLUOMINI, 1981.	Avaliação do quadro sintomático do envenenamento crotálico.	92 bovinos mestiços zebu – adultos com peso entre 106 e 610 kg inoculados via IM pela mistura das peçonhas de <i>C. d. terrificus</i> e <i>C. d. collilineatus</i> na dose de 0,05 mg/kg . e tratados por via IV ou IM com soroterapia capaz de neutralizar 1 a 4 X a peçonha injetada, de acordo com o grupo, e observados por 40 dias.	Dificuldade de locomoção, incoordenação, cambalear, decúbito esternal e lateral, paralisia do globo ocular, ausência de mioglobinúria e hemoglobinúria, sialorréia, timpanismo agudo em 4 casos. Óbito por bloqueio pré-sináptico das junções neuro-musculares.	Não realizada	Não descrito
BELLUOMINI et al., 1982	Discutir o quadro sintomático de bovinos submetidos ao envenenamento crotálico e soroterapia específica	Observação dos animais utilizados no experimento de Belluomini em 1981.	Fixação e imobilidade do globo ocular, apatia, paralisia, Decúbito abdominal e lateral	Não realizada	Não descrita
BIRGEL et al., 1983.	Avaliação das alterações encontradas na urina dos bovinos inoculados no experimento acima citado. Foi discutido o diagnóstico diferencial dos acidentes botrópicos e das intoxicações por plantas com princípios hemolíticos.	15 bovinos tiveram a urina coletada durante a necropsia realizada após a morte por envenenamento de 12 e a eutanásia de três animais. Realização do EAS.	Doze animais vieram a óbito entre 7 e 156 horas e três foram sacrificados com 18 dias pós-inoculação.	Glicosúria, proteinúria, urina pouco densa, microhematúria em 60 % dos casos. Não houve hemólise intravascular. Foi evidenciada diminuição progressiva da reabsorção tubular.	

\* *C. d. terrificus* = *Crotalus durissus terrificus*, IM = intramuscular, SC = subcutânea, mg/Kg = miligramas por quilograma, CK = creatinoquinase, SNC = Sistema Nervoso Central

**Tabela 3.**Continuação.\*

SALIBA; BELLUOMINI; LEINZ, 1983.	Inoculação experimental em 16 bovinos dos quais 12 foram submetidos a fluidoterapia.	Foram necropsiados 16 animais de um grupo de 52 bovinos mestiços, adultos, de ambos os sexos e submetidos ao envenenamento por <i>C. durissus terrificus</i> e <i>C. durissus collilineatus</i> e 12 tratados com soroterapia.	Dos 16 animais envenenados, 3 foram eutanasiados e o restante veio a óbito.	-	Petéquias e sufusões nas serosas e mucosas. Hematomas subdurais no SNC. Congestivo-hemorragicas em diversos órgãos. Degeneração vascular no fígado e miocárdio, Degeneração hidrópica nos rins. Presença de colindros hialinos e de hemoglobina. Glome-rulonefrite focal em 31% dos animais.
LAGO, 1996.	Tese de Mestrado. Inoculação experimental em bovinos com o objetivo de acompanhar as alterações clínicas e laboratoriais	Inoculação de 0,03 mg/kg . por via IM em 5 bovinos mestiços. Exame clínico e coleta de sangue a cada 2 horas durante 24 horas.	Os achados clínicos em ordem cronológica foram apatia, letargia profunda, mioclonias, diminuição do tônus muscular, diminuição dos reflexos superficiais, incoordenação motora, decúbito lateral, movimentos de pedalagem, perda de sensibilidade à dor profunda, paralisia flácida, dispnéia e morte em 28 ± 9 horas após a inoculação do veneno.	Aumento significativo do tempo de coagulação, diminuição do fibrinogênio sem que houvesse consumo de plaquetas, aumento significativo de hemácias, hemoglobina corpuscular média, volume globular, leucocitose com neutrofilia, linfocitose, monocitose. Uréia e CK. aumentaram significativamente.	Pequeno edema transitório no local da inoculação, congestão, hemorragias nos rins, fígado, pulmões, coração, músculos, intestinos durante a necropsia. Focos de infiltrado inflamatório e discretas hemorragias no exame microscópico destes órgãos.

\* *C. d. terrificus* = *Crotalus durissus terrificus*, IM = intramuscular, SC = subcutânea, mg/Kg = miligramas por quilograma, CK = creatinoquinase, SNC = Sistema Nervoso Central

**Tabela 3..Continuação.\***

LAGO et al., 2000.	Descrição do quadro clínico do envenenamento crotálico.	Foram publicados os dados referentes aos achados clínicos observados no estudo anterior.	Os autores verificaram que a temperatura, frequência cardíaca e movimentos respira-tórios se mantiveram estáveis apesar do quadro neurológico caracterizado por paralisia progressiva..		
LAGO et al., 2001.	Alterações hematológicas em bovinos	Os autores apresentou em separado os dados referentes as alterações hematológicas apresentadas no experimento anterior.	Idem anterior.	Hemoconcentração, leucocitose de até 60000. Eosinófilos e basófilos acompanham as respostas celulares sem apresentarem desvios significativos.	Não descrito
LAGO et al., 2004.	Investigou-se o perfil sorológico de bovinos inoculados com veneno crotálico na dose e 0,03mg/kg detoxificado pelo método de iodação com encapsulação em lipossomas.	Os animais foram divididos em três grupos: 5 animais inoculados com veneno iodado livre; 5 animais com veneno iodado incorporado com lipossomas; 1 animal inoculado com veneno na forma natural para verificação da letalidade.	Não descrito	A iodação e a iodação seguida de incorporação em lipossomas do veneno crotálico suprimem os efeitos de seus constituintes sobre o perfil bioquímico sorológico da concentração de proteínas totais, uréia, creatinina e CK de bovinos.	Não descrito
TOKARNIA; PEIXOTO, 2006.	Os autores investigaram através da literatura consultada, a real importância do envenenamento ofídico em bovinos como fator determinante de mortalidade.	Revisão de Literatura			

\* *C. d. terrificus* = *Crotalus durissus terrificus*, IM = intramuscular, SC = subcutânea, mg/Kg = miligramas por quilograma, CK = creatinoquinase, SNC = Sistema Nervoso Central

**Tabela 4.** Relação entre a quantidade de veneno secretada e possibilidade de envenenamento fatal por algumas serpentes brasileiras (TOKARNIA; PEIXOTO, 2006, p. 63).

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

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

<sup>B</sup> Doses letais pelas vias subcutânea e intramuscular.

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

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

### 2.4.3 Quantidade de veneno inoculada.

É importante estimar-se a quantidade de veneno inoculada em um acidente ofídico a fim de se determinar o cálculo da dose de soro a ser empregada, entretanto, como não há meio preciso capaz de estabelecer a quantidade de veneno injetada em cada acidente, foi feita uma projeção em função da quantidade de veneno seco, das cascavéis brasileiras, encontrado nas glândulas, sendo que 69% continham menos que 50 mg de veneno seco (BELLUOMINI, 1972). Ao dosar a quantidade de veneno na glândula de uma cobra podemos determinar a quantidade máxima que poderia ser inoculada por ela, mas isso não significa que todo esse veneno seria inoculado em uma picada. A expulsão de veneno da glândula é uma ação voluntária, inteiramente sob controle do ofídio, e não é simplesmente uma questão da quantidade disponível. Por parte da cobra há um instinto de conservar o veneno, porque é através dele que pode obter o alimento. Uma picada em um animal de grande porte é somente uma reação de defesa; uma cascavel provavelmente não “considera” um cavalo ou o homem como um alimento em potencial (CLARKE, E.; CLARKE, M., 1969).

Segundo Mattingly e Bosse (2001), a quantidade de veneno inoculada depende da idade e do estado de saúde da serpente, já que a capacidade de regular a quantidade de veneno a ser injetada não é uma habilidade bem desenvolvida nas serpentes jovens. O tamanho de um humano confunde o estímulo sensorial da serpente e pode ser um fator que contribui para a alta incidência de bote sem inoculação do veneno (“picada seca”), em torno de 25%; estes autores afirmam que foi observada uma grande variação nos percentuais de picadas secas encontrados na literatura. Melgarejo (informação verbal)<sup>1</sup> verificou, experimentalmente, que, em 10% dos casos, essas serpentes não inoculam veneno em camundongos. Os acidentes com serpentes venenosas nem sempre resultam em envenenamento e os botes sem inoculação do veneno prevalecem entre oito e 50% dos acidentes ofídicos no mundo. Um estudo retrospectivo no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberaba demonstrou que entre 33 pessoas atendidas por picada de cobras do gênero *Bothrops*, dez (30,3%) não apresentaram sinais clínicos e laboratoriais e três de sete pessoas que tiveram acidente com *Crotalus* não apresentaram sinais de envenenamento. Em casos de picada seca, os únicos sintomas observados em humanos são a dor e a irritação local. Realmente, sabe-se que em parte dos botes, as serpentes do gênero *Crotalus* não inoculam veneno (SILVEIRA; NISHIOKA, 1995).

Em um grupo de 31 crianças atendidas com histórico de picada por *C. durissus terrificus*, apenas uma apresentou “picada seca”, sem sintomas de envenenamento, três apresentaram discretos sintomas, nove apresentaram sintomas moderados e 18 um quadro severo de envenenamento (BUCARETCHI et al., 2002).

## 2.5 Quadro Clínico-Patológico do Envenenamento Crotálico

### 2.5.1 Humanos

O veneno crotálico não produz lesão local evidente e possui apenas três atividades com importância clínica conhecida: atividade neurotóxica, com ação periférica do tipo paralisia flácida das musculaturas esquelética e da respiração, atividade anticoagulante e

---

<sup>1</sup> Dado fornecido por Aníbal Rafael Melgarejo (Divisão de Animais Peçonhentos, Instituto Vital Brazil, Niterói, 2005).



atividade miotóxica sistêmica, que pode causar a insuficiência renal aguda secundária (PINHO; PEREIRA, 2001). O exame clínico dos doentes deve ser iniciado pelo local da picada, que pode variar de um simples arranhão até a marca puntiforme única ou dupla. Geralmente, não há reação local significativa do tipo edema ou dor no local (AMARAL; MAGALHÃES; RESENDE, 1991). Entretanto um estudo realizado em seis pacientes comprovou a presença de edema moderado, associado ou não a hemorragia no tecido subcutâneo e muscular (FONSECA et al., 2002). A miotoxicidade do veneno é evidenciada pela mialgia generalizada (BARRAVIERA, 1999b; BUCARETCHI et al., 2002). As manifestações neurológicas ocorrem após algumas horas e podem cursar com ptose palpebral bilateral, sonolência e obinubilação. Estes sintomas deram origem à expressão denominada “fácies neurotóxico de Rosenfeld”. Observa-se um aparente comprometimento dos nervos óptico, oculomotor, troclear e abducente, os quais correspondem respectivamente aos 2<sup>os</sup>, 3<sup>os</sup>, 4<sup>os</sup> e 6<sup>os</sup> pares cranianos responsáveis pela visão, movimentação do globo ocular e reflexo pupilar. Além disso, pode-se observar nistágmo, cefaléia intensa, febre, alteração da gustação e perda de olfato (BARRAVIERA, 1999b; BUCARETCHI et al., 2002; PINHO; PEREIRA, 2001). As alterações respiratórias surgem nas primeiras 48 horas e podem variar de uma dispnéia moderada, taquipnéia, uso da musculatura acessória na respiração até apnéia com necessidade de intubação e ventilação artificial mecânica às vezes por mais de 30 dias (AMARAL; MAGALHÃES; RESENDE, 1991). A crotoxina causa mionecrose e hemorragia, agravadas pelo aumento da permeabilidade capilar. Estes eventos levam a diminuição do aporte de sangue arterial e subsequente morte celular. Então, vários constituintes das fibras musculares são liberados na circulação e resultam em mioglobulinemia, hiperfosfatemia, hipercalemia, uremia, acidose metabólica e hipovolemia. Estas alterações afetam vários órgãos, em especial os rins (HUDELSON, S.; HUDELSON, P., 1995b). As alterações urinárias se caracterizam por urina escura ou vermelha após 24 ou 48 horas do acidente, achados ligados à insuficiência renal aguda e crônica, tais como uremia e anemia, alterações hematológicas discretas ligadas a “incoagulabilidade sangüínea” com epistaxe e hemorragias na gengiva em 40% dos pacientes com o prolongamento dos tempos de coagulação, protrombina e tromboplastina parcial (AMARAL et al., 1986; BARRAVIERA, 1999b; PINHO; PEREIRA, 2001). O acompanhamento de nove pessoas envenenadas por *Crotalus* mostrou, em sete que faleceram, achados histopatológicos compatíveis com um quadro de nefrose (WAJCHENBERG; SESSO; INAGUE, 1954). Barraviera (1999b) descreveu discretas alterações hepáticas diagnosticadas pelas análises séricas de aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT), comprovadas na histopatologia pela verificação de degeneração hidrópica dos hepatócitos centrolobulares em um doente picado por *C. durissus terrificus*.

### 2.5.2 Animais de laboratório

Em estudo sobre o comportamento de ratos após a inoculação experimental do veneno de *C. durissus terrificus* foram observadas diminuição acentuada da atividade locomotora e da frequência de se levantar, além de fâscies miastênico e extensão do membro pélvico inoculado, 30 minutos após a inoculação (CASTRO, 1999). A inoculação experimental em ratos Wistar levou a diminuição moderada do fibrinogênio plasmático e lesão hepática comprovada por aumento em torno de 3 vezes dos níveis séricos de AST e ALT em todos os animais estudados. Ao exame ultramicroscópico havia de lesões mitocondriais com edema, desaparecimento de cristas, rarefação e até perda do conteúdo mitocondrial hepático (BARRAVIERA, 1999b). A inoculação intramuscular de crotoxina em ratos determina necrose de fibras de contração rápida dos músculos tibial anterior no local da inoculação,

músculo flexor plantar, fibras vermelhas do gastrocnêmio e masseter, porém não foram encontradas lesões no tibial anterior contralateral, longo dorsal e fibras brancas do gastrocnêmio (SALVINI et al., 2001).

### 2.5.3 Caninos

Dentre os achados clínicos mais importantes destacam-se os relacionados ao sistema nervoso como ataxia, paralisia, tremores, dispnéia, sedação, midríase com paralisia ocular e ptose palpebral (FERREIRA JÚNIOR; BARRAVIERA, 2004; NOGUEIRA; SAKATE; BARROS, 2004). Em cães verificam-se acentuada leucocitose com neutrofilia e desvio à esquerda (NOGUEIRA; SAKATE; BARROS, 2004). Duas horas após a picada por *C. durissus terrificus*, uma cadela gestante apresentou todos os achados clínicos descritos acima, inclusive dificuldade em manter-se em estação, com postura anormal, além de discreto edema na região da picada, sem evidência de dor. O volume globular, o número de hemácias e a quantidade de fibrinogênio plasmático aumentaram moderadamente; houve acentuada leucocitose com desvio à esquerda e o sangue apresentou “incoagulabilidade” por até 24 horas após; houve aumento de creatinaquinase em mais de 100 vezes e a AST em mais de 20 vezes, ambas aferidas quatro horas após a picada. Na urina havia sangue oculto, proteínas, hemácias e leucócitos (COLLICCHIO et al., 2002). O quadro renal no cão pode culminar com insuficiência renal oligúrica e morte por necrose tubular (NOGUEIRA; SAKATE; BARROS, 2004). Ferreira Júnior e Barraviera (2004), em um estudo sobre a conduta clínica para os acidentes por picadas-de-cobra em cães e gatos no Brasil, afirmaram que os acidentes crotálicos podem induzir à falência renal.

### 2.5.4 Bovinos (Tabela 3)

Não há relatos científicos de casos naturais de acidentes por *Crotalus* em bovinos no Brasil. Quase tudo que se sabe sobre a ação do veneno de serpentes desse gênero e sobre o correspondente quadro clínico-patológico do envenenamento crotálico em bovinos, se baseia na experimentação (TOKARNIA; PEIXOTO, 2006).

Nos bovinos, sob efeito de veneno crotálico, atendidos no Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu, verificou-se quando se rotacionava a cabeça do animal na direção latero-caudal, que a esclera não fica exposta, ou fica apenas parcialmente exposta porque há paralisia dos músculos responsáveis pela movimentação do globo ocular (BICUDO, 1999).

Após a inoculação de veneno de *C. durissus terrificus* em 13 bovinos não foram observados necrose ou lesão local aparente até o óbito (ARAÚJO; ROSENFELD; BELLUOMINI, 1963).

No já mencionado estudo de Belluomini et al. (1982) com 92 bovinos verificou-se um quadro de dificuldade de locomoção, andar cambaleante e incoordenação motora, entre seis e 21 horas após a inoculação, além de decúbito esternal e abdominal lateral entre seis e 48 horas acompanhados de fenômenos subjetivos de dor, parestesia local, torpor, obnubilação, imobilidade do globo ocular com reflexos palpebrais normais, ausência de hemoglobinúria, micções normais, sialorréia, anorexia, adipisia, timpanismo, dificuldade de eructação por decúbito e hipotonia ruminal. O envenenamento crotálico induziria um quadro de lesões, não-patognomônicas, progressivas nos néfrons que diminuem a absorção tubular provocando proteinúria, glicosúria e microhematúria pela congestão renal e maior permeabilidade ao nível glomerular (BIRGEL et al., 1983).

A necropsia de 16 bovinos inoculados experimentalmente com 0,05 mg/kg de veneno de *C. durissus terrificus*, dos quais 12 foram submetidos à soroterapia, mostraram lesões congestivo-hemorrágicas em todos os órgãos, sob a forma de petéquias e sufusões nas serosas e mucosas e, às vezes, na região subdural do sistema nervoso central. No ponto de inoculação não foram observadas alterações ao exame clínico, porém no exame anátomo-patológico notou-se, na derme e na hipoderme, discreto processo inflamatório do tipo sero-purulento e musculatura adjacente esbranquiçada. Ao exame microscópico haveria necrose hialina nas paredes das arteríolas, miocárdio e no fígado. Nos rins ocorreriam alterações proeminentes, desde degeneração hidrópica até necrose tubular com o aparecimento de cilindros hialinos e albumina no espaço intra-capsular (SALIBA; BELLUOMINI; LEINZ, 1983).

Lago (1996) inoculou por via intramuscular o veneno de *C. durissus terrificus* em cinco bovinos com dois a três anos na dose de 0,03 mg/kg e observou severo quadro neurológico, caracterizado cronologicamente por apatia, letargia profunda, mioclonias, diminuição do tônus muscular, diminuição de reflexos superficiais, incoordenação motora, decúbito lateral, movimentos de pedalagem, perda de sensibilidade à dor “profunda”, paralisia flácida, dispnéia pela dificuldade de contração dos músculos da respiração e óbito entre 20 horas e 42 minutos a 39 horas e 24 minutos após a inoculação. Pequeno edema transitório foi observado no local da inoculação. Houve aumento moderado do tempo de coagulação sanguínea, leucocitose, hipofibrinogenemia e aumento da concentração sérica de uréia em 23% e de creatinaquinase em 66%. As alterações anátomo-histológicas consistiram em leves hemorragias nos pulmões, intestinos, músculos, e em maior intensidade, no coração. Nos músculos esquelético e cardíaco havia degeneração hialina, vacúolos e infiltrados celulares.

## **2.6 Enfermidades com Sintomatologia Semelhante do Envenenamento Crotálico em Bovinos (Anexo A).**

No Brasil, os envenenamentos ofídicos ou por plantas tóxicas sempre foram objetos de interpretações contraditórias entre criadores e de dúvidas entre médicos veterinários (BELLUOMINI et al., 1982).

Tokarnia e Peixoto (2006) observaram em viagens de estudo para esclarecimento de mortalidades de origem obscura que era comum os proprietários, vaqueiros e veterinários atribuírem a acidentes ofídicos as mortes dos bovinos criados a campo, contudo, em décadas de trabalho nunca estabeleceram o diagnóstico de envenenamento ofídico em bovinos.

Muitas vezes, o veterinário é chamado para atender o caso de um bovino supostamente picado por serpente venenosa do gênero *Bothrops* ou *Crotalus* e se depara com doenças infectocontagiosas, tais como carbúnculo sintomático, entre outras (ARAÚJO; ROSENFELD; BELLUOMINI, 1963). É necessário que o médico veterinário realize o diagnóstico diferencial com outras enfermidades, como raiva e botulismo, principalmente (LAGO et al., 2000).

É importante estar atento para os diagnósticos diferenciais, especialmente com carbúnculo hemático, intoxicação por plantas (sobretudo as que causam “morte súbita” e necrose muscular, bem como as cianogênicas), botulismo e outras doenças que cursam com paralisia motora, inclusive raiva. O principal diagnóstico diferencial a ser considerado em casos de envenenamento crotálico é o botulismo na forma aguda (Anexo 4) (TOKARNIA; PEIXOTO, 2006).

O exame de urina permitiria facilmente o diagnóstico diferencial do envenenamento crotálico, daqueles causados por botrópico e das intoxicações por plantas tóxicas com princípio hemolítico que causam hemoglobinúria (BIRGEL et al., 1983).

## 3 MATERIAL E MÉTODOS

### 3.1 Local do Experimento e Instalações

O experimento foi realizado entre maio de 2003 e janeiro de 2005 nas instalações do Projeto Sanidade Animal do Convênio UFRRJ/Embrapa.

### 3.2 Animais e Manejo Experimental

Foram utilizados 12 bovinos mestiços, clinicamente sadios, sendo quatro fêmeas e sete machos, com peso variando entre os 125 e 449 quilogramas e idade entre 12 e 36 meses. Os animais foram tratados 15 dias antes com ivermectina contra endo e ectoparasitas. A dieta era constituída à base de capim picado, feno e ração concentrada para manutenção, sal mineral e água à vontade. Todo o projeto foi previamente submetido à comissão de ética do Curso de Pós Graduação em Ciências Veterinárias da UFRRJ.

### 3.3 Inóculo

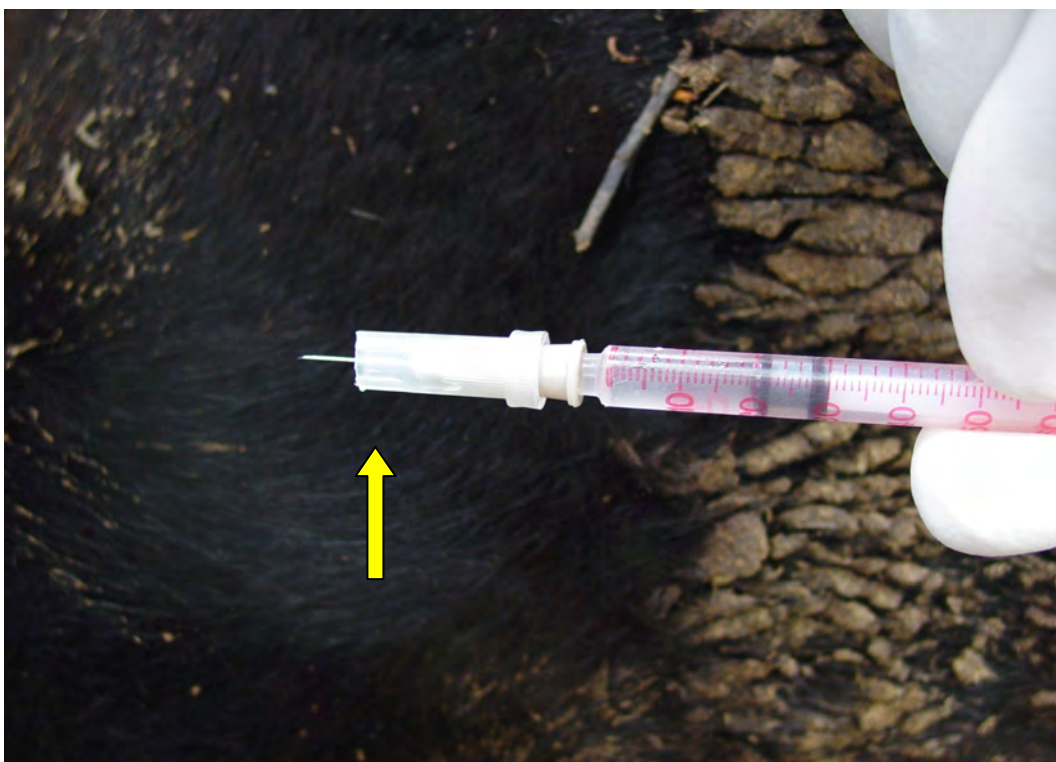
O veneno crotálico utilizado para todo o experimento, proveniente de uma só partida obtida no Centro de Estudos de Animais Peçonhentos (CEVAP), Botucatu, SP, foi colhido por extração manual, a partir de diversos indivíduos da espécie *Crotalus durissus terrificus*, porém de idades, tamanhos, pesos e locais variados. Dessa forma produziu-se um “pool” que foi dessecado a vácuo e mantido congelado à  $\pm 17^{\circ}\text{C}$  negativos; no momento da sua utilização este composto era reconstituído em solução salina a 0,9%, a fim de se obter uma concentração de 10 mg de peçonha por ml. Uma amostra do veneno foi enviada a Divisão de Animais peçonhentos do Instituto Vital Brasil para verificação da DL50 em camundongo e o resultado encontrado foi 2,8 microgramas.

A inoculação do veneno foi feita no terço superior da região glútea, por via subcutânea (Figura 7); a agulha era protegida por um dispositivo plástico que garantia a inoculação na profundidade de 6 mm (Figura 8) (modificação da técnica utilizada por BELLUOMONI, 1972).

As doses aplicadas nos animais variaram entre 0,03 e 0,0075 mg/kg. O primeiro animal foi inoculado com 0,03 mg/kg sete outros, com 0,015 mg/kg e os dois restantes receberam 0,0075 mg/kg Nos dois animais-controle injetou-se a solução salina pela mesma via de aplicação.



**Figura 7.** Inoculação de veneno crotálico feita no terço superior da região glútea, por via subcutânea (Bovino 2).



**Figura 8.** Dispositivo que garante a profundidade de inoculação a seis milímetros (seta).

### 3.4 Acompanhamento Clínico dos Animais.

#### 3.4.1 Exame clínico geral

Os animais foram acompanhados continuamente, do momento da inoculação até a morte. Aqueles que não vieram a óbito, dentro de 96 horas, eram observados e examinados duas vezes ao dia por um período de até 17 dias. Os sistemas cardíaco, respiratório e digestório foram avaliados a cada duas horas, bem como se examinou as mucosas e do grau de hidratação de acordo com o protocolo de exame clínico elaborado.

