

**PLASMA FRESCO CONGELADO ASSOCIADO AO SORO
ANTIOFÍDICO NO TRATAMENTO DE CÃES INTOXICADOS
EXPERIMENTALMENTE PELO VENENO DA SERPENTE *CROTALUS
DURISSUS TERRIFICUS***

1

GISELE SARTORI CAVALARE BRUNHOLI

**PLASMA FRESCO CONGELADO ASSOCIADO AO SORO
ANTIOFÍDICO NO TRATAMENTO DE CÃES INTOXICADOS
EXPERIMENTALMENTE PELO VENENO DA SERPENTE *CROTALUS
DURISSUS TERRIFICUS***

GISELE SARTORI CAVALARE BRUNHOLI

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

Área de concentração: Fisiopatologia Animal.

Orientadora: Profa.Dra. Rosa Maria Barilli Nogueira

591.65
B895p

Brunholi, Gisele Sartori Cavaliere.

Plasma fresco congelado associado ao soro antiofídico no tratamento de cães intoxicados experimentalmente pelo veneno da serpente *Crotalus durissus terrificus* / Gisele Sartori Cavaliere Brunholi – Presidente Prudente, 2010.
35 f.

Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) –
Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE:
Presidente Prudente – SP, 2010.

Bibliografia

1. *Crotalus durissus terrificus*.
2. Hemoterapia.
3. Cão. I. Título.

GISELE SARTORI CAVALARE BRUNHOLI

**Plasma fresco congelado associado ao soro antiofídico no
tratamento de cães intoxicados experimentalmente pelo veneno da
serpente *Crotalus durissus terrificus***

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Ciência Animal, como
parte dos requisitos para obtenção do título
de Mestre em Ciência Animal

Presidente Prudente, 27 de agosto 2010

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Rosa Maria Barilli Nogueira
Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE
Presidente Prudente - SP

Profa. Dra. Alessandra Melchert
Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE
Presidente Prudente - SP

Profa. Dra. Michiko Sakate
Universidade Estadual Paulista - UNESP
Botucatu - SP

RESUMO

Plasma fresco congelado associado ao soro antiofídico no tratamento de cães intoxicados experimentalmente pelo veneno da serpente *Crotalus durissus terrificus*

Acidentes ofídicos acarretam um problema médico relevante em nosso país devido às altas toxicidades e letalidades dos venenos. Cerca de 8% dos acidentes estão relacionados ao gênero *Crotalus* estando em segundo lugar no número de acidentes e em primeiro em relação ao índice de óbito. O estudo teve como objetivo avaliar e comparar a indução da intoxicação experimental e terapia por veneno crotálico em cães, com uso de soro antiofídico isolado ou associado a plasma congelado. Os cães foram divididos em dois grupos sendo: Grupo VS: animais inoculados com veneno crotálico e tratados com soro antiofídico botrópico-crotálico; Grupo VSP: animais inoculados com veneno crotálico, tratados com soro antiofídico e plasma fresco congelado. Os animais foram submetidos à avaliação clínica e hemograma. Foram observados nos dois grupos, edema no local de inoculação do veneno e sedação com recuperação mais precoce nos animais do grupo VSP, presença de reflexo pupilar a luz, midríase, claudicação, paralisia flácida da musculatura, ptose mandibular, aumento da frequência respiratória, diminuição no número de eritrócitos, hemoglobina e hematócrito, diminuição no número de linfócitos, aumento no número de neutrófilos, leucócitos, incoagulabilidade sanguínea e aumento no tempo de protrombina e tromboplastina parcial ativada com recuperação mais precoce nos animais do grupo VSP. Conclui-se que a dose de veneno crotálico usada na intoxicação experimental de cães foi suficiente de produzir alterações nos parâmetros clínicos, laboratoriais com benefícios principalmente na recuperação da sedação e diminuição do edema de membro nos animais que receberam o soro antiofídico associado ao plasma fresco congelado quando comparado aos que receberam somente o soro antiofídico.