#### Protocolo de Exame Clínico

Identificação: \_\_\_\_\_

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

Identificação do animal: \_\_\_\_\_

Tempo de evolução: \_\_\_\_\_ Início / Curso: \_\_\_\_/\_\_\_\_

#### Exame físico geral:

Score Corporal: 1 2 3 4 5

Atitude: Hiperativo Ativo Apático Letárgico Semicomatoso

Apetite: Aumentado Normal Diminuído Ausente

Sede: Aumentada Normal Diminuída Ausente

Outras alterações à inspeção \_\_\_\_\_

Temperatura: \_\_\_\_\_ °C

Mucosas: pálida ictérica congesta normocorada cianótica

#### Hidratação:

TPC: \_\_\_\_\_ segundos Turgor cutâneo: \_\_\_\_\_ segundos

Enoftalmia: sim não

Exame dos sistemas:

**Cardiocirculatório:**

FC/min: \_\_\_\_\_ Localização choque de ponta: \_\_\_\_\_ Esp. Intercostal

Ausulta:

Intensidade do pulso: fraco normal aumenta outros: \_\_\_\_\_

Edemas: onde? \_\_\_\_\_

**Respiratório:**

Secreção nasal: serosa mucosa purulenta hemorrágica normal  
narinas secas e descamadas

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

Tipo de dispnéia: Inspiratória Expiratória Mista

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

**Digestivo:**

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

Fossa para lombar esquerda: normal distendida profunda

Fossa para lombar direita: normal distendida profunda

Tensão abdominal: normal aumentada diminuída

Movimentos ruminais/ min: \_\_\_\_\_ peristaltismo/min: \_\_\_\_\_

Fezes: Normais Escassas Pastosas Diarréicas Com muco Digeridas  
Melena Hematoquezia

Percussão Lado esquerdo: \_\_\_\_\_

Percussão Lado direito: \_\_\_\_\_

**Tegumentar:**

Pele: Escoriações Feridas Contusões Edema Necrose

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

**Urinário:**

Horário das micções: \_\_\_\_\_hs                      \_\_\_\_\_hs                      \_\_\_\_\_hs

Micção:      Ausente              Oligúria              Disúria              Poliúria

Urina:        Normal              Amarelada              Amarronzada              Vermelha

**Linfático:**

Linfonodos : \_\_\_\_\_

Submandibulares: \_\_\_\_\_

Retrofaríngeos: \_\_\_\_\_

Supraescapulares: \_\_\_\_\_

Pré crurais: \_\_\_\_\_

Poplíteos: \_\_\_\_\_

Retromamários: \_\_\_\_\_

Escrotais: \_\_\_\_\_

Outros: \_\_\_\_\_

**Locomotor:**

Claudicação:                      MAE                      MAD                      MPE                      MPD

Tipo:                                      APOIO                      ELEVÇÃO                      MISTA

Descrições das alterações: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**3.4.2 Exame neurológico**

Foi realizada seguindo um modelo de ficha de exame clínico sugerido pelo Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu (UNESP) abaixo apresentado e adaptado para o experimento:



## Protocolo de Exame Clínico Neurológico

### 1. CABEÇA:

Nível de consciência:      ( ) Atento/Alerta      ( ) Delírios      ( ) Apático/Deprimido  
 ( ) Semicomatoso/Estupor      ( ) Comatoso      ( ) Hiperexcitabilidade

Comportamento:      ( ) Mugidos      ( ) Bocejos      ( ) Lamber  
 ( ) Manias      ( ) Convulsões      ( ) Agressividade      ( ) Curso errante  
 ( ) Andar compulsivo      ( ) Andar em círculo      ( ) Balançar a cabeça      ( ) Agressividade  
 ( ) Pressão da cabeça contra objetos

Postura:      ( ) Desvio lateral da cabeça      ( ) Giro ortotônico da cabeça e pescoço  
 ( ) Tremores      ( ) Balançar da cabeça      ( ) Opistótono      ( ) Pleurotótono

### 2. Nervos cranianos:

<b>N = Normal; A = Ausente; P = Presente; D = Diminuído; AA = Aumentado</b>
---

Pares de Nervos	Direito	Esquerdo
I – Olfatório		
II – Óptico (Visão)		
III – Oculomotor	Reflexo pupilar – direito (II, III)	
	Reflexo pupilar – consensual (II, III)	
	Reflexo pupilar – esquerdo (II, III)	
	Reflexo pupilar – consensual (II, III)	

III – Oculomotor (Cont.)		Estrabismo lateral			
IV – Troclear		Estrabismo dorso medial			
V - Trigêmio	Sens.	Reflexo palpebral			
		Sensibilidade da face			
	Mot.	Mastigação			
		Massa muscular			
VI - Abducente		Estrabismo medial			
VII – Facial (Motor)		Ptose auricular			
		Ptose palpebral			
		Ptose labial			
VIII – Vestíbulooclear (Sistema Vestibular)		Audição			
		Desvio de cabeça			
		Estrabismo ventro-lateral			
		Nistagmo	Fisiológico		
			Horizontal		
			Vertical		
			Rotacional		
Posicional					
	Fase rápida				
IX – Glossofarín-geo (Motor)		Deglutição			
X - Vago		Deglutição			
XI – Acessório		Atrofia do m. esternocéfálico			
		trapézio			
		braquiocefálico			
		omotransverso			

XII – Hipoglosso	Protrusão / Desvio de língua		
	atrofia		
	Apreensão de alimento e água		

		Direito	Esquerdo
Síndrome de Horner (SNA – simpático)	Miose		
	Enoftalmia		
	Prolapso de 3° - pálpebra		
	Sudorese (face, pescoço)		

Exame de fundo de olho:

---



---



---

### 3. Andar:

<b>( A ) Ausente</b>	<b>( P ) Presente</b>
----------------------	-----------------------

0 = padrão normal de locomoção;  
1 = déficits dificilmente observados durante a locomoção em linha reta, mas confirmados após a realização de manobras especiais;  
2 = déficits facilmente observados durante a locomoção em linha reta e exarcebados durante a realização de manobras especiais  
3 = o animal pode cair quando manobras especiais são realizadas e geralmente apresentam posturas anormais mesmo quando parado;  
4 = quedas espontâneas durante a locomoção;  
5 = decúbito permanente

	Esquerdo		Direito	
	Anterior	Posterior	Anterior	Posterior
Ataxia				
Grau				

	Esquerdo		Direito	
	Anterior	Posterior	Anterior	Posterior
Paresia				
Hipermetria				
Hipometria				
Espasticidade				
Flacidez				

#### 4. Pescoço, tronco e membros:

**N = Normal; A = Ausente; P = Presente; D = Diminuído; AA = Aumentado**

Massa muscular ( )                      Sudorese ( )  
 Reflexo cervico-facial ( )                      Reflexo músculo-cutâneo ( )

Membros Anteriores			
		Esquerdo	Direito
Cascos (desgastes)			
Propriocepção			
Tônus			
Sensibilidade	superficial		
	profunda		
Reflexo biceptal			
Reflexo triceptal			
Reflexo carpo-radial			
Reflexo flexor			

Membros Posteriores			
		Esquerdo	Direito
Cascos (desgastes)			
Propriocepção			
Tônus			
Sensibilidade	superficial		
	profunda		
Reflexo patelar			
Reflexo tibial cranial			
Reflexo gastrocnêmio			
Reflexo ciático			
Reflexo flexor			

### 5. Cauda e Ânus:

**N = Normal; A = Ausente; P = Presente; D = Diminuído; AA = Aumentado**

		Cauda	Ânus
Atrofia			
Tônus			
Reflexos			
Sensibilidade	superficial		
	profunda		

### 6. Palpação Retal:

---



---



---



O tempo de sangramento foi realizado de acordo com a técnica descrita por Rosenberger (1983).

### **3.5.4 Urinálise (Elementos anormais e sedimentoscopia)**

As análises de urina foram realizadas por micção espontânea durante o exame clínico e por punção vesical durante a necropsia.

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

### **3.6 Eutanásia**

Quatro dos seis animais que não vieram a óbito foram eutanasiados com Thiopental sódico por via intra-venosa na dose de 20 mg/kg.

### **3.7 Necropsias**

Todos os bovinos foram necropsiados imediatamente após a morte ou eutanásia. Foram coletados fragmentos de fígado, vesícula biliar, rins, baço, tecido subcutâneo e pele do local da inoculação e área contra-lateral, linfonodos submandibulares, parotídeos, retrofaríngeos, pré-escapulares, mediastínicos, mesentéricos, inguinais e poplíteos além de glândulas salivares, pâncreas, adrenal, bexiga, intestinos delgado e grosso, rúmen, retículo, omaso, abomaso, pulmões, coração, testículo ou ovário, encéfalo, medula, junção costochondral, tireóide, hipófise, globo ocular, além dos seguintes músculos estriados: masseter, língua, cervical, longíssimo dorsal, diafragma, intercostal, bíceps, psoas, semitendíneo e semimembrâneo do membro inoculado e contra-laterais. Os fragmentos foram colhidos e fixados em formalina 15%, para exames histológicos; o formol foi trocado oito horas após a primeira fixação e novamente depois de 24 horas. As amostras eram fixadas imediatamente, com exceção dos fragmentos de músculos, os quais eram fixados três horas após o óbito ou a eutanásia do animal.

### **3.8 Histopatologia**

Após a fixação em formalina a 15%, os fragmentos, processados manualmente, foram desidratados em álcool absoluto, tratados com xilol, embebidos e incluídos em parafina, cortados na espessura 5 micrômetros e corados pela Hematoxilina e Eosina (H&E), para serem posteriormente analisados em microscópio óptico. Fragmentos de órgão de um bovino foram fixados em glutaraldeído a 2,5%, incluídos em resina sintética, cortados na espessura de um micrômetro e corados pelo azul de toluidina.

## 4 RESULTADOS

Os principais dados sobre o delineamento encontram-se na Tabela 5.

### 4.1 Dose Letal e Evolução Clínica

O bovino que recebeu a dose de 0,03 mg/kg apresentou uma evolução clínica muito rápida (cinco horas e 25 minutos). A dose de 0,015 mg/kg foi, dentre as que causaram óbito, a que levou a uma evolução mais longa e possibilitou melhor observação dos achados clínicos, de necropsia e laboratoriais, porém só causou a morte de quatro dos sete animais inoculados. Os bovinos que receberam esta dose e vieram a óbito, apresentaram uma evolução mínima de 11 horas e 54 minutos e máxima de 44 horas e 59 minutos<sup>1</sup>. O período mínimo de evolução dentre os animais que se recuperaram após receber a mesma dose, foi de 63 horas e 55 minutos e máximo de 17 dias.

A dose de 0,0075 mg/kg não provocou o óbito, mas os animais inoculados apresentaram discretas alterações tanto no comportamento (Figuras 09 e 10), como nos exames de patologia clínica. Dentre esses animais o tempo de evolução foi observado até a remissão dos sintomas, a qual ocorreu entre 33 horas e 15 minutos e 35 horas e quatro minutos após início do quadro clínico.

---

<sup>1</sup> Horário exato da observação.





**Figura 9.** Animal agitado com a aproximação humana - minutos antes da inoculação (Bovino 5).



**Figura 10.** Animal permitindo a aproximação - 13 horas e 45 minutos após a inoculação (Bovino 5).

## **4.2 Aspectos Clínicos**

### **4.2.1 Início dos sintomas**

Nos animais que receberam doses potencialmente letais (0,03 e 0,015 mg/kg), as primeiras alterações de comportamento foram evidenciadas a partir de uma hora e 30 minutos após a inoculação e se caracterizaram por desconforto, dor e edema quase imperceptíveis no local da inoculação, arrastar de pinças ao solo e dificuldade em transpor obstáculos, o que mimetizava um déficit proprioceptivo. Os dois bovinos que receberam as menores doses (0,0075 mg/kg) apresentaram edema discreto na região inoculada, além de um quadro discreto de diminuição da resposta aos estímulos e reflexos hipotônicos evidenciados a partir das sete horas e 56 minutos e 13 horas e 45 minutos pós-inoculação que desapareceu aos poucos respectivamente com 33 horas e 15 minutos e 35 horas e quatro minutos.

### **4.2.2 Quadro clínico geral**

Em todos os animais foi observada adipsia após o início dos sintomas, porém o apetite era mantido, enquanto os movimentos de apreensão e mastigação não estavam comprometidos. Um animal demonstrou interesse por sal comum mesmo com um quadro de hipotonia dos músculos da face. Após a paralisia dos músculos da face alguns animais ainda demonstravam interesse pelo alimento mesmo diante da incapacidade em apreendê-los (Figura 11) Os animais de número três e dez, cujo quadro clínico evoluiu de forma subaguda, voltaram a beber água dentro de três a nove dias após a inoculação.

As mensurações da temperatura, frequências cardíaca e respiratória se mantiveram dentro dos parâmetros fisiológicos durante toda a evolução clínica (Figuras 12, 13 e 14). Todos os animais apresentaram ausculta cardíaca normal, mesmo na fase final da evolução clínica. À ausculta respiratória, verificou-se dispnéia mista, à medida que o quadro se agravava, porém sem alteração da frequência.

No exame das mucosas os animais de número dois e três apresentaram algumas petéquias, respectivamente, nas mucosas conjuntival e vaginal (Figura 15), que desapareceram no bovino três, com cinco dias após a inoculação. Após o decúbito, a compressão abdominal gerava uma condição desconfortável para os animais que, além de apresentarem timpanismo secundário, intensificava a dispnéia mista (Figura 16).



**Figura 11.** Dificuldade de mastigação em função da paresia parcial da língua e masseter - 25 horas e trinta minutos após a inoculação (Bovino 10).

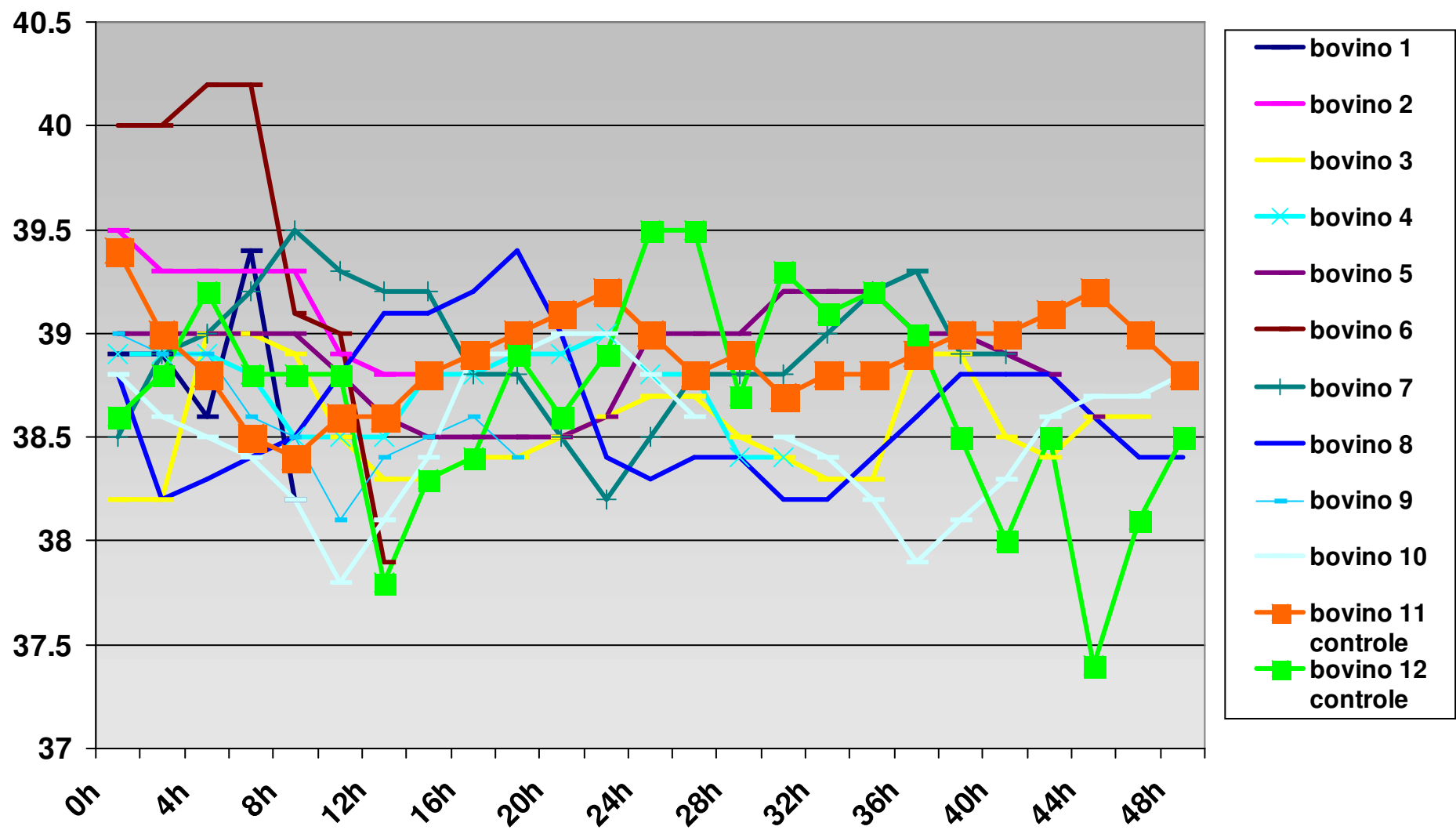


Figura 12. Variação da temperatura retal do tempo “zero” (momento da inoculação) até 48 horas após a inoculação.

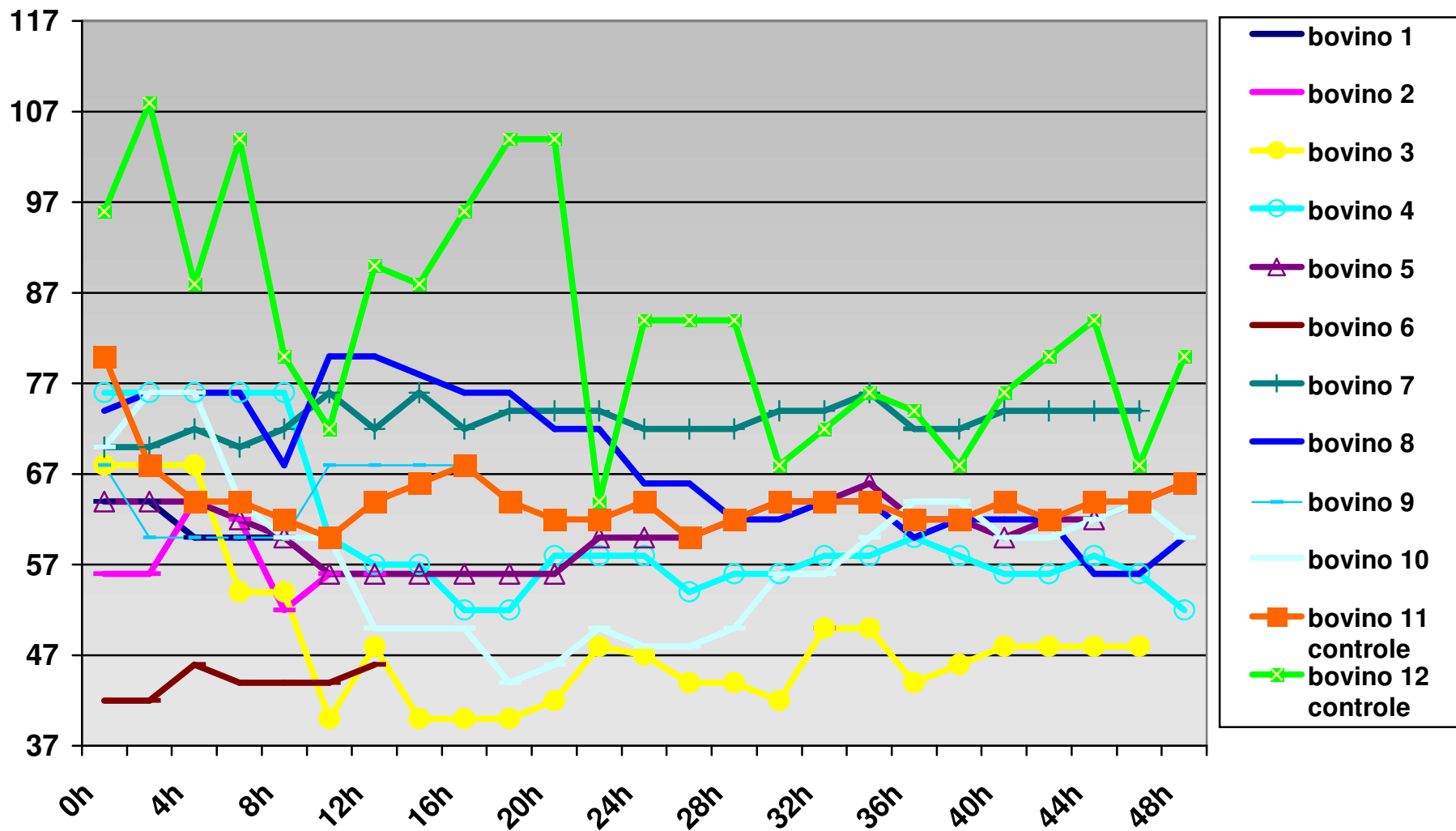


Figura 13. Variação da frequência cardíaca do tempo “zero” até 48 horas após a inoculação.

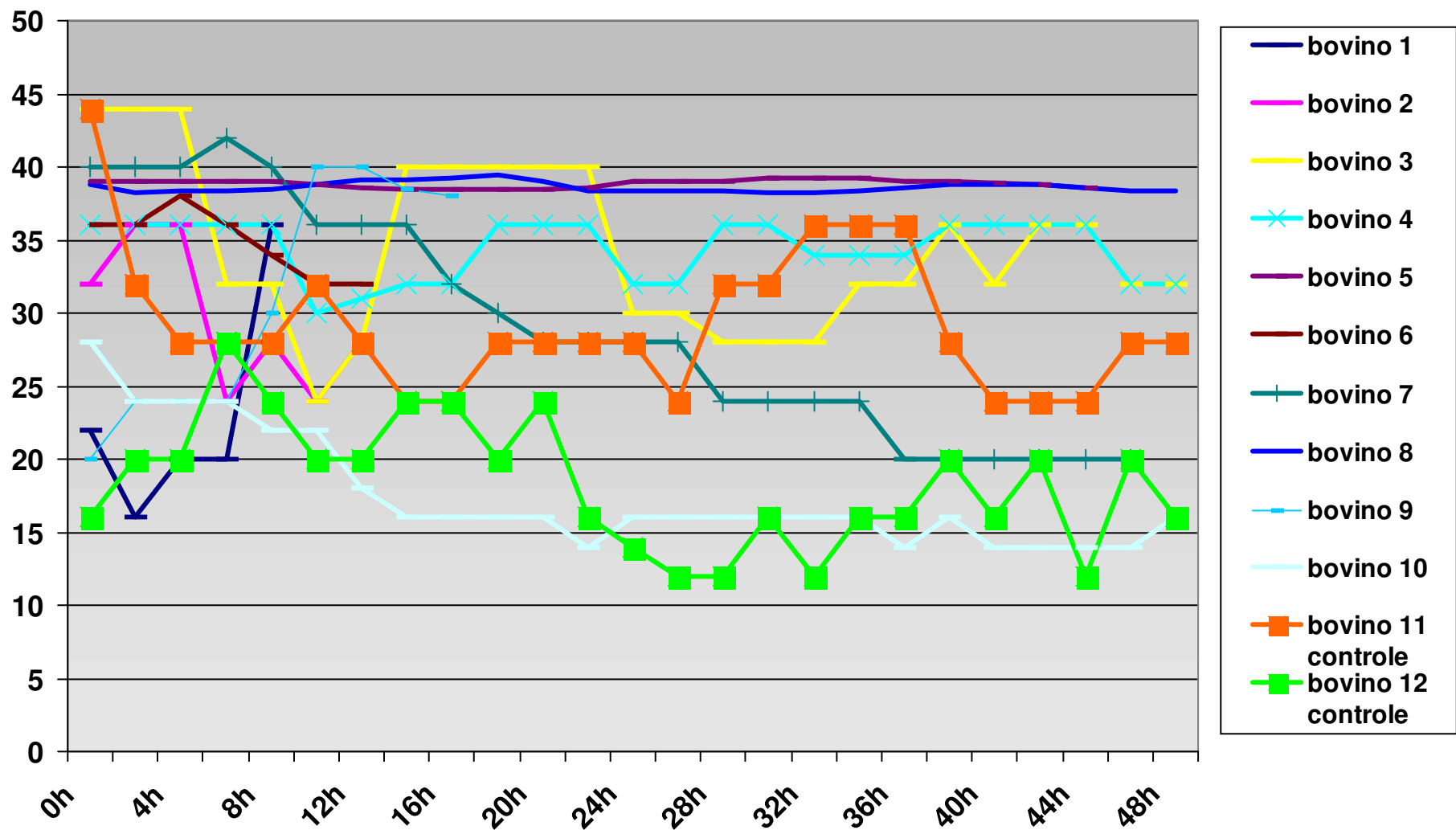


Figura 14. Variação da frequência respiratória do tempo “zero” até 48 horas após a inoculação.





**Figura 15.** Petéquias na mucosa vaginal - três dias após a inoculação (Bovino 3).



**Figura 16.** Decúbito lateral, relaxamento do esfíncter anal, paresia de cauda e leve timpanismo - 16 horas e 15 minutos após a inoculação (Bovino 9).

**Tabela 5.** Envenenamento crotálico experimental em bovinos. Principais dados sobre o delineamento experimental e desfecho.

<b>Animal Protocolo</b>	<b>Peso</b>	<b>Sexo</b>	<b>Dose</b>	<b>Data e hora da inoculação</b>	<b>Tempo após a inoculação em que se percebeu o início dos sintomas</b>	<b>Tempo de evolução</b>	<b>Desfecho</b>
<b>Bovino 1 SAP<sup>2</sup> 5701</b>	205 kg	Macho	0,03 mg/Kg.	04/11/03 14h40min	2 horas e 15 minutos	5 horas e 25 minutos	Óbito
<b>Bovino 2 SAP 5565</b>	147 kg	Macho	0,015 mg/Kg.	10/02/04 12h15min	3 horas e 15 minutos	12 horas e 30 minutos	Óbito
<b>Bovino 3 SAP 5703</b>	350 kg	Fêmea	0,015 mg/Kg.	15/04/04 15h14min	3 horas e 35 minutos	17 dias	Adoeceu gravemente, recuperou-se e foi sacrificado
<b>Bovino 4 SAP 5704</b>	449 kg	Fêmea	0,0075 mg/Kg.	15/04/04 15h54min	7 horas e 56 minutos	35 horas e 4 minutos	Adoeceu discretamente, recuperou-se e foi sacrificado
<b>Bovino 5 SAP 5705</b>	389 kg	Fêmea	0,0075 mg/Kg.	15/04/04 16h15min	13 horas e 45 minutos	33 horas e 15 minutos	Adoeceu discretamente, recuperou-se e foi sacrificado
<b>Bovino 6 SAP 5706</b>	257 kg	Macho	0,015 mg/Kg.	15/06/04 11h48min	2 horas e 15 minutos	11 horas e 54 minutos	Óbito
<b>Bovino 7 SAP 5707</b>	253 kg	Macho	0,015 mg/Kg.	15/06/04 11h51min	1 hora e 30 minutos	44 horas e 59 minutos	Óbito
<b>Bovino 8 SAP 5708</b>	125 kg	Macho	0,015 mg/Kg.	18/01/05 00h30min	3 horas e 15 minutos	63 horas e 55 minutos	Adoeceu discretamente, recuperou-se
<b>Bovino 9 SAP 5709</b>	137,5 kg	Fêmea	0,015 mg/Kg.	18/01/05 00h38min	2 horas e 29 minutos	15 horas e 54 minutos	Óbito
<b>Bovino 10 SAP 5710</b>	127 kg	Macho	0,015 mg/Kg.	18/01/05 00h43min	1 hora e 30 minutos	68 horas e 25 minutos	Adoeceu gravemente, recuperou-se
<b>Bovino 11 SAP 5564</b>	167 kg	Fêmea	0,2 ml solução salina	18/01/05	-	-	Sem sintomas
<b>Bovino 12 SAP 5712</b>	187 kg	Macho	0,2 ml solução salina	18/01/05	-	-	Sem sintomas

<sup>2</sup>SAP= Serviço de Patologia Animal



### 4.2.3 Quadro neurológico

A primeira alteração observada era o arrastar das pinças seguido pela discreta diminuição da resposta aos estímulos externos, que se evidenciava pela redução do raio de aproximação e a permissão do contato manual (Figuras 9 e 10). Nos bovinos quatro e cinco estas alterações foram parciais, caracterizadas apenas por menor resposta à aproximação. Na fase seguinte foram observadas diminuição gradual do tônus muscular, caracterizada pela dificuldade em transpor obstáculos ou no teste de apoio só com os membros pélvicos (como por exemplo: “prova do carrinho de mão”) ou ainda, durante a contenção dos animais (Figura 17). Neste período era notada uma hipotonia nos músculos da cabeça, alguns animais com discreta exposição da ponta da língua entre os lábios e sialorréia (Figura 11). Com o agravamento da hipotonia muscular, os animais se colocavam em decúbito esternal e não conseguiam se levantar, mesmo quando estimulados, mas alguns ainda sustentavam a cabeça e pescoço (Figuras 16 e 18). A resposta à avaliação de sensibilidade cutânea diminuía à medida que se testavam regiões mais caudais do corpo. Foi observada paralisia do globo ocular através do exame de rotação da cabeça e exposição parcial ou dificuldade de exposição da esclera em todos os animais que receberam doses potencialmente letais de 0,03 e 0,015 mg/kg (Figuras 19 e 20). Este achado clínico permanecia durante toda a evolução clínica até a morte ou por até três dias após início da recuperação. Pouco depois, ou concomitantemente, os animais apoiavam a cabeça no chão e seguia-se o decúbito lateral (Figura 16). Discreta mioclonia foi observada em apenas dois animais, e os reflexos biceptal, triceptal, patelar, gastrocnêmico e interdigital, embora presentes, menos intensos mais evidenciada nos membros posteriores. Dos oito animais cujo quadro evoluiu até o decúbito lateral (Figura 21), seis apresentavam acentuada diminuição do tônus da língua, o que facilitava sua exteriorização e até dificuldade em recolhê-la (Figuras 18 e 21). Com o subsequente agravamento do caso havia intensa sialorréia, movimentos de pedalagem, protusão do esfíncter anal, acentuada paralisia dos músculos da face, episódios de vocalização e óbito. As principais alterações neurológicas encontradas e sua cronologia estão apresentadas na Tabela 6.



**Figura 17.** Hipotonia muscular marcada (flacidez) durante a “prova do carrinho de mão” - três horas após a inoculação (Bovino 10).



**Figura 18** Animal em decúbito esternal submetido à prova do tempo de sangramento - 15 horas e 10 minutos após a inoculação; paralisia flácida da língua (Bovino 2).





**Figura 19.** Paralisia do globo ocular demonstrada pela rotação da cabeça - 22 horas e 30 minutos após a inoculação (Bovino 10).



**Figura 20.** Ausência de paralisia do globo ocular - (Bovino 12 - controle)



**Figura 21.** Decúbito lateral e facilidade de exposição da língua devido à perda do tônus muscular - 15 horas após a inoculação (Bovino 2).

**Tabela 6** – Envenenamento crotálico experimental em bovinos. Aspectos clínicos relativos ao sistema nervoso.<sup>3</sup>

Animal	Alteração de comportamento	Diminuição da resposta a estímulos externos	Arrastar pinças no solo	Letargia aparente	Reflexos hipotônicos movimentos fracos e lentos	Dificuldade em ultrapassar obstáculos	Paralisia do globo ocular	Decúbito esternal permanente	Dificuldade de sustentação da cabeça	Perda de tônus da língua	Decúbito lateral permanente
Bovino 1	+ 3h15 min	+ 3h15 min	(+) 2h15 min	+++ 3h15 min	+++ 5h15 min	++ 5h15 min	++ 5h15 min	+++ 5h30 min	+++ 6h10 min	+++ 6h20 min	+++ 6h20 min
Bovino 2	+ 4h25 min <sup>4</sup>	+ 4h55 min	++ 4h05 min	++ 5h45 min	+++ 9h30 min	++ 4h55 min	++ 9h15 min	+++ 5h35 min	+++ 5h35 min	+++ 15 min	+++ 9h30 min
Bovino 3	+ <sup>3</sup> 3h35 min <sup>2</sup>	+	++ 14h35 min	+++ 5h35 min	+++ 18h15 min	++ 12h15 min	++	+++ 18h15 min	+++ 24h15 min	+++	+++
Bovino 4	+ 7h50 min <sup>2</sup>	+ 7h50 min	-	-	+ 27h00 min	+ 27h00 min	-	-	-	-	-
Bovino 5	+ 13h45 min	+ 13h45 min	-	-	+ 28h15 min	+ 30h15 min	-	-	-	-	-
Bovino 6	+ 2h15 min <sup>2</sup>	+ 2h15 min	+ 4h10 min	+++ 4h10 min	+++ 2h15min	++ 4h10 min	++ 4h20 min	+++ 8h00 min	+++ 12h25 min	+++ 12h25 min	+++ 11h50 min
Bovino 7	+ 1h30 min <sup>2</sup>	+ 2h30min	++ 4h30 min	+++ 8h40 min	+++ 6h30 min	+ 4h30 min	++ 11h30 min	+++ 11h45 min	+++ 20h30 min	+++ 20h30 min	+++ 21h40 min
Bovino 8	+ 12h15 min <sup>2</sup>	+ 12h15 min	+ 24h45 min	+ 22h45 min	+ 24h45 min	+ 24h45 min	++ 22h45 min	-	-	-	-
Bovino 9	+ 6h25 min <sup>2</sup>	+ 3h15 min	++ 3h25 min	+++ 5h15 min	+++ 6h25 min	++ 6h25 min	++ 13h20 min	+++ 9h20 min	+++ 16h25 min	+++ 16h15 min	+++ 16h15 min
Bovino 10	+ 1h30 min <sup>2</sup>	+ 1h50 min	++ 2h00 min	++ 2h30 min	+ 2h15 min	+ 1h50 min	++ 22h30 min	+ 20h30 min	-	++ 25h30 min	-
Bovino 11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bovino 12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

<sup>3</sup> +++ sintomas acentuados, ++ moderados, + leves, (+) discretos, - ausentes (tempo em que a alteração foi percebida)

<sup>4</sup> Permite a aproximação e contato manual.

### **4.3 Patologia Clínica**

#### **4.3.1 Hemograma, contagem de plaquetas, reticulócitos, proteínas plasmáticas e fibrinogênio (Anexo B)**

Na avaliação do eritrograma não foram encontradas alterações acima dos valores de referência para a espécie bovina, porém verificamos uma discreta hemoconcentração. As plaquetas e os reticulócitos também mantiveram-se dentro dos parâmetros fisiológicos da espécie bovina. Com relação às proteínas séricas totais verificamos discreta elevação nos animais de número quatro e cinco. O leucograma evidenciou um moderado aumento da leucometria global em nove dos dez animais submetidos à inoculação com veneno crotálico, caracterizado por neutrofilia, linfopenia relativa, eosinopenia e monocitose. Foi também verificado aumento significativo da relação neutrófilo linfócito acompanhado de discreto aumento do número de bastões (Figura 22).

#### **4.3.2 Bioquímica sérica (Anexo C)**

Na mensuração dos parâmetros bioquímicos séricos dos animais o animal de nº 1, que recebeu a maior dose de veneno crotálico, apresentou um acentuado aumento da concentração de glicose plasmática, seis horas após a inoculação (241,4 mg/dl). Passadas 12 horas da inoculação, foi observada acentuada elevação também no animal de número nove (365,8 mg/dl de glicose plasmática). Nos demais o aumento da glicemia foi discreto, com exceção do número dois. Todos os animais inoculados apresentaram discreto aumento dos níveis de uréia que variou entre 12,1 e 20,5 mg/dl no tempo zero e apresentaram valores máximos que variaram entre 36,5 e 39,4 mg/dl no decorrer do experimento. Em um dos animais controle (bovino 11) também foi observado um aumento da uréia de 14,7 para 31,5 mg/dl seis horas após a inoculação. Os níveis de creatinina estavam discretamente elevados nos animais de número três, quatro e cinco. A enzima aspartatoaminotransferase excedeu moderadamente os valores normais durante o experimento nos animais de número dois, seis e sete. A alanina aminotransferase ultrapassou os limites normais nos animais de número dois, oito e dez. A creatinaquinase aumentou acentuadamente em todos os dez animais inoculados e em discretamente em um dos dois animais controle. Os valores aferidos no momento imediato que antecedeu a inoculação, denominado de tempo zero, variaram entre 63 e 207 U/L nos animais inoculados e 44 e 96 U/L nos animais controle. Os valores máximos encontrados em cada animal durante as 48 horas após a inoculação foram entre 243,6 e 1361 U/L e 103,2 e 235,0 entre os animais do grupo-controle conforme observado na Figura 23. Durante este estudo foi verificado que os níveis séricos de cálcio total diminuíram discretamente nos animais de número dois, três, quatro, cinco, seis e sete e mantiveram-se dentro dos limites de normalidade nos animais de número oito, dez e onze.

Os demais dados sobre o hemograma e as demais análises supracitadas de todos os animais se encontram nos anexos deste trabalho.

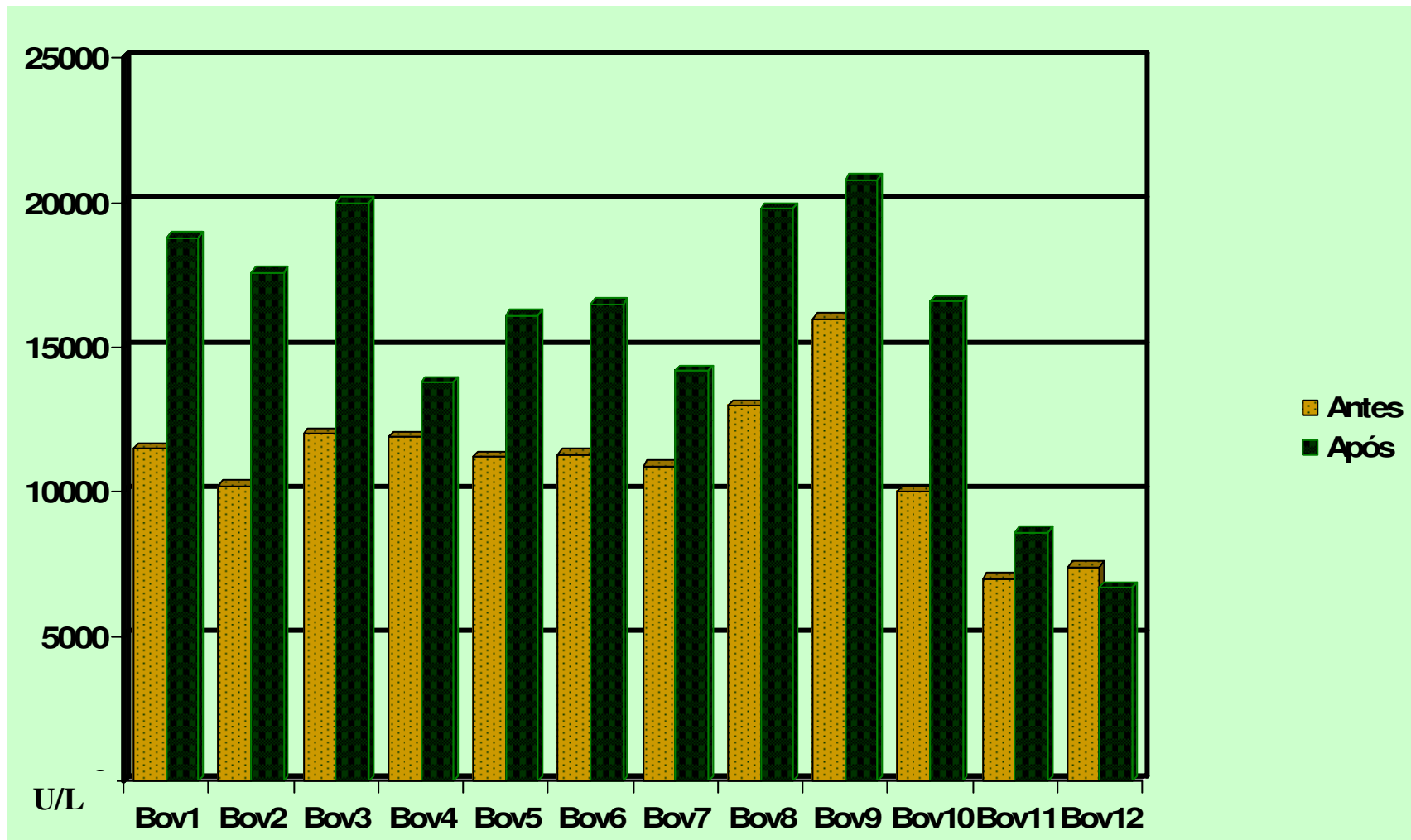


Figura 22. Leucometria global mensurada no tempo “zero” e o valor máximo após a inoculação.

### **4.3.3 Urinálise**

Não foram observadas alterações nas amostras de urina coletadas com exceção do animal de número seis que apresentou 50 hemácias por campo (Figura 24).

### **4.3.4 Avaliação da coagulação sangüínea (Anexo D)**

O tempo de sangramento observado no tempo zero variou de dois minutos a quatro minutos e trinta segundos, enquanto seis horas após a inoculação esse tempo foi de no mínimo dois e no máximo de oito minutos. Doze horas após a inoculação, o sangramento cessou entre dois e sete minutos e com 24 horas após, entre três e 19 minutos. Quarenta e oito horas após a inoculação, o tempo de sangramento oscilou entre três e 27 minutos (Figura 18). Durante a coleta de sangue para obtenção de soro foi evidente, após 24 horas de inoculação, a dificuldade em se obter o coágulo (Figura 25). À visualização da figura 26 percebem-se as variações antes e após a inoculação supracitadas.

Observou-se uma discreta diminuição dos níveis de fibrinogênio plasmático nos animais de número dois, três, sete, oito e dez, enquanto o tempo de ativação da protrombina (TAP) (Anexo C) não revelou variações dignas de nota (Figura 27).

Havia moderado aumento do tempo de tromboplastina parcial Ativada (TTPA) (Anexo C), a partir de seis horas após a inoculação nos animais de número um, três, quatro, cinco, seis e sete. No animal de número dez, o TTPA aumentou discretamente, 48 horas pós-inoculação (Figura 28).



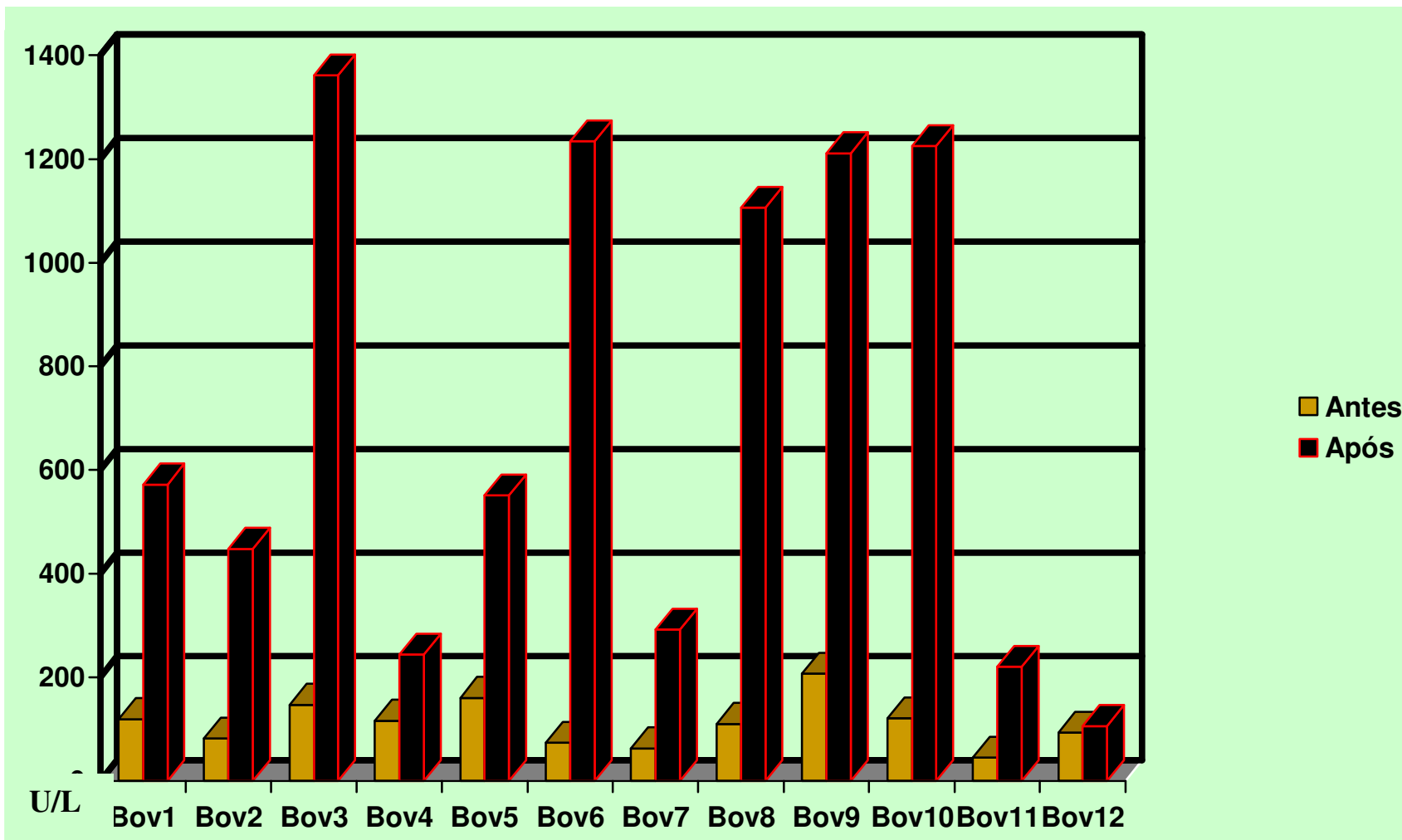
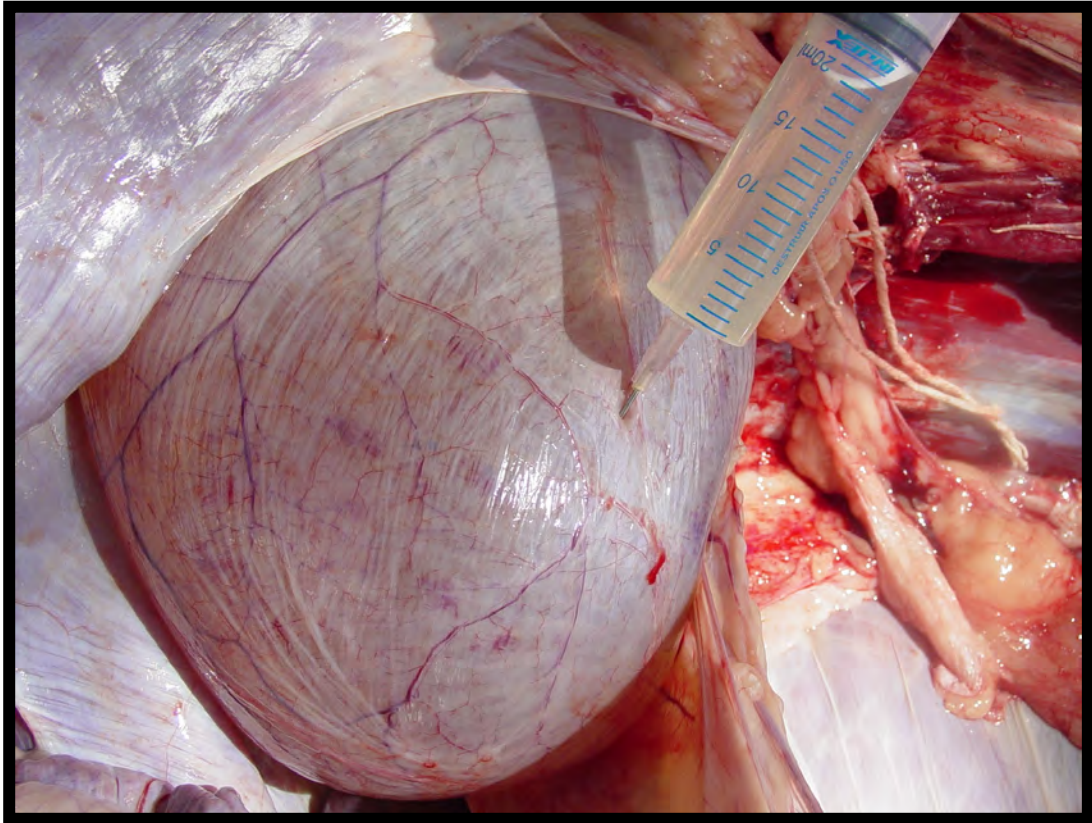
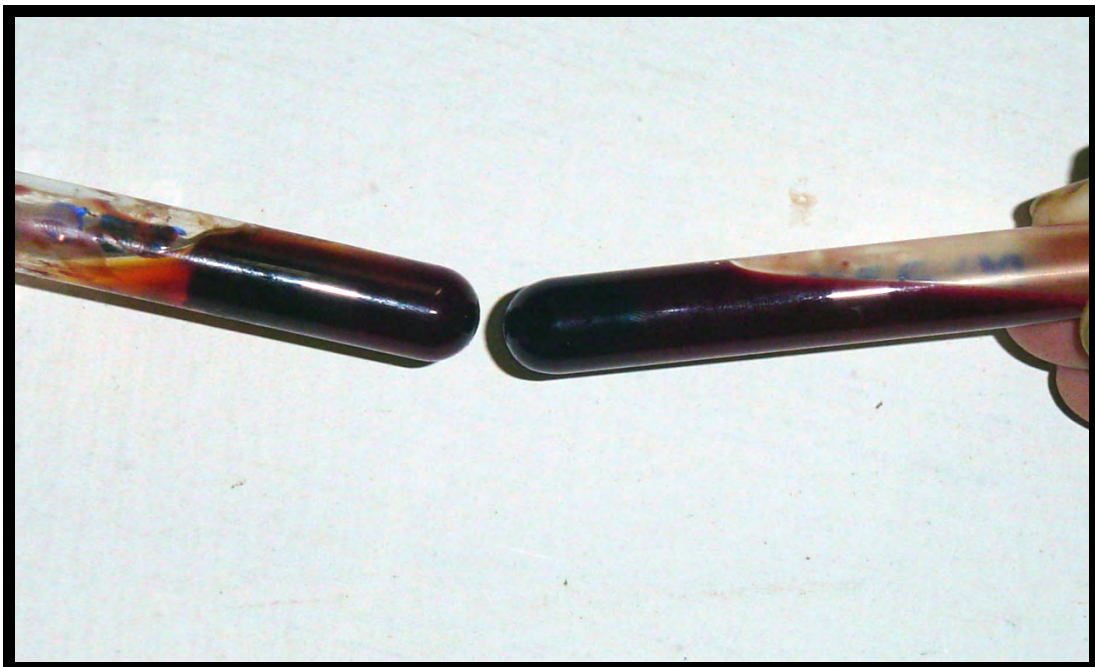


Figura 23. Níveis séricos de creatinaquinase mensurados no tempo “zero” e o valor máximo após a inoculação.



**Figura 24.** Coleta da urina com aspecto normal (Bovino 6).



**Figura 25.** “Incoagulabilidade” do sangue do bovino 3 (à direita); à esquerda, sangue coagulado do bovino 11- controle - 24 horas após a inoculação.

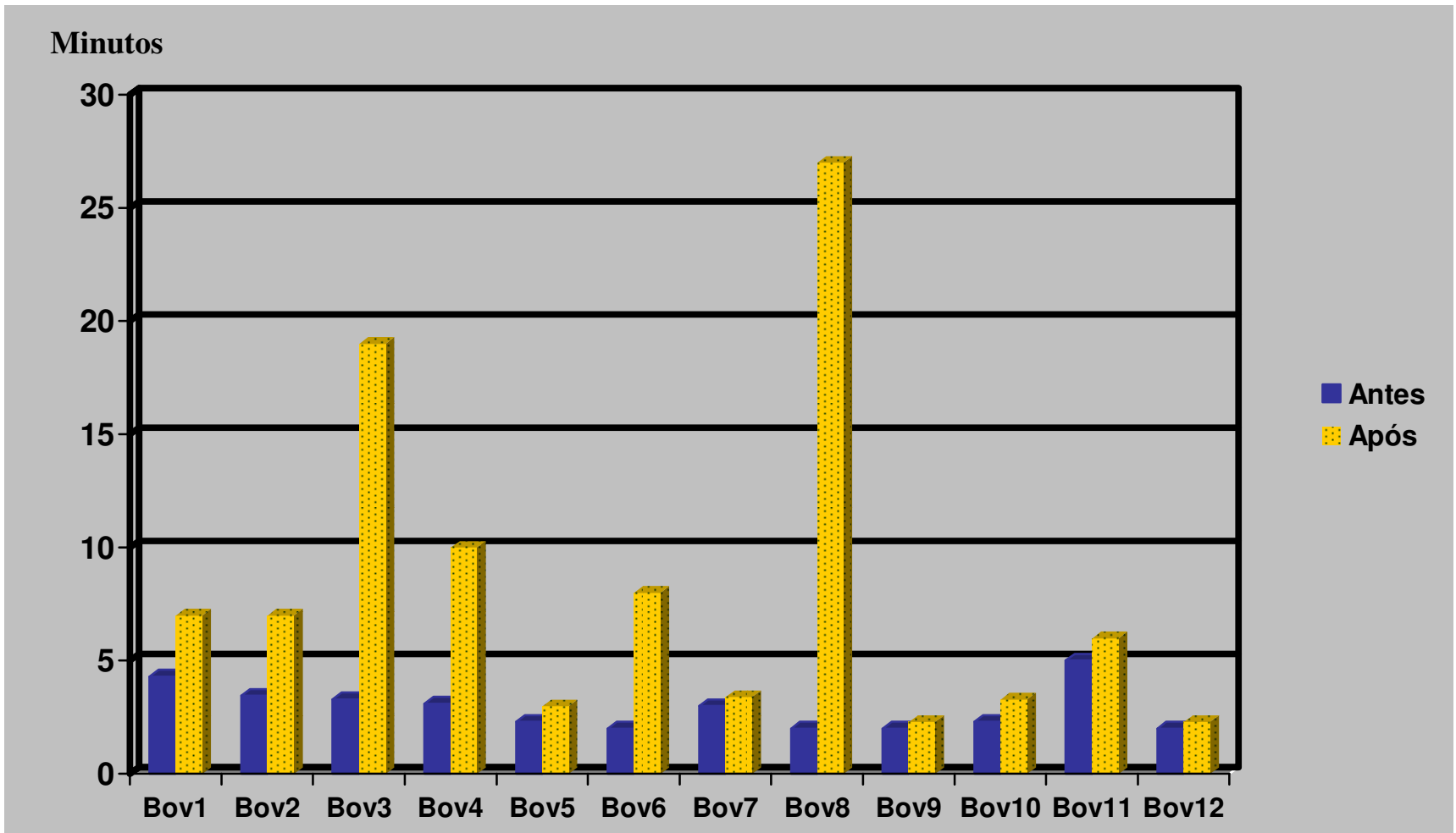


Figura 26. Tempo de sangramento observado no tempo “zero” e o máximo após a inoculação.

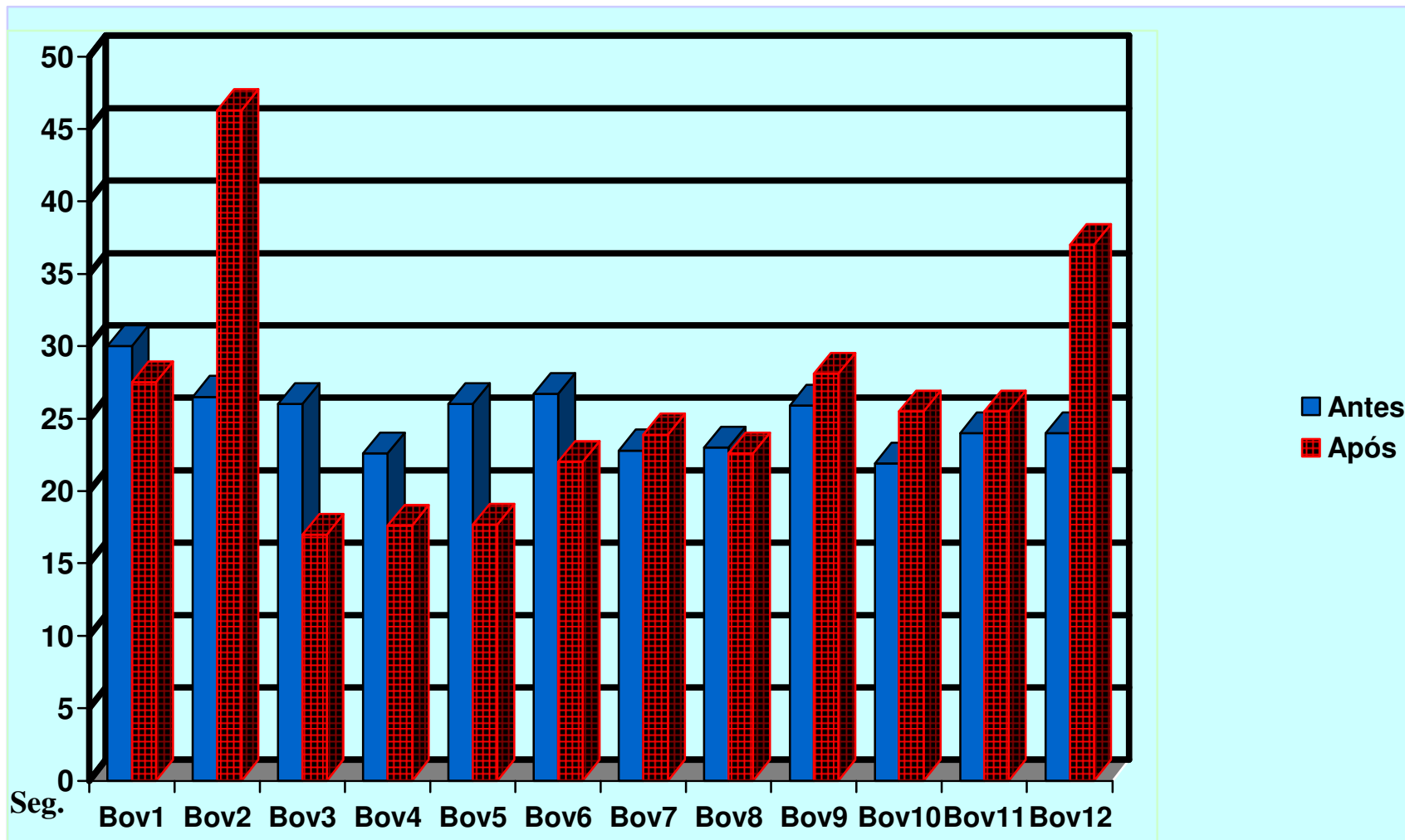


Figura 27. Tempo de ativação da protrombina (TAP) mensurado no tempo “zero” e o valor máximo após a inoculação.

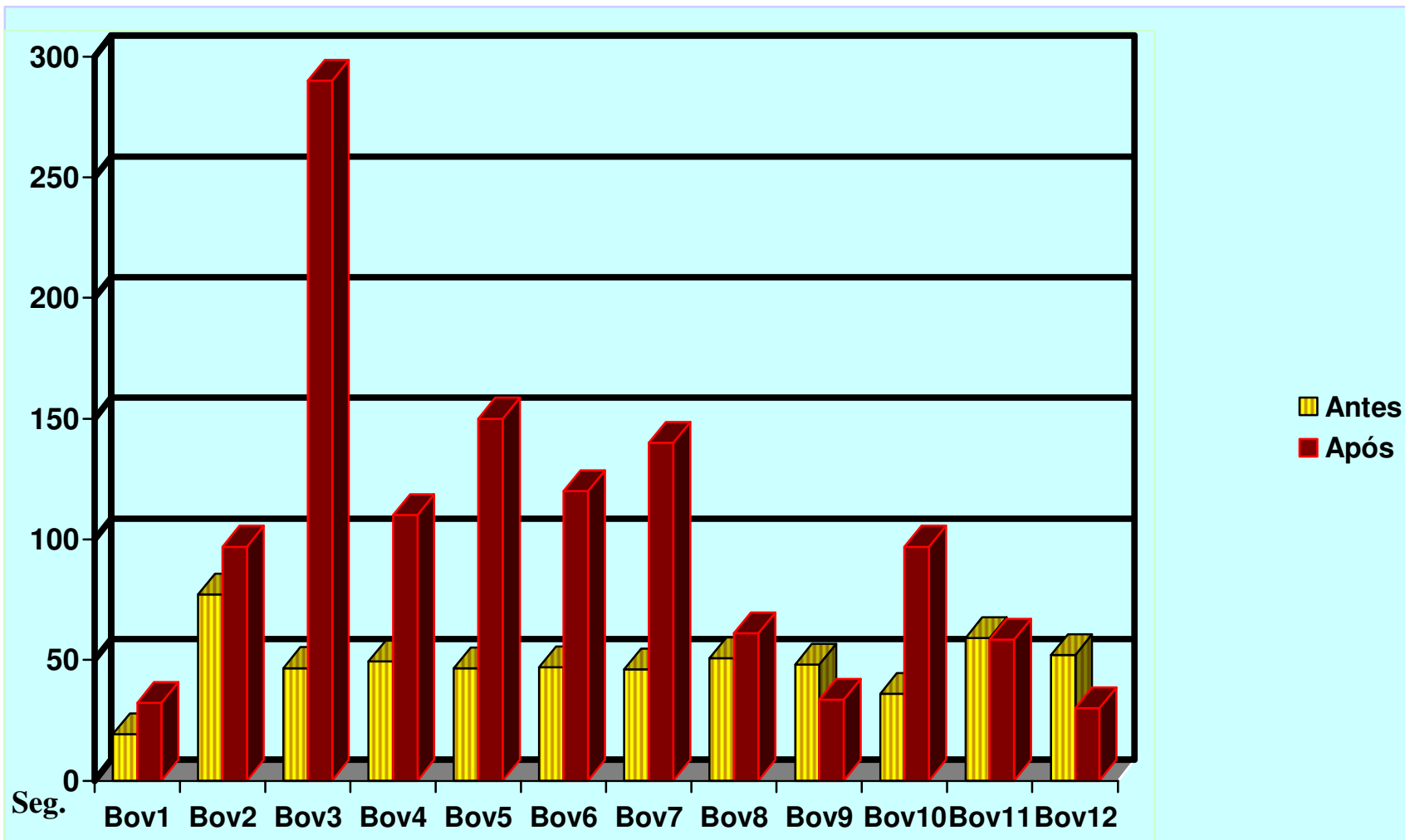


Figura 28. Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) mensurado no tempo “zero” e o valor máximo após a inoculação.

#### **4.4 Achados de Necropsia**

O bovino de número um apresentou como única alteração, o edema quase imperceptível no local da inoculação, além de discreta sufusão no epicárdio (Figura 29). Os animais de número dois, seis e sete apresentaram leve edema com discretas hemorragias no local da inoculação além de discretas hemorragias subendocárdicas puntiformes, algumas petéquias e equimoses na mucosa da bexiga. O bovino três evidenciou pequena quantidade de líquido no saco pericárdico e fígado levemente amarelado. Nos bovinos de número quatro e cinco havia apenas discreto edema no local da inoculação tingido de vermelho (Figuras 30 e 31). Nos animais de número seis e sete as alterações macroscópicas observadas foram, petéquias no omento (Figura 32), vesícula biliar (Figura 33), mucosa da bexiga e tecido subcutâneo no local da inoculação.

#### **4.5 Achados Histopatológicos**

O exame microscópico revela miopatia tóxica de fibras musculares esqueléticas. As lesões, presentes em variáveis graus de intensidade, nos diversos músculos esqueléticos coletados, restringiam-se a numerosas fibras isoladas ou pequenos grupos, de até 10 ou 15 unidades. As lesões necróticas incluíam as mais diversas manifestações morfológicas microscópicas, entre as quais marcada hialinização e eosinofilia, (Figuras 34,35,36 e 37) fibras com degeneração flocular ou discóide. No animal que apresentou evolução mais longa, 17 dias, já havia sinais de regeneração repartida com invasão de fibras necróticas por macrófagos e células satélites, bem como mioblastos multinucleados. (Figura 38, 39, 40 e 41).

Em alguns órgãos foram observadas congestão e algumas hemorragias (Vide tabela 7).

Em fragmentos de vesícula biliar, rins, tecido subcutâneo e pele da área contra-lateral, glândulas salivares, pâncreas, adrenal, intestinos delgado e grosso, rúmen, retículo, omaso, abomaso, pulmões, testículo ou ovário, junção costochondral, tireóide, hipófise e globo ocular não foram verificadas lesões significativas.





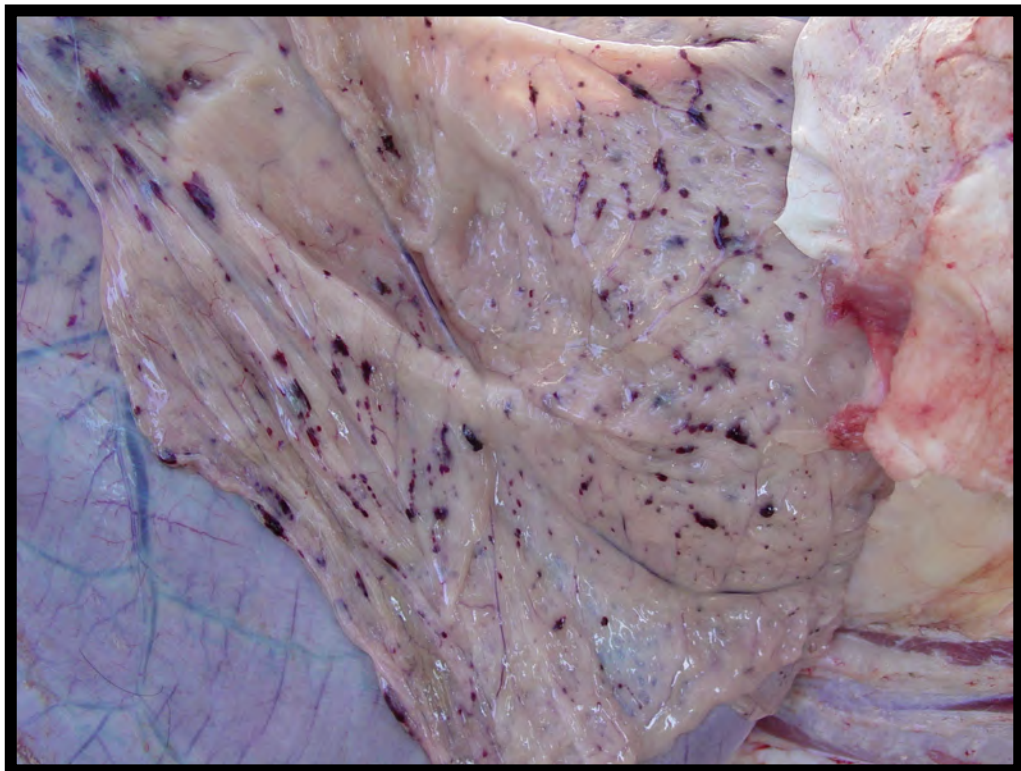
**Figura 29.** Hemorragias no epicárdio (Bovino 1).



**Figura 30.** Leve edema hemorrágico no local da inoculação (Bovino 5).

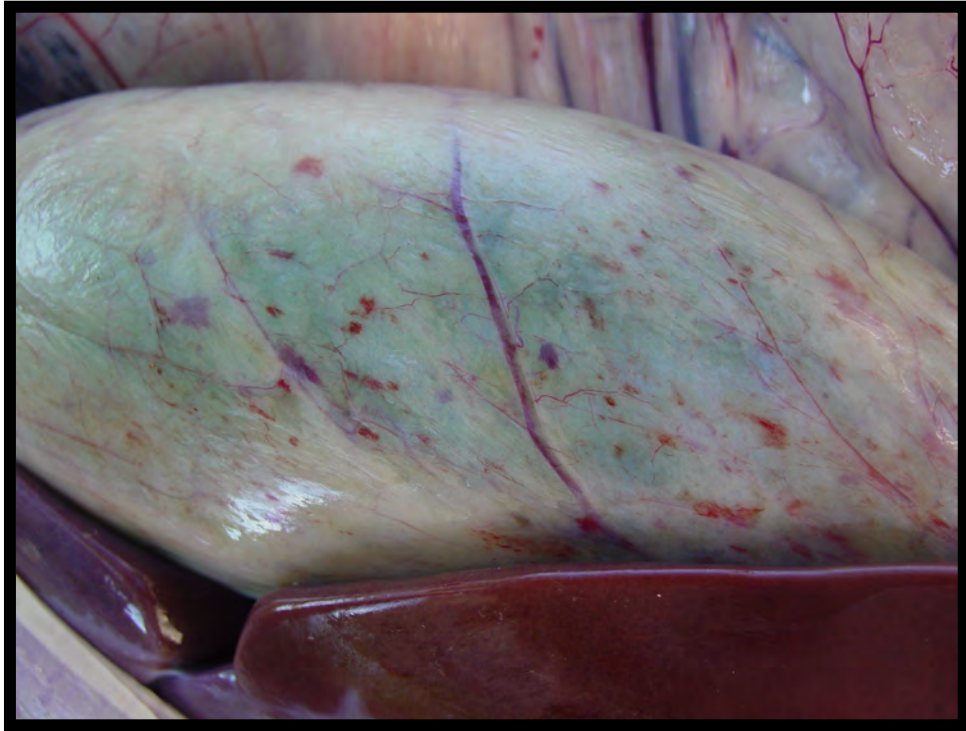


**Figura 31.** Tecido subcutâneo no local da inoculação (Bovino 4).

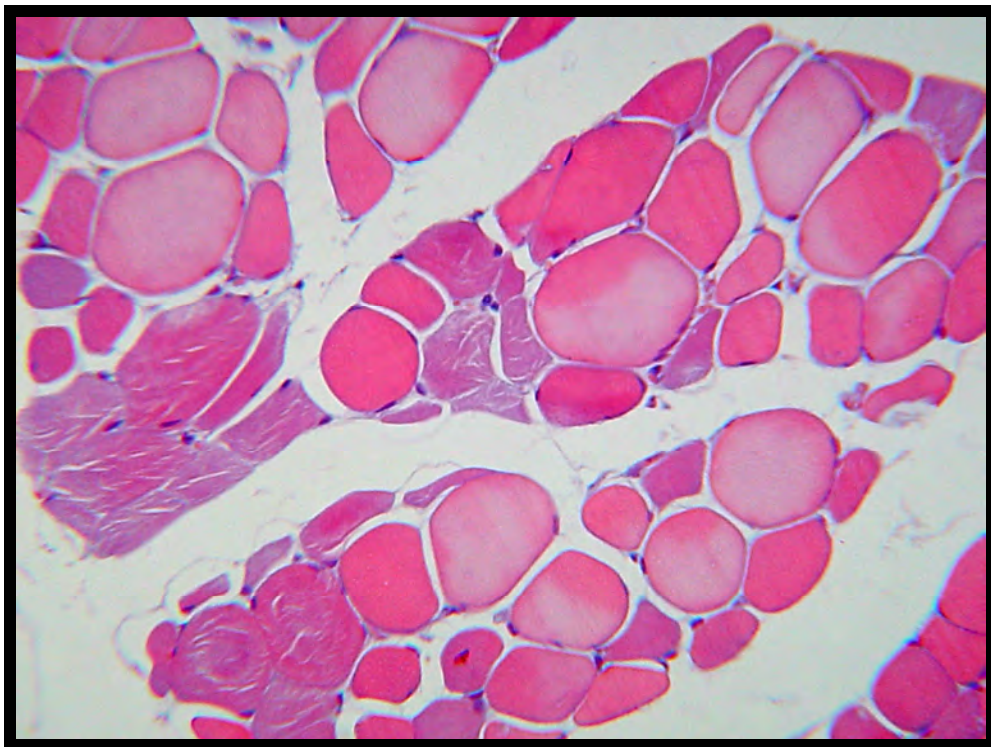


**Figura 32.** Petéquias no omento (Bovino 7).

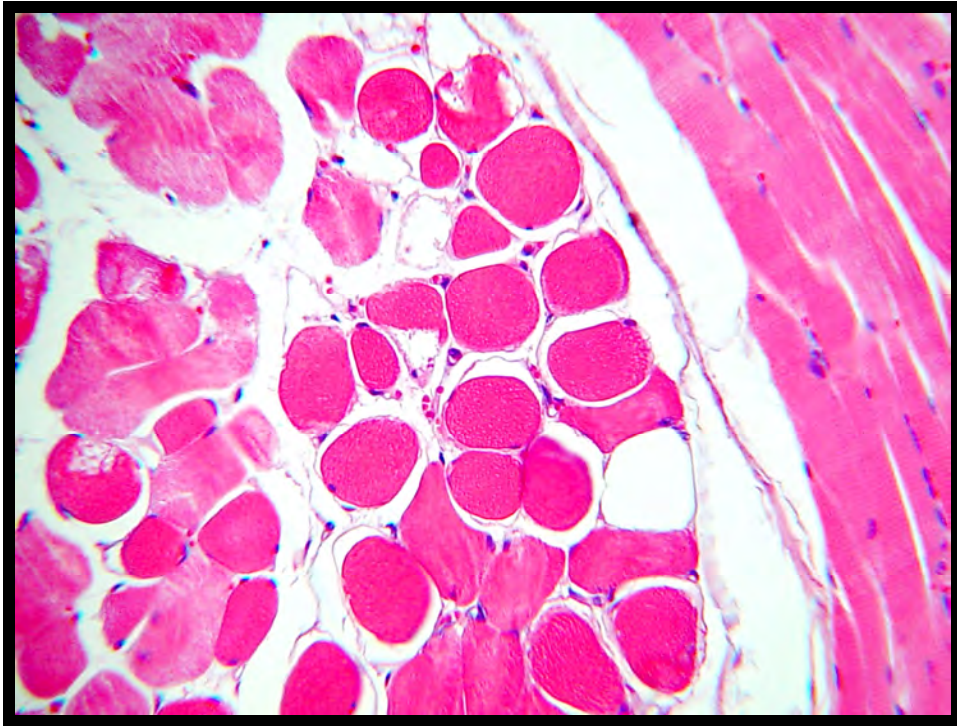




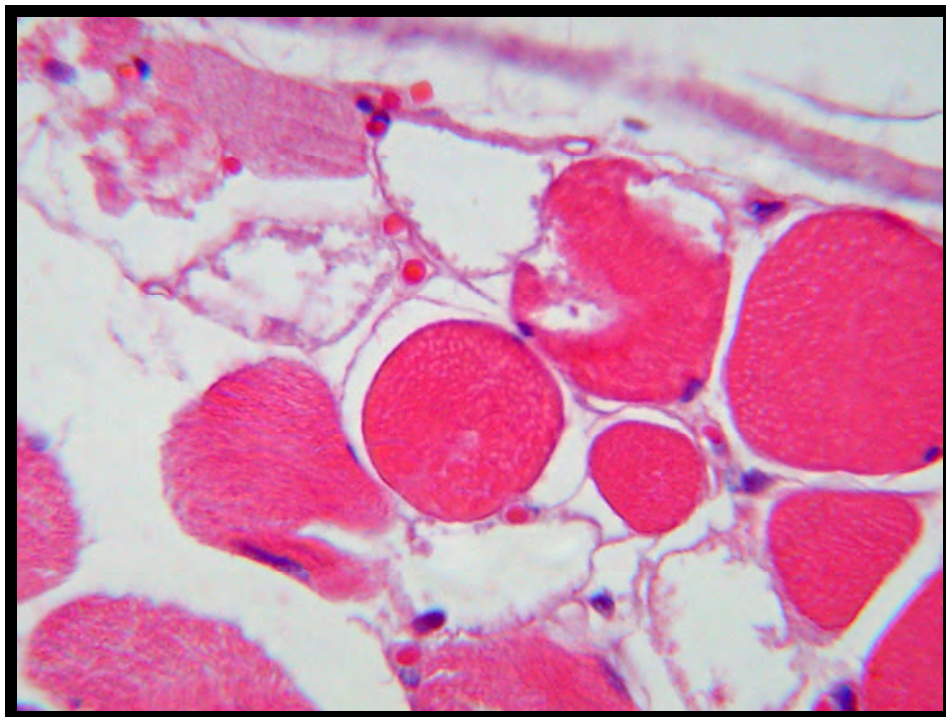
**Figura 33.** Petéquias na vesícula biliar (Bovino 7).



**Figura 34.** Necrose caracterizada por intensa acidofilia e hialinização de fibras musculares esqueléticas, isoladas ou em pequenos grupos. (Bovino 2, bíceps, SAP 30.027) H & E, objetiva 16.

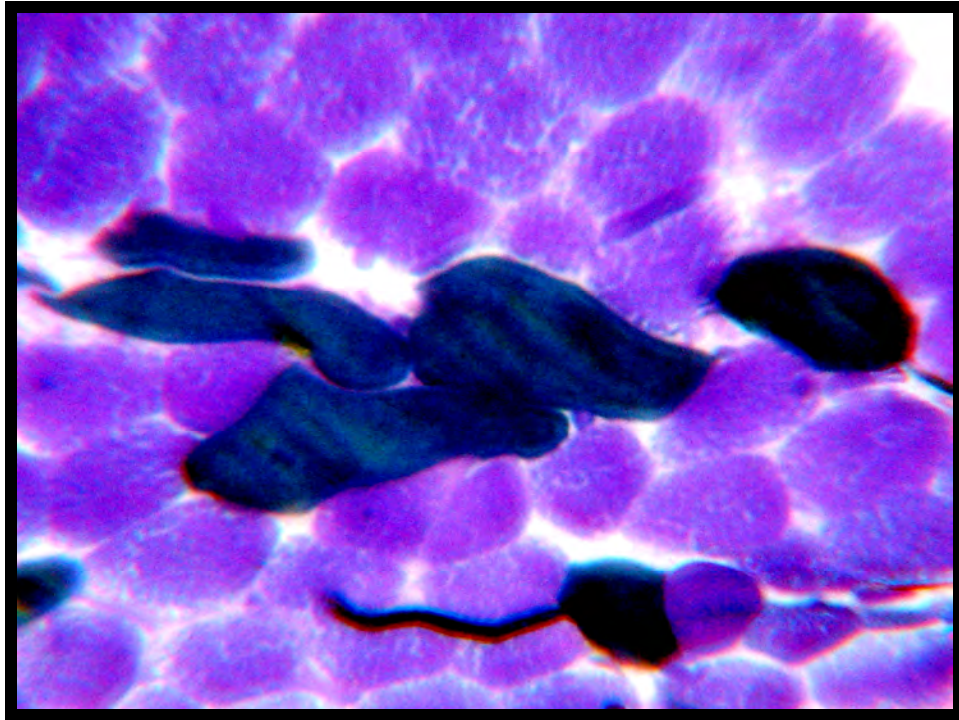


**Figura 35.** Necrose coagulativa de fibras musculares esqueléticas isoladas (Bovino 10, SAP 30.440) H & E, objetiva 16.

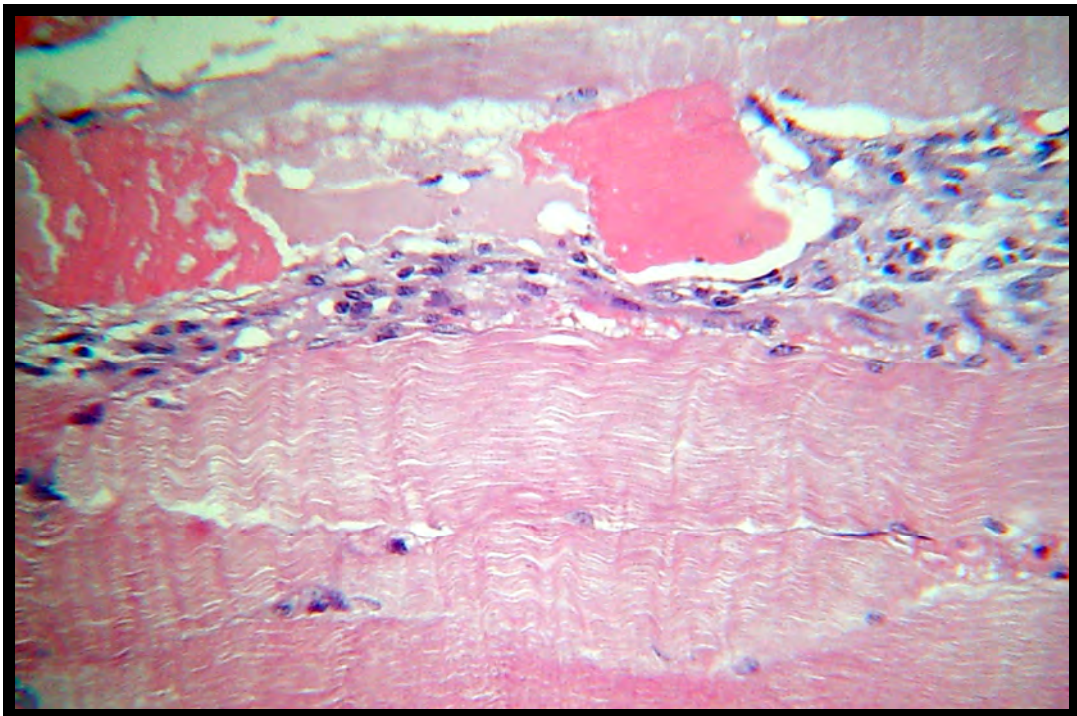


**Figura 36.** Necrose coagulativa de fibras musculares esqueléticas isoladas (Bovino 10, SAP 30.440) H & E, objetiva 40.

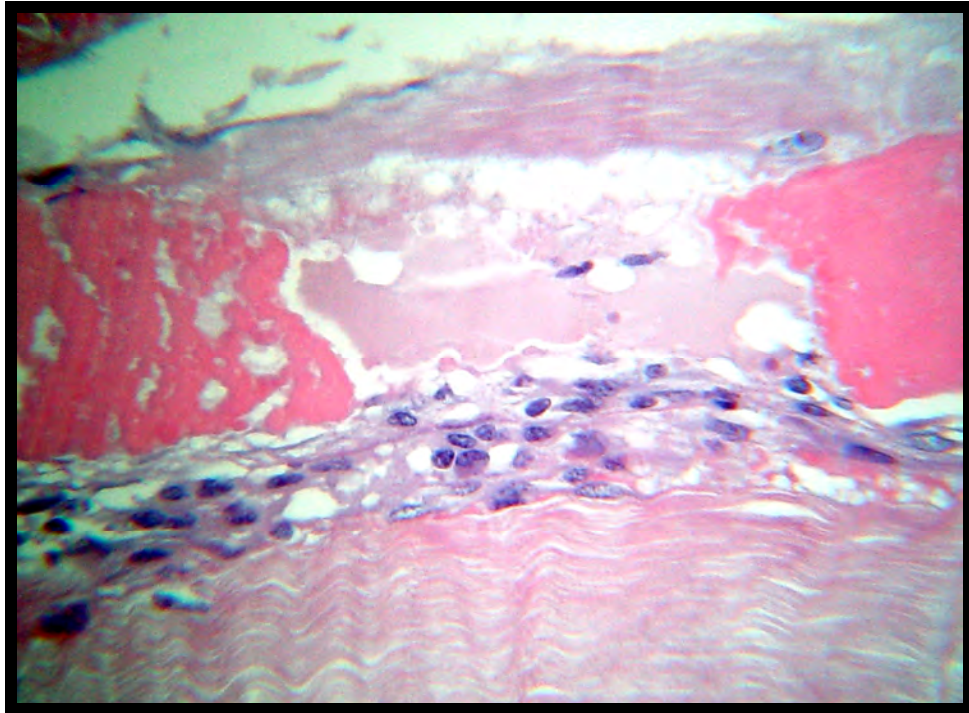




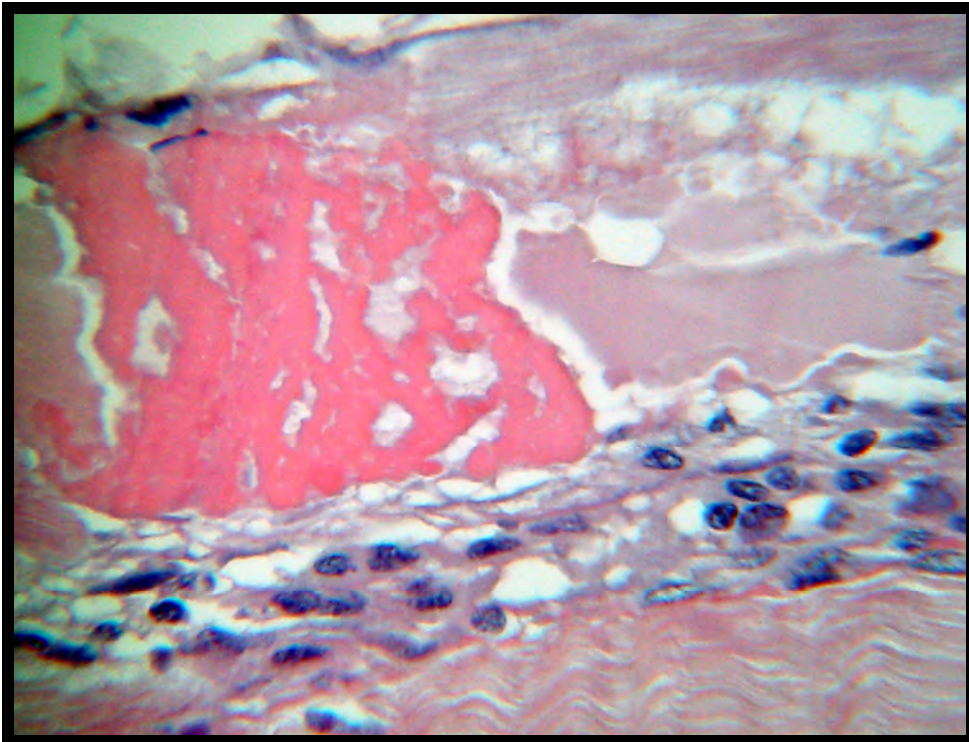
**Figura 37.** Necrose coagulativa de fibras musculares esqueléticas isoladas (Bovino 10, SAP 30.440) Azul de Toluidina, objetiva 40.



**Figura 38.** Necrose coagulativa com fragmento de fibra muscular acompanhada de reação inflamatória e provável proliferação de células satélite (Bovino 3, Longíssimo dorsal, SAP 30.232) H & E, objetiva 16.

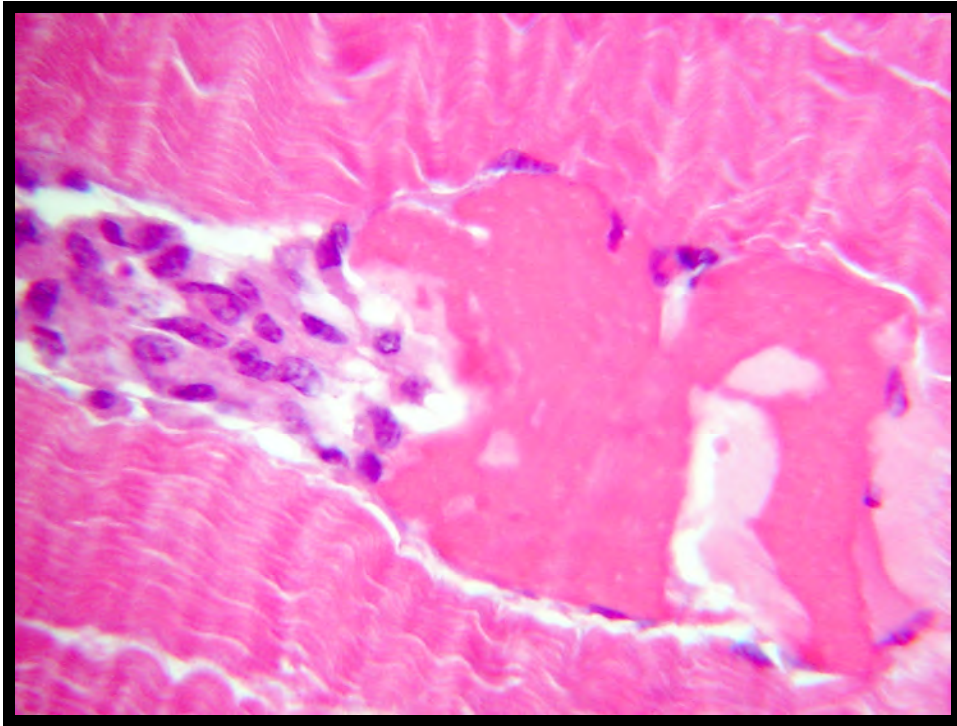


**Figura 39.** Necrose coagulativa com fragmento de fibra muscular acompanhada de reação inflamatória e provável proliferação de células satélite (Bovino 3, Longíssimo dorsal, SAP 30.232) H & E, objetiva 25.



**Figura 40.** Necrose coagulativa com fragmento de fibra muscular acompanhada de reação inflamatória e provável proliferação de células satélite (Bovino 3, Longíssimo dorsal, SAP 30.232) H & E, objetiva 40.





**Figura 41.** Necrose coagulativa com acompanhada de reação inflamatória e provável proliferação de células satélite (Bovino 3, Longíssimo dorsal, SAP 30.232) objetiva 40.

**Tabela 7.** Envenenamento crotálico experimental em bovinos. Achados histopatológicos em alguns órgãos <sup>1</sup>

<b>BOVINO</b>	<b>Linfonodos</b> (mesentéricos, submandibular, supra-escapular, poplíteos) Congestão	<b>Baço</b> Congestão	<b>Coração</b> Hemorragias entre as fibras	<b>Encéfalo</b> Hemorragias perivasculares	<b>Meninge</b> Congestão	<b>Fígado</b> Vacuolização difusa
1	+++	-	-	+	+	-
2	++	-	++	+	-	-
3	+	++	-	+	-	-
4	-	-	-	+	-	-
5	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	+++	(+)
7	-	-	+	-	++	(+)
9	-	+	-	-	++	+
11	-	-	-	-	+	-
12	-	-	-	-	+	-

<sup>1</sup> +++ lesões acentuadas, ++ moderadas, + leves, (+) discretas, - ausentes. (horas após a inoculação) \* permite à aproximação e contato manual

## 5 DISCUSSÃO

### 5.1 Aspectos Toxicológicos e de Metodologia

A inoculação de veneno de *Crotalus durissus terrificus* produziu um quadro nervoso de paralisia flácida, similar ao observado nos demais estudos experimentais em bovinos, realizados no Brasil com veneno de serpentes desse gênero (ARAÚJO; ROSENFELD; BELLUOMINI, 1963; BELLUOMINI, 1972; LAGO, 1996). Acreditamos que, embora não existam descrições de do quadro clínico-patológico observado em bovinos naturalmente envenenados por esta espécie de serpente, conseguiu-se reproduzir situação bastante semelhante à que ocorram a campo. Por outro lado, a literatura em geral não estabelece, nem menciona as diferenças dos quadros clínico-patológicos observados nos envenenamentos por *Crotalus* sul e norte-americanas, o que contribui para tornar o tema ainda mais confuso (TOKARNIA; PEIXOTO, 2006). A avaliação criteriosa da literatura revela que sempre houve uma tendência a considerarem-se os sintomas e lesões observados em humanos como idênticos ou muito semelhantes aos verificados em bovinos ou em outras espécies animais, isto é, nas discussões dos quadros clínico-patológicos mencionados nas revisões ou livros que abordam o tema envenenamento ofídico, não havia uma preocupação em separar os parâmetros de acordo com as espécies, e sim uma simples transposição dos dados de uma espécie como válidos para as outras. Essa prática, em grande medida, é responsável pelas diversas controvérsias e incongruências encontradas a respeito do tema.

A via e o local de aplicação utilizados no presente estudo foram iguais às descritas por Belluomini (1972) e Lago (1996), porém estes autores consideraram essa forma (via) de inoculação como intramuscular. Levando-se em consideração a espessura da pele do bovino que varia entre três e seis milímetros (SISSON, 1986), infere-se que essa aplicação foi sobre a fáscia e pode ser caracterizada como subcutânea.

Optamos por inocular à altura do terço médio do músculo semitendinoso, como forma de evitar a compressão da região inoculada durante o decúbito, o que poderia comprometer a observação da lesão.

Pelo fato de, usualmente, realizar-mos experimentos do tipo *auto-direcionados*, isto é, os resultados do experimento inicial direcionam os experimentos subseqüentes (com o objetivo de diminuir ao máximo o nº de animais experimentais), optamos pela dose-base de 0,03 mg/kg (a mesma utilizada por Lago (1996) e inferior à aplicada por Araújo, Rosenfeld e Belluomini (1963) (0,05mg/kg). De fato, mesmo com essa dose, evidenciamos um período de evolução muito curto. Como o objetivo principal do trabalho era caracterizar, com precisão, o quadro clínico-patológico do envenenamento crotálico em bovinos, diante das inconsistências da literatura, utilizamos, a partir da dose-base, doses capazes de levar um indivíduo ao óbito com evolução mais lenta. A dose foi então reduzida à metade (**0,015 mg/kg**), o que resultou em quadro mais protraído, embora ainda com letalidade de **57,14%** (4/7<sup>1</sup>). Os bovinos inoculados com a dose de **0,0075 mg/kg** manifestaram sintomatologia discreta e se recuperaram sem graves alterações.

A letalidade da dose de **0,015mg/kg** pode ser discutida no que se relaciona à quantidade de veneno encontrada na glândula de 75% das serpentes do Gênero *C. durissus terrificus*, como no quadro produzido por Belluomini (1972) e modificado por Tokarnia e Peixoto (2006), no qual verificamos que a dose de veneno potencialmente letal seria, em hipótese, alterada de 1000 para aproximadamente 3333 Kg no caso da serpente injetar todo o conteúdo existente na glândula em uma só picada. Entretanto devemos ressaltar os estudos de

---

<sup>1</sup> Dos sete animais que receberam a referida dose, quatro vieram a óbito.

Clarke, E. e Clarke, M. (1969), Mattingly e Bosse (2001) e Melgarejo<sup>1</sup> que relatam a incidência dos chamados “botes secos” (sem inoculação de veneno), possivelmente quando o objetivo da serpente for apenas a defesa e não a predação.

Um dos aspectos principais a serem considerados, diz respeito à capacidade que serpentes do gênero *Crotalus* podem ter de levar um bovino adulto ao óbito.

Quatro de sete animais que foram inoculados com 0,015 mg/kg morreram, o que, de início configura uma dose potencialmente letal menor que a descrita por Araújo, Rosenfeld e Belluomini (1963), Rosenfeld e Belluomini (1960 apud BELLUOMINI, 1976) da ordem de 0,05 mg/kg. Se levarmos em conta essa menor dose letal e a quantidade máxima de veneno que 75% das serpentes desse gênero fornecem nas extrações, uma cascavel que inoculasse todo o seu veneno, teoricamente poderia levar a óbito um bovino de 3333 Kg. Portanto, está fora de dúvida que as cascavéis sul-americanas podem levar a óbito bovinos de qualquer idade, desde que “desejem” inocular quantidades significativas do seu veneno.

Contudo, é preciso considerar que, há uma significativa incidência dos chamados “botes secos”, ou seja, as serpentes, muitas vezes, não inoculam veneno algum através da picada, nesse caso, mera atitude de defesa (MATTINGLY; BOSSE, 2001), uma vez que, provavelmente, a serpente não deve considerar o bovino como uma presa em potencial. De outro lado, a inoculação de veneno constitui uma ação voluntária, sob total controle da vontade do ofídio (CLARKE, E.; CLARKE, M., 1969). A esse respeito é importante levar em conta que serpentes muitas vezes inoculam apenas pequena quantidade do veneno armazenado; por exemplo, a *Vipera palestinae*, em média, inocula apenas 8% do veneno armazenado nas suas glândulas na picada.

## 5.2 Aspectos Clínicos

### 5.2.1 Início dos sintomas

**Quanto maior foi a dose inoculada, mais intensa foi a sintomatologia clínica e mais rápida a evolução.**

Da mesma forma que o observado por Lago (1996), para os animais que receberam doses potencialmente letais, os sinais clínicos se iniciaram entre uma hora e meia e quatro horas após a inoculação. Com a dose reduzida à metade (não-letal), a sintomatologia teve início, aproximadamente, entre oito e quatorze horas, isto é, quanto maior a dose, mais rápido este período.

### 5.2.2 Intensidade dos sintomas e evolução

Os animais que receberam as doses mais elevadas evidenciaram um quadro muito mais nítido e grave, representado por acentuada diminuição do tônus muscular com decúbito esternal ou lateral permanente, do que aqueles que foram inoculados com doses sub-letais, nos quais clinicamente só foram observadas diminuição do raio de aproximação, da resposta aos estímulos externos e da dificuldade em ultrapassar obstáculos. Um quadro clínico discreto

---

<sup>1</sup> Dado fornecido por Aníbal Rafael Melgarejo (Divisão de Animais Peçonhentos, Instituto Vital Brasil, Niterói, 2005).



como esses poderia passar despercebido a campo ou seria interpretada como uma desordem de natureza inespecífica com cura espontânea.

Da mesma maneira que o verificado com o início dos sintomas, também o tempo de evolução foi diretamente proporcional à dose de veneno inoculada ou seja, quanto maior a dose inoculada mais curta foi a evolução clínica.

### **5.2.3 Quadro clínico geral**

A frequência respiratória manteve-se constante, porém dispnéia mista caracterizada por aumento da intensidade dos movimentos inspiratórios e expiratórios foi verificada, provavelmente, em virtude do decúbito acompanhado de timpanismo e da dificuldade de contração do diafragma a semelhança das observações de Lago et al. (2000).

Interesse pelos alimentos foi, de início, mantido em certa medida, provavelmente enquanto havia tônus nos músculos responsáveis pela apreensão e mastigação, com o agravamento do quadro, o animal passava a interromper a apreensão de alimentos por incapacidade muscular. A moderada hipotonia ruminal poderia ter contribuído para a diminuição do apetite, como já mencionado por Belluomini (1976). Não encontramos menção na literatura à ocorrência de adipsia, por nós verificada em todos os animais deste estudo. Esta abstinência de água constante achado de adipsia não havia sido mencionado adipsia não tinham sido citados em nenhum dos trabalhos consultados.

Todos esses sintomas, todavia, provavelmente estejam relacionados à causa básica geral, ou seja, o comprometimento da neurotransmissão na musculatura responsável pela sucção, mastigação e deglutição.

A temperatura retal não ultrapassou os parâmetros mínimos e máximos da espécie bovina. A diminuição significativa da temperatura na fase pré-agonizante descrita por Lago (1996) não foi observada em nossos experimentos.

O fato da frequência cardíaca permanecer dentro dos parâmetros fisiológicos, durante a evolução clínica, indica que não ocorreu dor aguda, lesões no músculo cardíaco ou anemia, conclusões estas corroboradas pelos achados laboratoriais.

O edema quase imperceptível e a ausência de lesões verificados no local da inoculação é outro fator que contribui para a dificuldade do diagnóstico clínico de acordo com Tokarnia e Peixoto (2006). Acreditamos que o edema poderia passar despercebido se o local da inoculação não fosse previamente tricotomizado. Esta ausência de alterações no local da picada também foi descrita em humanos (AMARAL; MAGALHÃES; RESENDE, 1991).

O aparecimento de petéquias nas mucosas conjuntival do animal de número dois e vaginal do bovino três pode ter sido causado por distúrbios da coagulação, todavia, não foram considerados importantes ou característicos da enfermidade. Esta observação já havia sido feita referente a humanos, por Amaral et al. (1986), Barraviera (1999b), Pinho e Pereira (2001), que relataram quadros de epistaxe e hemorragia gengival ocorrem apenas em 40% dos casos.

Achados relativos ao aumento do tempo de coagulação sanguínea, urinálise e à lesão no local de inoculação, foram pouco significativos, além de não estarem presentes em todos os animais e serão bordados respectivamente nos segmentos a seguir.

### **5.2.4 Quadro neurológico**

Através do acompanhamento clínico e da observação da resposta aos testes neurológicos verificamos um quadro sintomatológico caracterizado, principalmente, pela hipotonia muscular generalizada com sintomatologia que, de acordo com a literatura, deve-se à ação pré-sináptica sobre a junção mioneural a qual resulta em incapacitação muscular difusa ou, em outras palavras, paralisia flácida. Exames sucessivos demonstraram que os bovinos desenvolviam, após a inoculação, dificuldade ou incapacidade de produzir resposta aos estímulos externos, fato esse já explicado pela ação das toxinas encontradas na peçonha crotálica, especificamente a crotóxina (BRAZIL, 1980; VARANDA; GIANNINI, 1999).

Esta hipotonia muscular acentuada e progressiva, nos casos fatais, pode mimetizar alterações do sistema nervoso central, como por exemplo, depressão e letargia relacionadas à região corticocerebral, diminuição de reflexos e déficit proprioceptivo correlacionados ao tronco encefálico e cerebelo, ou ainda paralisia do globo ocular, língua e demais músculos da face ligados aos núcleos dos nervos cranianos (RIET-CORREA, F.; RIET-CORREA, G.; SCHILD, 2002). Estas seriam, entretanto, apenas a forma de manifestação clínica resultante da ação pré-sináptica da toxina. Barros et al. (2006) afirmam que face à ausência de um reflexo monossináptico (por ex., reflexo patelar), com comprometimento apenas da porção motora do sistema nervoso periférico, o bovino não tem reflexo, mas sente dor e, neste caso, devemos considerar ainda a possibilidade de lesões neuromusculares que podem causar, também, debilidade severa nos quatro membros, sem ataxia, espasticidade ou alterações de sistema nervoso central. Por outro lado, há angústia facial frente a estímulos dolorosos. Durante o exame, observou-se que os animais inoculados com doses potencialmente letais, diminuía a sensibilidade e a resposta reflexa à medida que se avaliava regiões mais caudais. Em algum momento foi levantada a hipótese de correlação com o local da inoculação, porém as características de ação sistêmica da toxina até agora nos indica o contrário.

A ocorrência de outros sinais clínicos causados por outras toxinas como a crotamina responsável pela miotoxicidade ou a giroxina pelas movimentações anormais foi insignificante sob o ponto vista da sintomatologia. Birgel et al. (1983) caracterizou sintomas discretos como: dificuldade de acomodação visual, e obnubilação e torpor como fenômenos subjetivos.

Exames seqüenciais para avaliação dos pares cranianos não detectaram, em nosso experimento, nenhum sinal de acometimento dos seus núcleos, como por exemplo abolição do reflexo pupilar, “fácies neurotóxico de Rosenfeld” e o nistágmo verificados em humanos (BARRAVIERA, 1999b; BUCARETCHI et al., 2002; PINHO; PEREIRA, 2001), animais de laboratório (CASTRO, 1999) e em cães (FERREIRA JÚNIOR; BARRAVIERA, 2004; NOGUEIRA; SAKATE; BARROS, 2004) ou ainda, a ptose palpebral, verificada em alguns experimentos com bovinos (BELLUOMINI et al., 1982; LAGO, 1996). Por outro lado, constatamos a paralisia do globo ocular, em todos os animais que receberam doses de 0,015 ou 0,03 mg/kg, revelada através da não-exposição da esclera durante a rotação da cabeça no sentido horário e anti-horário, alteração identificada por Bicudo (1999) e Birgel et al. (1983) Este achado clínico constitui, em nosso entendimento, indicação importante para estabelecimento do diagnóstico e diagnóstico diferencial do envenenamento crotálico em bovinos. Birgel et al. (1983) verificou este sintoma em um período compreendido entre seis e 72 horas após a inoculação.

### **5.3 Patologia Clínica**

Com relação aos achados de patologia clínica dos animais submetidos ao envenenamento crotálico alguns pontos devem ser discutidos. Lago et al. (2001) afirmaram que a discreta hemoconcentração pode ser explicada pela ação de prostaglandinas que

umentam no soro, conseqüentemente, a permeabilidade capilar frente à presença de fosfolipases, porém, acreditamos que a privação de água devido a adipsia apresentada pelos animais foi o principal fator responsável por este evento. Nesse estudo, a observação de leucocitose caracterizada por discretas neutrofilia, linfopenia, monocitose e eosinopenia associadas ao aumento significativo da relação neutrófilo/linfócito e do número de bastões, pode indicar um desvio nuclear de neutrófilos à esquerda, possivelmente resultado da ação das fosfolipases (JAIN, 1986). Lago et al. (2001) verificaram resultados diferentes caracterizados apenas por um leucograma de estresse, determinado pela migração do “pool” marginal para o meio circulante, e concluíram ser induzida pelo aumento da liberação de cortisol endógeno. Elevação dos níveis de uréia verificada em todos os animais, receberam veneno, nesse experimento também foi observada também por Lago et al. (2004). É possível que as condições de adipsia associada ao discreto catabolismo muscular podem ter favorecido essa alteração. Por outro lado, verificamos, durante nosso experimento, que um bovino controle também apresentou aumento dos níveis de uréia, talvez induzido pela constante manipulação do animal e diminuição do consumo de água. Foi observada discreta diminuição dos níveis plasmáticos de fibrinogênio em cinco bovinos, porém, não tão acentuados quanto a encontrada por Lago (1996). As dosagens de creatinaquinase excederam em até dez vezes os valores obtidos no tempo zero, o que está em concordância com as observações de Lago et al. (2004). Radostits et al. (2000) descreveram a síndrome da vaca caída com aumento dos níveis séricos de creatinaquinase acima de cento e cinquenta vezes os valores normais. Graça e Souza Júnior (2006) submetem quatro bovinos ao decúbito experimental por seis horas e verificaram, 18 horas após o início do decúbito, aumentos de creatinaquinase de aproximadamente 130 vezes os valores obtidos antes do início. Devemos lembrar que além da ação miotóxica, os animais de nosso experimento foram submetidos à contenção mecânica, inúmeras punções venosas para coleta de sangue e permaneceram em decúbito por períodos que variaram entre duas horas e dez minutos e nove dias, ou seja, os resultados obtidos em estudos ligados ao decúbito permanente em bovinos, indicam que os valores obtidos em nosso experimento não sugerem um quadro acentuado de necrose muscular, o que é confirmado pela ação seletiva da miotoxina sobre as fibras musculares, verificada histologicamente (HUDELSON, S.; HUDELSON, P., 1995b; SALVINI et al., 2001).

Não foram observadas alterações macroscópicas durante a coleta (Figura 28), ou pelos exames laboratoriais da urina, com exceção do animal de número seis, o qual apresentou uma quantidade discreta de hemácias na urina possivelmente devido à contaminação da coleta durante a necropsia ao contrário dos acidentes crotálicos em humanos descritos por Barraviera (1999b), Pinho e Pereira (2001). Esta ausência de mioglobínúria comprova a diferença de sensibilidade entre humanos e bovinos do efeito miotóxico do veneno crotálico. Birgel et al. (1983), por outro lado, verificaram a ocorrência de microhematúria em 60% dos casos, glicosúria, proteinúria e dificuldade em concentrar a urina.

Foram observadas alterações nos exames que avaliam a coagulação sangüínea. A leve hipofibrinogenemia foi verificada em cinco dos sete animais que receberam a dose de 0,015 mg/kg O tempo de sangramento aumentou moderadamente em quatro e discretamente em dois animais submetidos ao envenenamento. A alteração da coagulação apenas em parte dos animais submetidos ao envenenamento está de acordo com as observações de Amaral et al. (1986), Pinho e Pereira (2001), Thomazini e Barraviera (1999). De forma diversa ao observado por Lago (1996) não houve alterações significativas no tempo de ativação da protrombina. Acreditamos que esse fato deve-se aos elevados níveis de fibrinogênio presentes no sangue dos bovinos (JAIN, 1986). A enzima tipo trombina não teria sido capaz de consumir todo o fibrinogênio. O tempo de tromboplastina parcial ativada aumentou moderadamente, indicando possibilidade de alteração do fator XIII, ativado pela trombina, e responsável pela estabilização do coágulo de fibrina (HUDELSON, S.; HUDELSON, P.,

1995a). Este aumento do tempo de tromboplastina parcial ativada nos indica que apenas a via intrínseca e não a via comum foi comprometida. A discreta diminuição dos níveis de cálcio total, observada nos animais de número um, dois, três, cinco e dez, talvez esteja correlacionada aos distúrbios da coagulação, já que este é um co-fator importante no processo (SANO-MARTINS; SANTORO, 2003).

#### **5.4 Achados de Necropsia e Histopatológicos**

Em nosso estudo, não verificamos, à necropsia, alterações macroscópicas que pudessem caracterizar o diagnóstico do envenenamento crotálico em bovinos. O discreto edema hemorrágico encontrado no local da inoculação, provavelmente, passa despercebido ao exame clínico e mesmo à necropsia. Os animais que apresentaram aumentos significativos no tempo de sangramento e vieram a óbito durante o experimento, foram os que tiveram uma quantidade mais acentuada de petéquias e sufusões. Essas hemorragias foram descritas também por Lago (1996) e Saliba, Belluomini e Leinz (1983).

Com relação a miotoxicidade, ao exame histológico, verificamos necrose coagulativa de fibras isoladas ou pequenos grupos de fibras em todos os músculos esqueléticos examinados. Este achado, embora não muito pronunciado, nos parece de grande valor para o diagnóstico pós-morte deste envenenamento de forma que deve ser enfatizada a necessidade de coletar diversos fragmentos de músculos estriados durante a necropsia de bovinos com histórico de paralisia flácida ou ainda a óbitos com evolução rápida, sem lesões macroscópicas significativas ou de etiologia obscura sem histórico definido. Esta ação miotóxica em determinadas fibras corrobora as afirmações de Hudelson, S.; Hudelson, P., (1995a) e Salvini et al. (2001) sobre a seletividade da ação da crotovina sobre as fibras musculares tipo I e IIa. Segundo Banda et al. (2004) e Radostits et al. (2000), os tipos de fibras musculares esqueléticas I, IIa e IIb possuem distribuição variada e dependem da base genética, idade e tipo de exercício a que o animal é submetido. É possível que no futuro métodos histoquímicos possam mapear a distribuição dessas fibras e correlacionar com as lesões observadas no envenenamento.

Um outro aspecto a ser considerado diz respeito a ausência de diferenças na intensidade ou na frequência da necrose coagulativa entre as fibras musculares esqueléticas próximas e distantes do local da inoculação, o que caracteriza uma ação sistêmica da crotamina. Não foi observado em nenhum dos músculos examinados lise de miócitos, o que está de acordo com as observações de Lago (1996). Esta observação poderia explicar a ausência de mioglobina na urina de bovinos intoxicados com veneno crotálico.

Em nosso experimento não foram observadas quaisquer alterações histopatológicas nos rins. É difícil precisar qual a causa desta discrepância, mas a leitura atenta do quadro histológico descrito por Saliba, Belluomini e Leinz (1983), ao nosso ver, não permite a distinção segura entre lesão e autólise. Por outro lado, o achado de infiltração inflamatória mononuclear também descrito por esses autores, mais provavelmente é incidental, já que essa lesão é comum em bovinos e, em princípio demanda mais tempo para se instalar.

#### **5.5 Diagnóstico Diferencial**

Para o diagnóstico do envenenamento crotálico, o exame clínico deve ser precedido de uma coleta de informações precisas e detalhadas sobre o histórico, complementada por exames clínico-patológicos e, em caso de óbito, pela necropsia e histopatologia.

Os equívocos observados na literatura consultada, sobretudo decorrentes da transposição dos resultados da sintomatologia de uma espécie como válidos para outra, em relação ao envenenamento crotálico, e a semelhança dos achados verificados neste estudo com outras enfermidades, demonstram a importância da realização do diagnóstico diferencial.

No que se refere aos aspectos epidemiológicos, devemos observar, inicialmente, a existência ou não de serpentes da espécie *Crotalus durissus* na região, pois considerando-se a sua distribuição geográfica, podemos perceber que em determinadas regiões, como por exemplo, a maior parte da Amazônia ou o norte do Mato Grosso, a sua existência é baixa ou nula de forma que as mortandades aí verificadas não podem ser atribuídas à envenenamento crotálico (MELGAREJO, 2003). Chama atenção que esta é uma das regiões onde os envenenamentos ofídicos são mais acusados como causa de mortalidade em bovinos. Tokarnia, Döbereiner e Peixoto (2002) relataram que, na região norte, os numerosos casos de intoxicação por plantas que causam morte súbita em geral, são atribuídos à “picada-de-cobra”, o que, obviamente, superestima a ocorrência de acidentes ofídicos, já que muitos milhares de cabeças morrem anualmente vítimas da intoxicação por *Palicourea marcgravii*. Mesmo sabendo-se do potencial de letalidade de uma serpente da espécie *C. durissus terrificus* com relação a quantidade de veneno existente em sua glândula, devemos recordar os estudos de Bucarechi et al. (2002), Clarke, E. e Clarke, M. (1969), Melgarejo (2003), Silveira e Nishioka (1995) que tratam da relevante ocorrência das chamadas “picadas secas” ou quando apenas parte do veneno é injetada, o que gera incertezas quanto a dose inoculada. A variação da concentração das toxinas em função de idade, peso, alimentação e distribuição geográfica da serpente dificulta ainda mais a referida projeção (FURTADO; SANTOS; KAMIGUTI, 2003; MAGRO et al., 2001).

A tentativa de estabelecimento do diagnóstico diferencial do envenenamento crotálico através do exame clínico é de suma importância e depende da execução adequada do exame clínico geral e do sistema nervoso. As enfermidades do sistema nervoso central e periférico em bovinos abrangem um grupo importante que compreende um percentual elevado em nosso país e ganharam mais visibilidade desde quando as autoridades sanitárias passaram a exigir dos países exportadores de carne que realizem a identificação das doenças que afetam o sistema nervoso de bovinos (BARROS et al., 2006). O **quadro clínico** do envenenamento crotálico em bovinos pode ser de difícil interpretação, com o agravante que em muitos casos, é de evolução rápida e não cursa com lesão macroscópica aparente. Doenças que causam distúrbios neurológicos sem alteração da psique poderiam facilmente ser confundidas com este tipo de envenenamento, como por exemplo a forma aguda do botulismo. Também os quadros de envenenamento crotálico, de evolução mais lenta, podem ser muito semelhantes àqueles verificados em casos subagudos de botulismo em bovinos (TOKARNIA; PEIXOTO, 2006).

A intoxicação pela toxina botulínica pode evoluir nas formas superaguda com evolução e morte em até 24 horas, aguda (24 a 72 horas), subaguda (72 horas a três semanas) e crônica (a partir de três semanas). Verificamos evolução clínica entre sete horas e quarenta minutos e 17 dias em bovinos submetidos ao envenenamento crotálico. Pela observação das evoluções apresentadas pelos animais desse estudo (Tabela 5), também há similaridade entre estas duas enfermidades. Ainda outras doenças de cunho neurológico como a raiva (LAGO et al., 2000), síndrome da vaca caída, plantas que causam necrose muscular ou até “morte súbita” devem ser consideradas no diagnóstico diferencial.

A raiva bovina é uma enfermidade de sintomatologia variável (BARROS et al., 2006; RADOSTITS et al., 2000), porém na maioria das vezes cursa com um quadro de paralisia progressiva que pode ser confundido com os achados clínicos por nós observados no presente estudo. Investigação epidemiológica adequada pode ser de grande valor para o diagnóstico. Dados como incidência da doença na região, taxa de ataque de morcegos hematófagos ao

rebanho, o número de animais doentes na propriedade e histórico de vacinações podem embasar a suspeita clínica. Na maioria dos casos de raiva, a evolução dos sintomas com o progressivo comprometimento do sistema nervoso central, por si só, com **alterações da psique**, eliminaria a suspeita de envenenamento crotálico (Anexo A).

A analogia equivocada feita entre a patogenia do envenenamento crotálico em humanos e bovinos indica a necessidade de inclusão de doenças que causam necrose muscular e mioglobínúria no diagnóstico diferencial. Devemos citar a intoxicação por *Senna occidentalis* (TOKARNIA; DOBÈREINER; PEIXOTO, 2000), consumo excessivo de antibióticos ionóforos (BARROS, 2001) e a síndrome da vaca caída (RADOSTITS et al., 2000). O quadro sintomático inespecífico marcado pelo estado de consciência alerta acompanhado de apetite reduzido que estes animais apresentam muitas vezes confundem o veterinário. Conforme verificado em nossos estudos, a necrose muscular observada determinada pelo envenenamento crotálico em bovinos é discreta e não cursa com liberação de mioglobina na urina, nem é observada macroscopicamente. As análises séricas de creatinaquinase e aspartatoaminotransferase, durante o curso das enfermidades que levam a mionecrose com mioglobínúria, deverão encerrar valores bastante superiores aos encontrados durante o envenenamento crotálico em bovinos. A necrose causada durante a intoxicação pela *Senna occidentalis* caracteriza-se macroscopicamente pela presença de áreas pálidas dispostas em focos múltiplos ou em estrias nos músculos esqueléticos e no cardíaco, em menor escala (RIET-CORREA et al., 2001). Com relação à necrose por decúbito prolongado são comuns hemorragias, edema subcutâneo, lesões traumáticas e inflamatórias nos nervos obturador, isquiático, fibular e radial além de necrose isquêmica dos grandes músculos dos membros pélvicos (RADOSTITS et al., 2000). Tanto na intoxicação por *Senna* como na síndrome da vaca caída, a observação da urina durante a necropsia pode nos mostrar a coloração amarronzada da urina devido a mioglobínúria. No caso da intoxicação por antibióticos ionóforos dos bovinos, a necrose é mais marcada no miocárdio. Alguns animais chegam a desenvolver um quadro de insuficiência cardíaca acompanhado de edema pulmonar, hidropericárdio, ascite e fígado em noz moscada (BARROS, 2001).

## 6 CONCLUSÕES

1. A inoculação subcutânea de 0,015 mg/kg do veneno da *Crotalus durissus terrificus* é potencialmente letal para bovinos.
2. O quadro sintomatológico do envenenamento crotálico em bovinos caracteriza-se sobretudo por paralisia flácida.
3. O diagnóstico diferencial do envenenamento crotálico deve ser efetuado com doenças que causam paralisia flácida ou necrose muscular como o botulismo, raiva, síndrome da vaca caída, além de, intoxicações por antibióticos ionóforos e pela *Senna occidentalis*.
4. O achado microscópico de necrose individual de fibras musculares esqueléticas pode ser importante para o diagnóstico e diagnóstico diferencial do envenenamento crotálico.
5. Ao que tudo indica, em bovinos, o envenenamento crotálico não cursa com mioglobínúria.
6. Nos casos de suspeita de morte por envenenamento crotálico deve-se coletar fragmentos de diversos músculos esqueléticos para verificação histológica de necrose coagulativa.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMARAL, C. F. S.; MAGALHÃES, R. A.; RESENDE, N. A. Comprometimento respiratório secundário a acidente ofídico crotálico. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 33, n. 4, p. 251-255, jul./ago. 1991.
- AMARAL, C. F. S. et al. Insuficiência Renal Aguda secundária a acidentes ofídicos botrópico e crotálico: análise de 63 casos. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 28, n. 4, p. 220-227, jul./ago. 1986.
- ARAÚJO, P.; ROSENFELD, G.; BELLUOMINI, H. E. Toxicidade de Venenos ofídicos II – doses mortais para bovinos. **Arquivos do Instituto Biológico**, São Paulo, v. 30, p. 43-48, fev. 1963.
- ARAÚJO, P. et al. Toxicidade de Venenos ofídicos III – resistência dos porcos aos venenos ofídicos. **Arquivos do Instituto Biológico**, São Paulo, v. 30, p. 49-56, fev. 1963.
- BANDA, T. et al. Immunohistological study on bovine, swine and ovine skeletal muscle fibers for the localization of fatty acid translocase FAT/CD36. **Animal Science Journal**, Tokyo, v. 75, n. 2, p. 155-159, apr. 2004.
- BARRAVIERA, B. **Ofídios: estudos clínicos dos acidentes**. Petrópolis: P. Biomédicas, 1999a. 411 p.
- BARRAVIERA, B. Acidentes por Serpentes do gênero “*Crotalus*” e “*Micrurus*”. In: \_\_\_\_\_. **Venenos: aspectos clínicos e terapêuticos dos acidentes por animais peçonhentos**. Rio de Janeiro: EPUB, 1999b. p. 281-295.
- BARRAVIERA, B.; PEREIRA, P. C. M. Acidentes por Serpentes do gênero “*Bothrops*”. In: BARRAVIERA, B. **Venenos: aspectos clínicos e terapêuticos dos acidentes por animais peçonhentos**. Rio de Janeiro: EPUB, 1999. p. 261-280.
- BARROS, C. S. L. Intoxicação por antibióticos ionóforos. In: RIET-CORREA et al. **Doenças de Ruminantes e Equinos**. São Paulo: Varela, 2001. p. 186-191.
- BARROS, C. S. L. et al. **Doenças do sistema nervoso de bovinos no Brasil**. Montes Claros: Vallée, 2006. 207 p.
- BASTOS, E. G. M.; ARAÚJO, A. F. B.; SILVA, H. R. Records of the rattlesnakes *Crotalus durissus terrificus* (Laurenti) (Serpentes, Viperidae) in the State of Rio de Janeiro, Brazil: a possible case of invasion facilitated by deforestation. **Revista Brasileira de Zoologia**, Curitiba, v. 22, n. 3, p. 812-815, set. 2005.
- BELLUOMINI, H. E. **Ensaio soroterápicos no envenenamento crotálico experimental em bovinos**. 190 f. Dissertação (Doutorado em Ciências Biomédicas) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 1972.
- BELLUOMINI, H. E. O que se deve saber sobre serpentes. **Noticioso Rhodia-Mérieux**, São Paulo, ano 5, n. 52, p. 6-16, out. 1976.



BELLUOMINI, H. E. Aspectos Gerais do Ofidismo em Bovinos. In: CONGRESSO LATINO-AMERICANO DE BUIATRIA, 4., 1981, São Paulo. **Anais...** São Paulo: [s.n.], [ca. 1981]. Paginação irregular.

BELLUOMINI, H. E. et al. Symptomatologie der experimentellen Crotalustoxin-Vergiftung bei Rindern, die einer spezifischen Serumtherapie unterworfen wurden. **Deutsche Tierärztliche Wochenschrift**, Hannover, v. 89, n.11, p. 444-448, 1982.

BERROCAL, A.; GUTIERREZ, J. M.; ESTRADA, R. Snake envenomation in bovine. **Large Animal Practice**, California, v. 19, n. 4, p. 26-27, 1998.

BICUDO, P. L. Acidentes ofídicos em Medicina Veterinária. In: BARRAVIERA, B. **Venenos Animais: uma visão integrada**. Rio de Janeiro: EPUB, 1994. p. 375-387.

BICUDO, P. L. Acidentes ofídicos em Medicina Veterinária. In: BARRAVIERA, B. **Venenos: aspectos clínicos e terapêuticos dos acidentes por animais peçonhentos**. Rio de Janeiro: EPUB, 1999. p. 375-387.

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

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.

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

BUCARETCHI, F. et al. Snakebites by *Crotalus durissus* spp. in children in Campinas, São Paulo, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 44, n. 3, p. 133-138, 2002.

CALDAS, S. A. Dissertação em Elaboração (Mestrado em Ciências Veterinárias) - Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, 2007.

CASTRO, K. N. C. **Avaliação funcional e estrutural hepática e comportamental de ratos inoculados com o veneno da cascavel (*Crotalus durissus terrificus*) e/ou tratados com o extrato do leiteiro (*Tabernaemontana catharinensis*)**. 1999. 87 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 1999.

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

COLLICCHIO, R. C. et al. Relato de caso: Alterações clínicas e laboratoriais conseqüentes à picada de cascavel (*Crotalus durissus terrificus*) em uma cadela gestante. **Revista Clínica Veterinária**, São Paulo, n. 40, p. 45-48, set./out. 2002.

DENSON, K. W. E. et al. Characterization of the coagulant activity of some snake venoms. **Toxicon**, Elmsford, v. 10, n. 6, p. 557-562, oct. 1972.

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

FONSECA, M. G. et al. Local edema and hemorrhage caused by *Crotalus durissus terrificus* envenoming evaluated by magnetic resonance imaging (MRI). **Journal of Venomous Animals and Toxins**, Botucatu, v. 8, n. 1, p. 49-59, 2002.

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.

FRANCO, R. L. et al. Snakebites in southern Minas Gerais State, Brazil. **Journal of Venomous Animals and Toxins**, Botucatu, v. 7, n. 1, p. 56-68, 2001.

FURTADO, M. F. D.; SANTOS, M. C.; KAMIGUTI, A. S. Age-related biological activity of South American rattlesnake (*Crotalus durissus terrificus*) venom. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, Botucatu, v. 9, n. 2, p. 186-201, 2003.

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

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

GRAÇA, F. A. S.; SOUZA JUNIOR, A. A. **Análise sorológica dos níveis séricos de uréia, glicose, creatino fosfoquinase e aspartato aminotransferase em bovinos (*Bos taurus*) submetidos ao decúbito prolongado**. 2006. Dados não publicados. Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Castelo Branco, Rio de Janeiro, 2006.

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

HUDELSON, S.; HUDELSON, P. Pathophysiology of Snake Envenomization and Evaluation of Treatments – Part I. **Compendium on Continuing Education**, Lawrenceville, v. 17, n. 7, p. 889-896, jul. 1995a.

HUDELSON, S.; HUDELSON, P. Pathophysiology of Snake Envenomization and Evaluation of Treatments – Part II. **Compendium on Continuing Education**, Lawrenceville, v. 17, n. 8, p. 1035-1040, aug. 1995b.

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

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

KAMIGUTI, A. S.; SANO-MARTINS, I. S. South American snake venoms affecting haemostasis. **Journal of Toxicology: Toxin Reviews**, [S.l.], v. 14, n. 3, p. 359-374, 1995.

LAGO, L. A. **Avaliação clínica e laboratorial de bovinos submetidos ao envenenamento crotálico experimental - *Crotalus durissus terrificus* – Laurenti, 1768 - Crotamina positivo**. 1996. 86 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 1996.

LAGO, L. A. et al. Quadro clínico do envenenamento crotálico experimental em bovinos (*Crotalus durissus terrificus* – crotamina positivo). **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v. 37, n. 4, p. 1-7, 2000.

LAGO, L. A. et al. Alterações hematológicas em bovinos submetidos ao envenenamento crotálico. **Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal**, Salvador, v. 1, n. 1, p. 7-13, 2001.

LAGO, L. A. et al. Perfil bioquímico sorológico de bovinos inoculados experimentalmente com veneno crotálico iodado livre e iodide incorporado em lipossomes. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 56, n. 5, p. 653-657, out. 2004.

MAGRO, A. J. et al. Intraspecific variation in the venom electrophoretic profile of recently captured *Crotalus durissus terrificus* (LAURENTI, 1768) snakes. **Journal of Venomous Animals and Toxins**, Botucatu, v. 7, n. 2, p. 276-301, 2001.

MARQUES, M. M. A.; CUPO, P.; HERING, S. E. Acidente crotálico. In: SCHVARTSMAN, S. **Plantas venenosas e animais peçonhentos**. São Paulo: Sarvier, 1992. p. 161-167.

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 fev. 2007.

MCDOWELL, S. B. Systematics. In: SEIGEL, R. A.; COLLINS, J. T.; NOVAK, S. S. **Snakes: ecology and evolutionary biology**. New York: McGraw-Hill, 1987. p. 3-50.

MELGAREJO, A. R. Serpentes peçonhentas do Brasil. In: CARDOSO, J. L. C. et al. **Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes**. São Paulo: Sarvier, 2003. p. 33-61.

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

MENDEZ, M. D. C.; RIET-CORREA, F. Snakebite in sheep. **Veterinary and Human Toxicology**, [S. l], v. 37, n. 1, p. 62-63, 1995.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Fundação Nacional de Saúde. **Manual de diagnósticos e tratamento de acidentes por animais peçonhentos**. Brasília, DF, 1998. 131 p.

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

NOGUEIRA, R. M. B.; SAKATE, M.; BARROS, G. C. Acidente crotálico em animais domésticos. **Revista do Conselho Federal de Medicina Veterinária**, Brasília, DF, v. 10, n. 31, p. 47-66, 2004.

OGUIURA, N.; BONI-MITAKE, M.; RÁDIS-BAPTISTA, G. New view on crotamine, a small basic polypeptide myotoxin from South American rattlesnake venom. **Toxicon**, Elmsford, v. 46, n. 4, p. 363-370, sep. 2005.

PACHECO, G.; CARNEIRO, V. Estudos experimentais sobre plantas tóxicas I: intoxicação dos animais pela “erva de rato da mata”. **Revista da Sociedade Paulista de Medicina Veterinária**, [S. l.], v. 2, n.2/3, p. 23-46, 1932.

PINHO, F. M. O.; PEREIRA, I. D. Ofidismo. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 47, n. 1, p. 24-29, jan./mar. 2001.

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

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

RIET-CORREA, F.; RIET-CORREA, G.; SCHILD, A. L. Importância do exame clínico para o diagnóstico das enfermidades do sistema nervoso em ruminantes e eqüídeos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 22, n. 4, p. 161-168, out./dez. 2002.

RIET-CORREA, F. et al. **Doenças de ruminantes e eqüinos**. 2. ed. São Paulo: Varela, 2001. 2 v.

ROSENBERGER, G. **Exame clínico dos bovinos**. 2. ed. Rio de Janeiro: G. Koogan, 1983. 429 p.

ROSENFELD, G. Animais tóxicos do Brasil. In: LACAZ, C. S.; BARUZZI, R. G.; SIQUEIRA JR., W. **Introdução à geografia médica do Brasil**. São Paulo: Universidade de São Paulo, 1972, p. 430-475.

RUSSELL, F. E. Snake venom poisoning in the United States. **Annual Review of Medicine**, [S. l.], v. 31, p. 247-259, feb. 1980.

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

SALVINI, T. F. et al. Systemic skeletal muscle necrosis induced by crotoxin. **Toxicon**, Elmsford, v. 39, n. 8, p. 1141-1149, aug. 2001.

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

SCHENBERG, S. Geographical pattern of crotamine distribution in the same rattlesnake subspecies. **Science**, Washington, DC, v. 129, n. 3359, p. 1361-1363, may 1959.

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

SISSON, S. Tegumento comum. In: GETTY, R. **Anatomia dos animais domésticos**. 5. ed. Rio de Janeiro: G. Koogan, 1986. p. 1131-1134.

TOKARNIA, C. H.; DÖBEREINER, J.; PEIXOTO, P. V. **Plantas Tóxicas do Brasil**. Rio de Janeiro: Helianthus, 2000. 310 p.

TOKARNIA, C. H.; DÖBEREINER, J.; PEIXOTO, P. V. Poisonings plants affecting livestock in Brazil. **Toxicon**, Elmsford, v. 40, n. 12, p.1635-1660, dec. 2002

TOKARNIA, C. H.; PEIXOTO, P. V. A 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.

TOKARNIA, C. H.; GRAÇA, F. A. S. *Crotalus durissus terrificus*, 2006. 1 fotografia, col., 5 megapixels.

THOMAZINI, I. A.; BARRAVIERA, B. Alterações hematológicas nos acidentes por animais peçonhentos. In: BARRAVIERA, B. **Venenos: aspectos clínicos e terapêuticos dos acidentes por animais peçonhentos**. Rio de Janeiro: EPUB, 1999. p. 81-89.

UNIVERSIDADE DO ESTADO DE SÃO PAULO. Centro de Estudos de venenos e animais peçonhentos - CEVAP. **Emergências Veterinárias**. Botucatu, 2001. Disponível em: <<http://www.cevap.org.br>>. Acesso em 18 abr. 2001.

VANZOLINI, P. E.; CALLEFFO, M. E. V. A taxonomic bibliography of the South American snakes of the *Crotalus durissus* complex (Serpentes, Viperidae). **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, Rio de Janeiro, v. 74, n. 1, p. 37-83, mar. 2002.

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

**VEJA**. São Paulo: Abril, v. 37, n. 16, 24 abr. 2004. p. 112.

WAJCHENBERG, B. L.; SESSO, J.; INAGUE, T. Feições clínico-laboratoriais do envenenamento crotálico humano. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 1, n. 1, p. 179-193, mar. 1954.

## ANEXOS

- A** – Enfermidades com quadro clínico semelhante ao do envenenamento crotálico
- B** – Hemograma, contagem de plaquetas, reticulócitos, proteínas plasmáticas totais e fibrinogênio dos bovinos submetidos ao envenenamento crotálico e animais-controle.
- C** – Dosagens bioquímicas dos bovinos submetidos ao envenenamento crotálico e animais controle.
- D** – Exames para avaliação da coagulação sanguínea : tempo de ativação da protrombina (TAP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) dos bovinos submetidos ao envenenamento crotálico e animais-controle.
- E** – Diagnóstico diferencial entre envenenamento por serpentes *Crotalus durissus terrificus* e do gênero *Bothrops* sp. em ruminantes.

**Anexo A.** Enfermidades com quadro clínico semelhante ao do envenenamento crotálico em bovinos (Continua)<sup>1</sup>.

<b>Enfermidade/ Agente etiológico</b>	<b>Epidemiologia</b>	<b>Achados clínicos</b>	<b>Achados de necropsia</b>	<b>Microscopia e diagnóstico laboratorial</b>
<b>Picada por cascavel sul-americana</b> Envenenamento por serpente <i>Crotalus durissus terrificus</i>	Preferência da serpente por locais mais secos e pedregosos. Distribuição irregular no território nacional (Figura 1).	Diminuição da resposta aos estímulos externos, hipotonia muscular acentuada, diminuição do tônus muscular da língua até paralisia flácida, decúbito esternal e lateral. Evolução entre poucas horas e 17 dias.	Edema quase imperceptível no local da inoculação. Normalmente não são observadas alterações macroscópicas. Pode ocorrer em alguns casos petéquias e equimoses nas mucosas e serosas.	No exame histopatológico verifica-se necrose (hialinização) de grupos de miócitos ou em miócitos isolados; leve tumefação de hepatócitos.
<b>Botulismo</b> Ingestão da toxina produzida pelo <i>Clostridium botulinum</i> tipos C e D.	Principalmente em áreas de solo deficiente em fósforo devido a osteofagia, mas pode ocorrer pela ingestão de águas paradas contaminadas, milho ou silagem deteriorados ou ainda pela ingestão de carcaças de aves na cama de frango.	Inicialmente observa-se dificuldade de locomoção seguida de decúbito esternal e lateral permanente. Paralisia flácida generalizada, afetando língua, cauda e mandíbula. A evolução geralmente varia entre 1 e 7 dias após o decúbito com a morte do animal. Psique normal.	Não há lesões macroscópicas de significado.	Não há lesões histológicas significativas. Detecção da toxina no soro sanguíneo, intestino e fígado por imunodifusão. Inoculação em camundongo.
<b>Raiva</b> Vírus do gênero <i>Lyssavirus</i> da família Rhabdoviridae.	Transmissão por morcegos hematófagos ( <i>Desmodus rotundus</i> )	Ataxia, debilidade nos membros, decúbito permanente, tenesmo retal ou relaxamento do esfíncter anal, paralisia da língua, sialorréia.	Não há lesões macroscópicas de significado.	Encefalite não-purulenta e corpúsculo de inclusão, imunofluorescência direta, inoculação em camundongos.
<b>Polioencefalomalácia</b> (Necrose cerebrocortical)	Acomete principalmente bezerros entre 8 e 12 meses em condições de confinamento ou submetidos a mudanças bruscas na alimentação. Pode ocorrer sob a forma de surtos ou casos isolados.	Andar incoordenado, cambaleante, em círculos, cegueira total ou parcial em praticamente 100% dos casos, paralisia da língua, opistótono e nistagmo. Decúbito esternal e lateral.	Córtex tumefeito de cor amarelada da substância cinzenta até necrose por liquefação após 8 a 10 dias.	Necrose coagulativa neuronal no córtex telencefálico, além de edema perivascular e perineuronal em graus variáveis tanto no córtex como na substância branca. Edema de astrócitos.

<sup>1</sup> Quadro elaborado a partir das seguintes publicações: BARROS et al., 2006; RADOSTITS et al., 2000; RIET-CORREA et al., 2001; RIET-CORRET, F.; RIET-CORREA, G.; SCHILD, 2002; TOKARNIA; DOBÈREINER; PEIXOTO, 2000.

Anexo A. Continuação<sup>1</sup>.

<b>Meningoencefalite por herpesvírus bovino tipo 5</b>	Esta enfermidade tem sido descrita com maior frequência no hemisfério sul (Brasil e Argentina) do que no hemisfério norte. Geralmente ocorre mais de um caso na propriedade (Morbidade 20-25%), mas pode ocorrer em casos isolados.	Febre, depressão profunda. Pode ocorrer corrimento nasal e ocular, incapacidade de apreensão de alimentos ou ingestão de água, ranger dos dentes, déficit proprioceptivo, cegueira, perda dos reflexos auditivos e cutâneos, tremores, convulsões, decúbito prolongado esternal e lateral permanente e órbito.	Hiperemia das leptomeninges, malácia, áreas tumefeitas, hemorrágicas, gelatinosas e acinzentadas. Podem ocorrer ainda ulcerações na traquéia, rúmen e abomaso, além de broncopneumonia fibrino-purulenta e peritonite fibrinosa.	Necrose neuronal aguda, edema e tumefação do endotélio vascular, intenso infiltrado misto nos espaços perivasculares. Podem ser observados em lesões iniciais corpúsculos de inclusão intranucleares em astrócitos e neurônios.
<b>Síndrome da vaca caída</b> Necrose isquêmica dos grandes grupos musculares dos membros pélvicos, associada a hipocalcemia pós-parto ou quaisquer outras enfermidades que levem ao decúbito prolongado.	Mais comum em vacas leiteiras recém-paridas, mas pode ocorrer em qualquer categoria de bovinos adultos.	Decúbito esternal, “status” mental normal. Sinais vitais estáveis e apetite normal, mas pode ocorrer anorexia. Urina de cor marrom.	Necrose nos grandes grupos musculares (Áreas mais pálidas). Às vezes urina de cor marrom.	Aumento dos níveis de CK e AST. Proteinúria e hemo-globinúria. Grandes áreas de necrose coagulativa ao exame histológico.
<b>Intoxicação por organofosforados e carbamatos</b> (Neurotoxicidade retardada)	Esta forma manifesta-se entre 8 e 90 dias após intoxicação aguda.	Dificuldade locomotora, paraplegia (membros posteriores).	Não se observam alterações macroscópicas.	Edema axonal, cromatólise, necrose de neurônios do tronco encefálico.
<b>Intoxicação por ionóforos</b> Antibióticos metabólitos de fungos usados para controlar o timpanismo em bovinos. (monensina, narasina, salinomina e lasalocida).	Perigosos quando utilizados em dosagens acima das recomendadas nas espécies-alvo ou por espécies sensíveis.	Anorexia, diarreia, tremores, incapacitação e fraqueza muscular até decúbito permanente, taquicardia, atonia ruminal, mioglobinúria. Nos casos mais crônicos podemos encontrar edema no peito, pulso jugular, ascite, dispnéia, taquicardia, e morte em semanas ou meses associada a exercícios.	Em bovinos, as lesões degenerativas e necróticas são mais marcadas no coração e observadas também nos músculos esqueléticos. Observa-se edema no peito, hidropericárdio, ascite e fígado em noz-moscada.	Necrose coagulativa e lise das miofibrilas. Análise da ração e de conteúdo gástrico ou ruminal.
<b>Intoxicação por <i>Senna occidentalis</i> (<i>Cassia occidentalis</i>)</b> (“fedegoso” ou “manjerioba”)	É amplamente distribuída mas a intoxicação foi descrita na região sul do Brasil devido a ingestão de sementes misturadas ao milho e ao sorgo em condições de pastoreio.	Diarreia, tremores musculares, andar incoordenado, relutância em mover-se, decúbito esternal, mioglobinúria e morte.	Áreas pálidas nos músculos esqueléticos, rins vermelhos escuros, urina cor de café. Fígado marrom-claro com aspecto de noz moscada descritos em animais intoxicados experimentalmente.	Aumento dos níveis de CK, ALT e AST. Mioglobinúria. Na histopatologia observa-se necrose coagulativa. No fígado vacuolização difusa com morte individual dos hepatócitos.

<sup>1</sup>Quadro elaborado a partir das seguintes publicações: BARROS et al., 2006; RADOSTITS et al., 2000; RIET-CORREA et al., 2001; RIET-CORRET, F.; RIET-CORREA, G.; SCHILD, 2002; TOKARNIA; DOBÈREINER; PEIXOTO, 2000.



**Anexo B.** Hemograma, contagem de plaquetas, reticulócitos, proteínas plasmáticas totais, fibrinogênio e relação neutrófilo/linfócito dos bovinos submetidos ao envenenamento crotálico e animais controle.

Hemograma, contagem de plaquetas, reticulócitos, proteínas plasmáticas totais e fibrinogênio. <b>Bovino 1.</b>						
<b>Série vermelha</b>						
Horas após a inoculação		0	6	12	24	48
Hemoglobina (g/dL)		8,3	10,6			
Hemácias (milhões g/dL)		6,17	7,8			
Hematócrito (%)		26	35,00			
Volume globular médio (fl)		42,10	44,8			
Hemoglobina globular média (pg)		13,40	13,5			
Concentração de hemoglobina globular média (%)		31,90	30,2			
Contagem de reticulócitos		0	0			
Contagem de plaquetas / $\mu$ L		679.000	185.000			
Proteínas plasmáticas totais (g/dL)		8,0	8,0			
Fibrinogênio mg %		300	400			
<b>Série branca</b>						
Leucócitos totais / $\mu$ L		11.500	18.800			
Basófilos	(%)	0	0			
	(/ $\mu$ L)	0	0			
Eosinófilos	(%)	2	0			
	(/ $\mu$ L)	230	0			
Mielócitos	(%)	0	0			
	(/ $\mu$ L)	0	0			
Metamielócitos	(%)	0	0			
	(/ $\mu$ L)	0	0			
Bastões	(%)	0	3			
	(/ $\mu$ L)	0	564			
Segmentados	(%)	25	58			
	(/ $\mu$ L)	2875	10904			
Linfócitos	(%)	72	33			
	(/ $\mu$ L)	8165	6204			
Monócitos	(%)	2	6			
	(/ $\mu$ L)	230	1128			

Hemograma, contagem de plaquetas, reticulócitos, proteínas plasmáticas totais e fibrinogênio. **Bovino 2.**

<b>Série vermelha</b>						
Horas após a inoculação		0	6	12	24	48
Hemoglobina (g/dL)		8,4	8,3	8,0		
Hemácias (milhões g/dL)		5,67	6,13	6,01		
Hematócrito (%)		25,1	27,6	28,2		
Volume globular médio (fl)		44,2	45,0	46,9		
Hemoglobina globular média (pg)		14,8	13,5	13,3		
Concentração de hemoglobina globular média (%)		33,4	30,0	28,2		
Contagem de reticulócitos		0	0	0		
Contagem de plaquetas / $\mu$ L		246.000	298.000	103.000		
Proteínas plasmáticas totais (g/dL)		7,6	7,6	7,6		
Fibrinogênio mg %		400	400	200		
<b>Série branca</b>						
Leucócitos totais / $\mu$ L		10.200	16.600	17.600		
Basófilos	(%)	0	0	0		
	(/ $\mu$ L)	0	0	0		
Eosinófilos	(%)	03	0	0		
	(/ $\mu$ L)	306	0	0		
Mielócitos	(%)	0	0	0		
	(/ $\mu$ L)	0	0	0		
Metamielócitos	(%)	0	0	0		
	(/ $\mu$ L)	0	0	0		
Bastões	(%)	01	01	04		
	(/ $\mu$ L)	102	166	704		
Segmentados	(%)	25	46	56		
	(/ $\mu$ L)	2550	7636	9856		
Linfócitos	(%)	66	49	34		
	(/ $\mu$ L)	6732	8134	5984		
Monócitos	(%)	5	4	06		
	(/ $\mu$ L)	510	664	1056		

Hemograma, contagem de plaquetas, reticulócitos, proteínas plasmáticas totais e fibrinogênio. **Bovino 3.**

<b>Série vermelha</b>						
Horas após a inoculação		0	6	12	24	48
Hemoglobina (g/dL)		10,0	10,9	10,7	10,6	10,7
Hemácias (milhões g/dL)		7,28	8,73	9,09	8,7	8,69
Hematócrito (%)		30,5	36,4	37,7	35,7	35,9
Volume globular médio (fl)		41,9	41,7	41,5	41,1	41,4
Hemoglobina globular média (pg)		13,7	12,4	11,7	12,1	12,3
Concentração de hemoglobina globular média (%)		32,7	29,9	28,3	29,5	29,8
Contagem de reticulócitos		0	0	0	0	0
Contagem de plaquetas / $\mu$ L		532.000	211.000	210.000	387.000	338.000
Proteínas plasmáticas totais (g/dL)		7,2	8,0	8,0	8,0	7,6
Fibrinogênio mg %		400	600	200	200	200
<b>Série branca</b>						
Leucócitos totais / $\mu$ L		12.000	20.000	17.300	17.000	14.400
Basófilos	(%)	0	0	0	0	0
	(/ $\mu$ L)	0	0	0	0	0
Eosinófilos	(%)	06	06	0	04	02
	(/ $\mu$ L)	720	1200	700	680	288
Mielócitos	(%)	0	0	0	0	0
	(/ $\mu$ L)	0	0	0	0	0
Metamielócitos	(%)	0	0	0	0	0
	(/ $\mu$ L)	0	0	0	0	0
Bastões	(%)	01	04	04	02	02
	(/ $\mu$ L)	120	800	692	340	288
Segmentados	(%)	29	54	46	50	36
	(/ $\mu$ L)	3480	10800	7958	8500	5184
Linfócitos	(%)	62	34	48	42	52
	(/ $\mu$ L)	7440	10800	8304	7140	7488
Monócitos	(%)	02	02	02	02	08
	(/ $\mu$ L)	240	400	346	340	1152

Hemograma, contagem de plaquetas, reticulócitos, proteínas plasmáticas totais e fibrinogênio. **Bovino 4.**

<b>Série vermelha</b>						
Horas após a inoculação		0	6	12	24	48
Hemoglobina (g/dL)		10,1	11,3	13,4	11,2	12,1
Hemácias (milhões g/dL)		8,04	8,35	8,6	8,19	8,94
Hematócrito (%)		36,5	38,4	39,9	37,8	40,9
Volume globular médio (fl)		45,3	45,9	45,8	46,2	45,7
Hemoglobina globular média (pg)		12,5	13,5	13,2	13,6	13,5
Concentração de hemoglobina globular média (%)		27,6	29,4	29,9	29,6	29,5
Contagem de reticulócitos		0	0	0	0	0
Contagem de plaquetas / $\mu$ L		307.000	537.000	579.000	236.000	538.000
Proteínas plasmáticas totais (g/dL)		8,0	8,0	8,6	8,6	8,8
Fibrinogênio mg %		400	400	400	400	400
<b>Série branca</b>						
Leucócitos totais / $\mu$ L		11.900	11.900	13800	12.100	12.300
Basófilos	(%)	0	0	0	0	0
	(/ $\mu$ L)	0	0	0	0	0
Eosinófilos	(%)	0	0	04	0	04
	(/ $\mu$ L)	0	0	552	0	492
Mielócitos	(%)	0	0	0	0	0
	(/ $\mu$ L)	0	0	0	0	0
Metamielócitos	(%)	0	0	0	0	0
	(/ $\mu$ L)	0	0	0	0	0
Bastões	(%)	02	16	04	02	02
	(/ $\mu$ L)	230	1904	552	242	246
Segmentados	(%)	36	38	38	52	16
	(/ $\mu$ L)	4284	4522	5244	6292	1968
Linfócitos	(%)	56	48	52	42	72
	(/ $\mu$ L)	6664	5712	7176	5082	8856
Monócitos	(%)	06	08	02	04	06
	(/ $\mu$ L)	714	952	276	484	738

**Hemograma, contagem de plaquetas, reticulócitos, proteínas plasmáticas totais e fibrinogênio. Bovino 5.**

<b>Série vermelha</b>						
Horas após a inoculação		0	6	12	24	48
Hemoglobina (g/dL)		11,2	9,9	9,9	9,4	9,6
Hemácias (milhões g/dL)		7,64	6,76	7,0	6,50	6,64
Hematócrito (%)		38,2	33,8	34,7	32,3	33
Volume globular médio (fl)		50,0	50,1	49,6	49,8	49,8
Hemoglobina globular média (pg)		14,6	14,6	14,1	14,4	14,4
Concentração de hemoglobina globular média (%)		29,3	33,8	28,5	29,1	29,0
Contagem de reticulócitos		0	0	0	0	0
Contagem de plaquetas / $\mu$ L		410.000	525.000	398.000	333.000	169.000
Proteínas plasmáticas totais (g/dL)		7,4	8,6	9,6	9,2	9,8
Fibrinogênio mg %		400	400	400	400	600
<b>Série branca</b>						
Leucócitos totais / $\mu$ L		11.200	16.000	16.100	14.700	13.900
Basófilos	(%)	00	0	0	0	0
	(/ $\mu$ L)	00	0	0	0	0
Eosinófilos	(%)	04	0	06	04	10
	(/ $\mu$ L)	448	0	966	588	1390
Mielócitos	(%)	00	0	0	0	0
	(/ $\mu$ L)	00	0	0	0	0
Metamielócitos	(%)	00	0	0	0	0
	(/ $\mu$ L)	00	0	0	0	0
Bastões	(%)	02	16	06	02	02
	(/ $\mu$ L)	224	2560	966	294	278
Segmentados	(%)	20	36	40	28	26
	(/ $\mu$ L)	2240	5760	6440	4116	2614
Linfócitos	(%)	72	44	42	64	50
	(/ $\mu$ L)	8064	7040	6762	9408	6950
Monócitos	(%)	02	04	06	02	12
	(/ $\mu$ L)	224	640	966	294	1668

**Hemograma, contagem de plaquetas, reticulócitos, proteínas plasmáticas totais e fibrinogênio. Bovino 6.**

<b>Série vermelha</b>						
Horas após a inoculação		0	6	12	24	48
Hemoglobina (g/dL)		10,0	10,0	10,5		
Hemácias (milhões g/dL)		7,61	7,41	7,59		
Hematócrito (%)		31,1	30,6	31,5		
Volume globular médio (fl)		40,8	41,2	41,5		
Hemoglobina globular média (pg)		13,1	13,4	13,8		
Concentração de hemoglobina globular média (%)		32,1	32,6	33,3		
Contagem de reticulócitos		0	0	0		
Contagem de plaquetas / $\mu$ L		339.000	480.000	450.000		
Proteínas plasmáticas totais (g/dL)		6,6	7,6	6,8		
Fibrinogênio mg %		400	200	400		
<b>Série branca</b>						
Leucócitos totais / $\mu$ L		11.300	16.500	14.700		
Basófilos	(%)	0	0	0		
	(/ $\mu$ L)	0	0	0		
Eosinófilos	(%)	06	0	0		
	(/ $\mu$ L)	678	0	0		
Mielócitos	(%)	0	0			
	(/ $\mu$ L)	0	0	0		
Metamielócitos	(%)	0		0		
	(/ $\mu$ L)	0	0	0		
Bastões	(%)	02	04	02		
	(/ $\mu$ L)	226	660	294		
Segmentados	(%)	16	30	52		
	(/ $\mu$ L)	1808	4950	7644		
Linfócitos	(%)	70	56	42		
	(/ $\mu$ L)	7910	9240	6174		
Monócitos	(%)	06	10	04		
	(/ $\mu$ L)	678	1650	588		

**Hemograma, contagem de plaquetas, reticulócitos, proteínas plasmáticas totais e fibrinogênio. Bovino 7.**

<b>Série vermelha</b>						
Horas após a inoculação		0	6	12	24	48
Hemoglobina (g/dL)		12,0	9,4	11,0	9,6	12,0
Hemácias (milhões g/dL)		8,44	7,22	8,20	7,31	8,36
Hematócrito (%)		35,4	29,8	34,0	30,1	35,6
Volume globular médio (fl)		41,9	41,2	41,4	41,1	42,5
Hemoglobina globular média (pg)		14,2	13,0	13,4	13,1	14,3
Concentração de hemoglobina globular média (%)		33,8	31,5	32,3	31,8	33,7
Contagem de reticulócitos		0	0	0	0	0
Contagem de plaquetas / $\mu$ L		319.000	126.000	153.000	206.000	172.000
Proteínas plasmáticas totais (g/dL)		6,8	7,0	7,0	7,6	7,0
Fibrinogênio mg %		400	400	400	200	200
<b>Série branca</b>						
Leucócitos totais / $\mu$ L		10.900	13.800	14.200	12.200	16.300
Basófilos	(%)	0	0	0	0	0
	(/ $\mu$ L)	0	0	0	0	0
Eosinófilos	(%)	02	0	0	02	0
	(/ $\mu$ L)	218	0	0	244	0
Mielócitos	(%)	0	0	0	0	0
	(/ $\mu$ L)	0	0	0	0	0
Metamielócitos	(%)	0	0	0	0	0
	(/ $\mu$ L)	0	0	0	0	0
Bastões	(%)	0	04	02	06	08
	(/ $\mu$ L)	0	552	284	732	1304
Segmentados	(%)	22	36	44	52	56
	(/ $\mu$ L)	2398	4968	6248	6344	9128
Linfócitos	(%)	69	59	44	38	35
	(/ $\mu$ L)	7521	8142	6248	4636	5705
Monócitos	(%)	07	01	10	02	01
	(/ $\mu$ L)	763	138	1420	244	163

**Hemograma, contagem de plaquetas, reticulócitos, proteínas plasmáticas totais e fibrinogênio. Bovino 8.**

<b>Série vermelha</b>						
Horas após a inoculação		0	6	12	24	48
Hemoglobina (g/dL)		9,0	10,4	8,4	8,6	9,6
Hemácias (milhões g/dL)		7,0	8,0	6,22	6,5	7,0
Hematócrito (%)		29,4	33,4	25,9	26,5	28,8
Volume globular médio (fl)		42,0	41,7	41,6	40,7	41,1
Hemoglobina globular média (pg)		12,8	13,0	13,5	13,2	13,7
Concentração de hemoglobina globular média (%)		30,6	31,1	32,4	32,4	33,3
Contagem de reticulócitos		0	0	0	0	0
Contagem de plaquetas / $\mu$ L		237.000	378.000	283.000	366.000	454.000
Proteínas plasmáticas totais (g/dL)		7,4	7,6	6,8	7,6	7,2
Fibrinogênio mg %		400	400	400	200	200
<b>Série branca</b>						
Leucócitos totais / $\mu$ L		13.000	19.800	11.100	10.300	10.900
Basófilos	(%)	0	0	0	0	0
	(/ $\mu$ L)	0	0	0	0	0
Eosinófilos	(%)	0	0	0	0	02
	(/ $\mu$ L)	0	0	0	0	218
Mielócitos	(%)	0	0	0	0	0
	(/ $\mu$ L)	0	0	0	0	0
Metamielócitos	(%)	0	0	0	0	0
	(/ $\mu$ L)	0	0	0	0	0
Bastões	(%)	02	0	02	0	02
	(/ $\mu$ L)	260	0	222	0	218
Segmentados	(%)	22	40	38	44	22
	(/ $\mu$ L)	2860	7920	4218	4532	2398
Linfócitos	(%)	70	54	58	52	70
	(/ $\mu$ L)	9100	10692	6438	5356	7630
Monócitos	(%)	06	06	02	04	04
	(/ $\mu$ L)	780	1188	222	412	436



**Hemograma, contagem de plaquetas, reticulócitos, proteínas plasmáticas totais e fibrinogênio. Bovino 9.**

<b>Série vermelha</b>						
Horas após a inoculação		0	6	12	24	48
Hemoglobina (g/dL)		9,5	10,4	12,0		
Hemácias (milhões g/dL)		7	8,0	9,2		
Hematócrito (%)		29,5	33,4	39,9		
Volume globular médio (fl)		42,1	41,7	43,3		
Hemoglobina globular média (pg)		13,5	13,0	13,0		
Concentração de hemoglobina globular média (%)		32,2	31,1	30,0		
Contagem de reticulócitos		0	0	0		
Contagem de plaquetas / $\mu$ L		215.000	236.000	466.000		
Proteínas plasmáticas totais (g/dL)		7,2	7,6	7,4		
Fibrinogênio mg %		400	400	400		
<b>Série branca</b>						
Leucócitos totais / $\mu$ L		16.000	19.800	20.800		
Basófilos	(%)	0	0	0		
	(/ $\mu$ L)	0	0	0		
Eosinófilos	(%)	0	0	0		
	(/ $\mu$ L)	0	0	0		
Mielócitos	(%)	0	0	0		
	(/ $\mu$ L)	0	0	0		
Metamielócitos	(%)	0	0	0		
	(/ $\mu$ L)	0	0	0		
Bastões	(%)	02	0	02		
	(/ $\mu$ L)	320	0	416		
Segmentados	(%)	30	40	58		
	(/ $\mu$ L)	4800	7920	12064		
Linfócitos	(%)	60	54	39		
	(/ $\mu$ L)	9600	10692	8112		
Monócitos	(%)	08	06	01		
	(/ $\mu$ L)	1280	1188	208		

Hemograma, contagem de plaquetas, reticulócitos, proteínas plasmáticas totais e fibrinogênio. **Bovino 10.**

<b>Série vermelha</b>						
Horas após a inoculação		0	6	12	24	48
Hemoglobina (g/dL)		10,0	8,7	8,9	8,2	8,0
Hemácias (milhões g/dL)		8,0	6,9	6,9	6,29	6,3
Hematócrito (%)		35,1	27,9	27,8	25,0	25,4
Volume globular médio (fl)		43,8	40,4	40,2	41,6	40,3
Hemoglobina globular média (pg)		12,5	12,6	12,8	13,0	12,6
Concentração de hemoglobina globular média (%)		28,4	31,1	32,0	32,8	31,4
Contagem de reticulócitos		0	0	0	0	0
Contagem de plaquetas / $\mu$ L		236.000	181.000	278.000	249.000	304.000
Proteínas plasmáticas totais (g/dL)		7,6	7,0	7,0	7,4	7,0
Fibrinogênio mg %		400	400	200	200	200
<b>Série branca</b>						
Leucócitos totais / $\mu$ L		10.000	16.600	12.200	15.200	10.700
Basófilos	(%)	0	0	0	0	0
	(/ $\mu$ L)	0	0	0	0	0
Eosinófilos	(%)	06	0	0	0	0
	(/ $\mu$ L)	600	0	0	0	0
Mielócitos	(%)	0	0	0	0	0
	(/ $\mu$ L)	0	0	0	0	0
Metamielócitos	(%)	0	0	0	0	0
	(/ $\mu$ L)	0	0	0	0	0
Bastões	(%)	0	0	02	04	0
	(/ $\mu$ L)	0	0	244	608	0
Segmentados	(%)	32	40	66	54	44
	(/ $\mu$ L)	3200	6640	8052	8208	4708
Linfócitos	(%)	58	52	22	36	55
	(/ $\mu$ L)	5800	8632	2684	5472	5885
Monócitos	(%)	04	08	10	06	01
	(/ $\mu$ L)	400	1328	1220	912	107

Hemograma, contagem de plaquetas, reticulócitos, proteínas plasmáticas totais e fibrinogênio. **Bovino 11** (controle)

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

Hemograma, contagem de plaquetas, reticulócitos, proteínas plasmáticas totais e fibrinogênio. **Bovino 12** (controle).

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

Relação Neutrófilo/linfócito dos bovinos submetidos ao envenenamento crotálico e dos animais controle.					
Horas após inoculação	0	6	12	24	48
Bovino 1	0,34	1,75	-	-	-
Bovino 2	0,37	0,93	1,64	-	-
Bovino 3	0,46	1,58	0,96	1,19	0,69
Bovino 4	0,64	0,79	0,73	1,20	0,22
Bovino 5	0,27	0,81	0,95	0,43	0,52
Bovino 6	0,22	0,53	1,23	-	-
Bovino 7	0,31	0,61	1,0	1,36	1,6
Bovino 8	0,31	0,74	0,65	0,84	0,31
Bovino 9	0,5	0,74	1,48	-	-
Bovino 10	0,55	0,76	3,0	1,5	0,8
Bovino11 (Controle)	0,29	0,33	0,29	0,35	0,27
Bovino12 (Controle)	0,48	0,48	0,34	0,38	0,21

**Anexo C.** Dosagens bioquímicas dos bovinos submetidos ao envenenamento crotálico e animais controle.  
**Bioquímica. Bovino 1.**

<b>Horas após a inoculação</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>12</b>	<b>24</b>	<b>48</b>
Glicose (mg/dL)	45	241,40		-	-
Uréia (mg/dL)	12,10	39,40		-	-
Creatinina (mg/dL)	1,4	1,4		-	-
Proteínas séricas totais (mg/dL)	6,06	5,94		-	-
Albumina (g/dL)	3,34	3,32		-	-
Globulinas (g/dL)	2,74	2,62		-	-
Relação Albumina /Globulina	1,22	1,26		-	-
Colesterol (mg/dL)	88,2	88,0		-	-
Cálcio (mg/dL)	12,2	10,00		-	-
Fósforo (mg/dL)	4,7	5,20		-	-
Fosfatase alcalina (U/L)	40,10	37,10		-	-
AST (TGO) (U/L)	26,0	20,20		-	-
ALT (TGP) (U/L)	10,50	9,60		-	-
Sódio (mEq/L)	138	134		-	-
Potássio (mEq/L)	4,50	4,7		-	-
GamaGT (U/L)	25,61	24,8		-	-
CK (U/L)	119,2	572		-	-
DHL (UI/L)	781	893		-	-

Bioquímica. Bovino 2.

<b>Horas após a inoculação</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>12</b>	<b>24</b>	<b>48</b>
Glicose (mg/dL)	60,8	61,4	47,6	-	-
Uréia (mg/dL)	20,0	19,9	17,2	-	-
Creatinina (mg/dL)	1,1	1,0	1,0	-	-
Proteínas séricas totais (mg/dL)	6,92	6,6	6,3	-	-
Albumina (g/dL)	3,53	3,5	3,4	-	-
Globulinas (g/dL)	3,39	3,1	2,9	-	-
Relação Albumina /Globulina	1,04	1,12	1,17	-	-
Colesterol (mg/dL)	113,1	136,7	127,1	-	-
Cálcio (mg/dL)	9,6	8,1	7,2	-	-
Fósforo (mg/dL)	4,8	3,9	3,2	-	-
Fosfatase alcalina (U/L)	28,1	201	204	-	-
AST (TGO) (U/L)	31,10	75,9	75,0	-	-
ALT (TGP) (U/L)	10,8	36,5	33,0	-	-
Sódio (mEq/L)	114	132	133	-	-
Potássio (mEq/L)	4,1	3,6	3,8	-	-
GamaGT (U/L)	20,0	18,0	17,0	-	-
CK (U/L)	82	82	448	-	-
DHL (UI/L)	1251	1269	1271	-	-

Bioquímica. Bovino 3.

<b>Horas após a inoculação</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>12</b>	<b>24</b>	<b>48</b>
Glicose (mg/dL)	65,5	70,9	100,3	90,9	85,9
Uréia (mg/dL)	14,9	11	15,9	26,8	31,2
Creatinina (mg/dL)	1,8	1,4	1,9	2,2	2,3
Proteínas séricas totais (mg/dL)	6,8	7,6	7,7	7,3	7,0
Albumina (g/dL)	3,5	3,8	3,4	3,6	3,7
Globulinas (g/dL)	3,3	3,8	4,3	3,7	3,3
Relação Albumina /Globulina	1,0	1,0	0,79	0,97	1,1
Colesterol (mg/dL)	120	120	107,5	108,8	108,8
Cálcio (mg/dL)	9,6	10,8	10,1	7,9	7,5
Fósforo (mg/dL)	4,6	3,5	4,1	3,7	4,5
Fosfatase alcalina (U/L)	38,0	58,9	71,4	78,2	71,3
AST (TGO) (U/L)	26	29,8	28,7	27,0	33,0
ALT (TGP) (U/L)	10,9	14,3	13,1	16,0	7,0
Sódio (mEq/L)	137	132	132	137	140
Potássio (mEq/L)	4,7	4,2	3,7	4,0	3,8
GamaGT (U/L)	24,0	27,0	20,0	22,0	21,0
CK (U/L)	147	469	831	1120	1361
DHL (UI/L)	760	770	771	771	775



Bioquímica. Bovino 4.

<b>Horas após a inoculação</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>12</b>	<b>24</b>	<b>48</b>
Glicose (mg/dL)	69,6	66,4	71,2	76,8	66
Uréia (mg/dL)	16,4	11,5	16,0	23,6	26,3
Creatinina (mg/dL)	1,0	1,3	1,2	2,5	2,1
Proteínas séricas totais (mg/dL)	6,6	6,7	7,6	7,4	6,6
Albumina (g/dL)	3,4	3,5	3,4	3,4	3,2
Globulinas (g/dL)	3,2	3,2	4,2	4,0	3,4
Relação Albumina /Globulina	1,0	1,0	0,80	0,85	0,94
Colesterol (mg/dL)	92,4	101,8	98,7	100,9	99,0
Cálcio (mg/dL)	10,1	9,9	9,0	10,2	7,8
Fósforo (mg/dL)	4,0	4,5	3,3	3,3	4,2
Fosfatase alcalina (U/L)	33,5	34,6	33,1	37,3	34,8
AST (TGO) (U/L)	28,5	28,7	28,5	27,0	27,0
ALT (TGP) (U/L)	10,4	10,7	10,2	9,0	9,0
Sódio (mEq/L)	132	132	134	140	140
Potássio (mEq/L)	3,9	3,8	3,1	4,0	3,5
GamaGT (U/L)	21,0	20,0	20,0	23,0	22,0
CK (U/L)	116,0	130,2	243,6	209	209
DHL (UI/L)	762	773	774	773	779

Bioquímica. Bovino 5.

<b>Horas após a inoculação</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>12</b>	<b>24</b>	<b>48</b>
Glicose (mg/dL)	73,5	76,8	84,7	87,0	70,0
Uréia (mg/dL)	19,7	15,2	19,8	27,3	30,2
Creatinina (mg/dL)	1,4	1,3	1,5	2,1	2,2
Proteínas séricas totais (mg/dL)	6,7	7,4	8,4	7,7	8,2
Albumina (g/dL)	3,4	4,3	3,2	3,1	3,4
Globulinas (g/dL)	3,3	3,1	5,2	4,6	4,8
Relação Albumina /Globulina	1,0	1,3	0,61	0,67	0,7
Colesterol (mg/dL)	105,6	94,3	98,7	93,7	100,3
Cálcio (mg/dL)	10,1	9,4	8,2	7,4	6,6
Fósforo (mg/dL)	4,1	4,2	5,1	4,9	5,2
Fosfatase alcalina (U/L)	30,6	42,3	40,6	34,6	37,1
AST (TGO) (U/L)	29	28,5	35,9	28,0	25,0
ALT (TGP) (U/L)	10,1	14,6	15,4	15	12,0
Sódio (mEq/L)	130	139	128	139	124
Potássio (mEq/L)	4,0	4,8	3,6	3,8	3,1
GamaGT (U/L)	22	27	23,0	23	23
CK (U/L)	160	180,6	252	497	551
DHL (UI/L)	765	766	766	767	771

Bioquímica. Bovino 6.

<b>Horas após a inoculação</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>12</b>	<b>24</b>	<b>48</b>
Glicose (mg/dL)	73,9	76,7	97,5	-	-
Uréia (mg/dL)	15,9	17,2	14,8	-	-
Creatinina (mg/dL)	2,0	1,6	2,0	-	-
Proteínas séricas totais (mg/dL)	6,5	6,6	6,7	-	-
Albumina (g/dL)	3,2	3,3	3,3	-	-
Globulinas (g/dL)	3,3	3,3	3,4	-	-
Relação Albumina /Globulina	0,96	1,0	0,97	-	-
Colesterol (mg/dL)	118,1	108,2	105,0	-	-
Cálcio (mg/dL)	9,5	8,6	8,4	-	-
Fósforo (mg/dL)	4,8	4,1	4,1	-	-
Fosfatase alcalina (U/L)	33,8	27,6	26,0	-	-
AST (TGO) (U/L)	26,9	50,7	55,7	-	-
ALT (TGP) (U/L)	10,6	17,2	19,6	-	-
Sódio (mEq/L)	135	129	123	-	-
Potássio (mEq/L)	3,9	3,6	3,1	-	-
GamaGT (U/L)	22,0	23,0	25,0	-	-
CK (U/L)	73,8	1234	964	-	-
DHL (UI/L)	700,7	868	888	-	-

Bioquímica. Bovino 7.

<b>Horas após a inoculação</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>12</b>	<b>24</b>	<b>48</b>
Glicose (mg/dL)	74,5	95,5	102,7	107,9	99,2
Uréia (mg/dL)	15,4	16,1	25,3	21,5	28,8
Creatinina (mg/dL)	1,2	1,1	1,5	1,0	1,1
Proteínas séricas totais (mg/dL)	6,4	6,9	6,7	6,9	6,8
Albumina (g/dL)	3,2	3,5	3,4	3,5	3,5
Globulinas (g/dL)	3,2	3,4	3,3	3,4	3,3
Relação Albumina /Globulina	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Colesterol (mg/dL)	115,3	107,4	107,4	105,1	100,6
Cálcio (mg/dL)	9,8	8,3	8,7	9,3	8,2
Fósforo (mg/dL)	4,0	3,5	3,0	3,3	5,1
Fosfatase alcalina (U/L)	36,9	54,3	56,1	47,7	52,1
AST (TGO) (U/L)	24,9	35,1	43,1	33,5	36,6
ALT (TGP) (U/L)	10,4	15,6	18,5	19,5	17,2
Sódio (mEq/L)	134	123	121	127	131
Potássio (mEq/L)	3,9	2,8	2,7	3,0	2,9
GamaGT (U/L)	24,0	21,0	25,0	24,0	25,0
CK (U/L)	63,0	207	175	214	292
DHL (UI/L)	723,1	780	764,0	767	786

Bioquímica. Bovino 7.

<b>Horas após a inoculação</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>12</b>	<b>24</b>	<b>48</b>
Glicose (mg/dL)	75,3	78,7	88,4	77,1	87,6
Uréia (mg/dL)	16,7	27,6	28,6	30,1	29,2
Creatinina (mg/dL)	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4
Proteínas séricas totais (mg/dL)	6,8	7,1	7,2	7,1	7,0
Albumina (g/dL)	3,3	3,4	3,5	3,5	3,5
Globulinas (g/dL)	3,5	3,7	3,7	3,6	3,5
Relação Albumina /Globulina	0,94	0,91	0,94	0,97	1,0
Colesterol (mg/dL)	84,9	84,1	89,5	87,5	94,6
Cálcio (mg/dL)	9,3	10,2	8,3	11,2	9,4
Fósforo (mg/dL)	6,7	7,9	7,7	7,8	4,6
Fosfatase alcalina (U/L)	30,7	33,6	46	51,0	36,0
AST (TGO) (U/L)	21,6	22,2	20,1	17,3	19,2
ALT (TGP) (U/L)	18,1	18,1	19,1	19,8	27,7
Sódio (mEq/L)	136	136	131	129	138
Potássio (mEq/L)	4,6	3,9	4,1	3,8	3,8
GamaGT (U/L)	24,0	28,0	30,0	31,0	20,0
CK (U/L)	110	199	529	1106	352
DHL (UI/L)	1437	1403	1376	1599	994,5

Bioquímica. Bovino 9.

<b>Horas após a inoculação</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>12</b>	<b>24</b>	<b>48</b>
Glicose (mg/dL)	74,6	83,4	365,8	-	-
Uréia (mg/dL)	20,5	25,8	25,9	-	-
Creatinina (mg/dL)	1,3	1,1	1,3	-	-
Proteínas séricas totais (mg/dL)	6,7	6,6	7,2	-	-
Albumina (g/dL)	3,4	3,4	3,5	-	-
Globulinas (g/dL)	3,3	3,2	3,7	-	-
Relação Albumina /Globulina	1,03	1,06	0,94	-	-
Colesterol (mg/dL)	75,2	72,1	77,7	-	-
Cálcio (mg/dL)	9,2	9,7	8,5	-	-
Fósforo (mg/dL)	5,0	7,3	4,1	-	-
Fosfatase alcalina (U/L)	36,9	58,0	71,0	-	-
AST (TGO) (U/L)	22,8	20,3	20,3	-	-
ALT (TGP) (U/L)	15,0	14,5	16,3	-	-
Sódio (mEq/L)	138	131	135	-	-
Potássio (mEq/L)	4,1	4,4	6,1	-	-
GamaGT (U/L)	25,0	24,0	35,0	-	-
CK (U/L)	207	282	1211	-	-
DHL (UI/L)	1690	1983	1943	-	-

Bioquímica. Bovino 10.

<b>Horas após a inoculação</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>12</b>	<b>24</b>	<b>48</b>
Glicose (mg/dL)	71,0	80,2	114,1	87,0	65,4
Uréia (mg/dL)	14,1	23,0	30,7	30,0	24,5
Creatinina (mg/dL)	1,2	1,3	1,1	1,1	1,1
Proteínas séricas totais (mg/dL)	7,1	6,8	6,8	7,0	6,9
Albumina (g/dL)	3,5	3,5	3,5	3,4	3,5
Globulinas (g/dL)	3,6	3,3	3,3	3,6	3,4
Relação Albumina /Globulina	0,97	1,06	1,06	0,94	1,02
Colesterol (mg/dL)	85,7	67,3	77,2	75,1	79,1
Cálcio (mg/dL)	9,2	9,0	8,4	8,9	9,7
Fósforo (mg/dL)	6,4	6,4	5,4	4,0	4,9
Fosfatase alcalina (U/L)	26,8	22,0	47	41,0	63,0
AST (TGO) (U/L)	24,4	18,3	27,7	38,0	24,3
ALT (TGP) (U/L)	12,8	12,9	23,3	25,8	29,7
Sódio (mEq/L)	136	130	132	134	137
Potássio (mEq/L)	4,7	4,6	4,5	4,0	4,1
GamaGT (U/L)	24,0	23,0	32,0	35,0	21,0
CK (U/L)	121	546	922	1225	982
DHL (UI/L)	1902	1923	1246	2287	3077

Bioquímica. Bovino 11 (controle).

<b>Horas após a inoculação</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>12</b>	<b>24</b>	<b>48</b>
Glicose (mg/dL)	78,1	78,0	86,7	82,2	76,8
Uréia (mg/dL)	14,7	31,5	23,5	29,9	36,5
Creatinina (mg/dL)	1,7	1,6	1,6	1,7	1,7
Proteínas séricas totais (mg/dL)	6,9	6,5	6,9	6,8	7,0
Albumina (g/dL)	3,5	3,3	3,5	3,5	3,4
Globulinas (g/dL)	3,4	3,2	3,4	3,3	3,6
Relação Albumina /Globulina	1,02	1,03	1,02	1,06	0,94
Colesterol (mg/dL)	108,0	107,2	102,3	102,7	108,0
Cálcio (mg/dL)	9,5	9,5	11	8,6	9,0
Fósforo (mg/dL)	6,4	7,5	5,8	3,9	4,0
Fosfatase alcalina (U/L)	37,1	60,3	87,0	73	50,0
AST (TGO) (U/L)	16,0	23,7	35,9	32,3	20,4
ALT (TGP) (U/L)	13,4	13,3	32,9	35,4	22,1
Sódio (mEq/L)	132	133	141	130	135
Potássio (mEq/L)	4,4	3,5	5,3	3,9	3,6
GamaGT (U/L)	21,0	23,0	29,0	28,0	24,0
CK (U/L)	44,0	91,5	216	220	235,0
DHL (UI/L)	1771	1933	2145	2336	2478



Bioquímica. Bovino 12 (controle).

<b>Horas após a inoculação</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>12</b>	<b>24</b>	<b>48</b>
Glicose (mg/dL)	70,8	75,0	75,0	74,6	71,9
Uréia (mg/dL)	20,0	20,0	20,0	19,0	20,0
Creatinina (mg/dL)	1,6	1,7	1,8	1,8	1,8
Proteínas séricas totais (mg/dL)	6,8	7,2	7,1	7,2	6,9
Albumina (g/dL)	3,4	3,3	3,5	4,3	3,1
Globulinas (g/dL)	3,4	3,9	3,6	3,8	3,8
Relação Albumina /Globulina	1,0	1,1	0,97	1,13	0,81
Colesterol (mg/dL)	118,5	118,9	120,0	109,9	101,9
Cálcio (mg/dL)	11,6	10,5	9,6	9,6	9,9
Fósforo (mg/dL)	4,5	4,4	4,0	4,6	4,5
Fosfatase alcalina (U/L)	35,5	32,3	30,0	31,1	35,8
AST (TGO) (U/L)	32,7	32,8	32,1	20,7	19,0
ALT (TGP) (U/L)	10,3	10,3	11,0	10,4	9,1
Sódio (mEq/L)	137	138	138	142	150
Potássio (mEq/L)	3,9	4,0	4,2	3,9	4,8
GamaGT (U/L)	23,0	25,0	25,0	24,0	25,0
CK (U/L)	96,0	49,0	59,0	55,2	103,2
DHL (UI/L)	1190	1067,0	1073,0	1079	1049

**Anexo D.** Exames para avaliação da coagulação sanguínea: tempo de ativação da protrombina (TAP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) dos bovinos submetidos ao envenenamento crotálico e animais controle.

Tempo de Ativação da Protrombina em segundos.					
TAP					
BOVINO	0	06	12	24	48
1	30	27,5	-	-	-
2	26,5	26,9	46,3	-	-
3	26,0	15,0	17,0	16,3	15,2
4	22,6	17,6	17,6	16,3	16,4
5	26,0	16,0	17,7	16,7	15,3
6	26,7	15,8	22	-	-
7	22,8	18,1	22,0	23	23,9
8	23	22,6	19,9	18,1	17,4
9	25,9	20,1	28,1	-	-
10	21,9	25,5	25,4	20,9	16,6
11 (Controle)	24,0	24,5	25,5	23,4	17,3
12 (Controle)	24,0	36,0	24,0	30	37

Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada em minutos ( ' ) e segundos ( '' ).

<b>TTPA</b>					
<b>BOVINO</b>	<b>0</b>	<b>06</b>	<b>12</b>	<b>24</b>	<b>48</b>
<b>1</b>	19,3''	32,2''	-	-	-
<b>2</b>	1'17''	1'17''	1'37''	-	-
<b>3</b>	46,6''	4'50''	2'20''	1'05''	2'51''
<b>4</b>	49,3''	1'57''	1'50''	58,0''	1'42''
<b>5</b>	46,5''	2'	2' 30''	1'04''	1'45''
<b>6</b>	46,9''	2'	2'	-	-
<b>7</b>	46''	2' 20''	2'	2' 23''	2'10''
<b>8</b>	50,7''	30,2''	30,8''	28,2''	1'01''
<b>9</b>	48,1''	33,5''	29,4''	-	-
<b>10</b>	35,9''	31,2''	29,5''	31,5''	1'37''
<b>11 (Controle)</b>	59,0''	58,3''	41,3''	50,8''	38,4''
<b>12 (Controle)</b>	52,0''	20,0''	30,0''	21,0''	30,0''

**Anexo E.** Diagnóstico diferencial entre envenenamento por serpentes *Crotalus durissus terrificus* e do gênero *Bothrops* sp. em ruminantes no Brasil.

<b>Etiologia</b>	<b>Envenenamento <i>Crotalus durissus terrificus</i></b>	<b>Envenenamento botrópico (<i>B. alternatus</i> em bovinos) (<i>B. neuwiedi</i> em ovinos)</b>
<b>Epidemiologia</b>	Locais secos e pedregosos ou pastagens. Região Sudeste, Sul e pequenas áreas da Região Norte.	Região Centro-oeste até o extremo sul do Brasil. Locais úmidos com vegetação.
<b>Achados clínicos</b>	Início sintomas entre 1h30min e 13h45min. Evolução entre 5h25min e 17 dias até o óbito ou recuperação. Diminuição da resposta aos estímulos externos, reflexos hipotônicos, arrastar das pinças ao solo, letargia aparente, dificuldades em ultrapassar obstáculos, paralisia do globo ocular, decúbito esternal e lateral e paralisia da língua além de adipsia constante e, petéquias nas mucosas vaginal e conjuntival em alguns casos.	Hematoma no local da inoculação, moderada claudicação somente nos casos cuja inoculação intramuscular. São encontrados severo “edema” na cabeça, pescoço e as vezes região peitoral; em alguns casos o “edema” se estende até o abdomen ou tórax. Tempo de sangramento e tempo de preenchimento capilar (TPC) aumentados, mucosas hipocoradas, diminuição da resposta aos estímulos externos e fase final do envenenamento com acentuado aumento das frequências cardíaca e respiratória. A evolução varia entre poucas horas a 66 horas e 12 minutos. Nos animais sobreviventes são encontrados áreas de necrose de pele.
<b>Patologia clínica</b>	Aumento discreto a moderado do tempo de sangramento em seis animais, aumento moderado do tempo de tromboplastina parcial ativada em alguns casos. Moderada leucocitose com neutrofilia, linfopenia relativa, eosinopenia e monocitose e discreto aumento do número de bastões. Aumento dos níveis séricos de creatinaquinase na ordem de dez vezes.	O exame laboratorial pode revelar anemia normocítica normocrômica, variando de discreta a acentuada, trombocitopenia, discreta diminuição de fibrinogênio e proteínas plasmáticas totais, hematócrito e hemoglobina diminuídos, creatinaquinase e desidrogenase lática com moderado aumento. Ação coagulante capaz de ativar os fatores II, VIII e X e ação tipo trombina.
<b>Achados de necropsia</b>	Edema quase imperceptível no local da inoculação. Em alguns animais, discretas petéquias e sufusões no epicárdio, omento, vesícula biliar e mucosa da bexiga.	Extenso hematoma e áreas de hemorragia na superfície e no interior dos músculos e no subcutâneo, do local de inoculação, em alguns casos se estendendo até a extremidade do membro; também pode ocorrer hemorragias na mucosa do trato digestivo, presença de sangue não-coagulado no conteúdo do intestino delgado; endocárdio esquerdo com extensas hemorragias.
<b>Achados histopatológicos</b>	Necrose (hialinização) de grupos de miócitos ou em miócitos isolados em dez diferentes músculos examinados, próximos ou distantes do local de inoculação.	Hemorragias mais intensas nas imediações da inoculação do veneno; necrose muscular, quando a inoculação é intramuscular.

Tabela elaborada a partir dos trabalhos de BARRAVIERA, 1999a; BERROCAL; GUTIERREZ; ESTRADA, 1998; CALDAS, 2007; FONTEQUE; BARROS FILHO; SAKATE, 2001; MENDEZ; RIET-CORREA, 1995.