Palavras Chave: *Crotalus durissus terrificus*. Hemoterapia. Cão

ABSTRACT

Fresh frozen plasma associated to the antiophidic serum in the treatment of dogs intoxicated experimentally by the poison of the serpent *Crotalus durissus terrificus*

Accidents ofidic cart a relevant medical problem in our country due to the high toxicity and lethality of the poisons. About 8% of the accidents they are related to the gender *Crotalus* being in second place in the number of accidents and in first in relation to the death index. The study had as objective evaluates and to compare the effectiveness of the therapy of the intoxication for poison crotalic in dogs, with use of antiophidic serum isolated or associated the frozen plasma. The dogs were divided in two groups being: Group VS: animals inoculated with poison crotalic and treaties with antiophidic serum bothropic-crotalic; Group VSP: animals inoculated with poison crotalic, treaties with antiophidic serum and plasma frozen fresh. The animals were submitted the clinical evaluation and laboratorial. It was observed us of the two groups edema in the place of inoculation of the poison and mitigation with more precocious recovery in the animals of the group VSP, presence of reflex pupillary the light, dilated pupils, lameness, flaccid paralysis of the musculature, mandibular ptose, increase of the breathing frequency, decrease in the erythrocyte number, hemoglobin and hematocrit, decrease in the number of lymphocytes, increase in the neutrophil number, leukocytes, sanguine incoagulability and increase in the time of protrombina and partial tromboplastina activated with more precocious recovery in the animals of the group VSP. In conclusion the dose of poison crotalic used in the experimental intoxication of dogs was capable to produce alterations in the clinical parameters, laboratorial and hematological with benefits mainly in the recovery of the mitigation and decrease of the member edema in the animals that received the antiophidic serum associated to the frozen fresh plasma when compared to the animals that received only the antiophidic serum.

Keywords: *Crotalus durissus terrificus*. Hemotherapy. Dog

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	07
1.1 Sangue e seus Componentes	09
1.1.1 Plasma fresco congelado	10
BIBLIOGRAFIA	12
2 ARTIGO CINTÍFICO	15

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

Os acidentes ofídicos são de grande importância médica já que o veneno apresenta alta toxicidade, pode causar complicações graves e também apresenta alta letalidade (ARAÚJO; BELLUOMINI, 1960-62).

Na veterinária, há escassez de dados sobre o número de animais acometido por acidentes ofídicos, espécie mais acometida, regiões geográficas envolvidas e taxa de letalidade nestes acidentes.

Araújo e Belluomini (1960-62) verificaram que, para cães, o limiar da dose letal de venenos ofídicos está ao redor de 1mg de veneno por quilo de peso corporal.

A composição química das peçonhas é uma mistura extremamente complexa de proteínas farmacológica e bioquimicamente ativas e as lesões produzidas por estas, além de dependerem da natureza dos elementos desta mistura, dependem também da interação biológica de cada um deles (DAL PAI; NETO, 1994).

Encontra-se na literatura um grande número de trabalhos que referem os efeitos clínicos e laboratoriais provocados pelo veneno total e suas frações, no entanto, poucos são os trabalhos que referem estudos sobre tratamentos complementares que poderiam, em associação com a soroterapia antiofídica, diminuir a gravidade dos acidentes e risco de óbito dos pacientes acometidos.

O gênero crotálico, segundo lugar em número de acidentes, possui uma potência toxicológica alta e esta relacionado ao maior índice de óbito. A atividade do veneno da serpentes do gênero crotalico e seus efeitos sobre os animais são decorrentes da ação direta ou indireta sobre os diferentes sistemas, sendo frequentes as complicações locais ou sistêmicas (BARRAVIERA; PEREIRA, 1994). No acidente crotálico, as manifestações caracterizam-se por alterações neurológicas com bloqueio neuromuscular, rabdomiólise, mioglobinúria, mialgia generalizada, incoagulabilidade sanguínea, porém sem sangramento importante (NISHIOKA et al. 2000).

As alterações hemostáticas encontradas nos acidentes crotálicos estão relacionadas principalmente com as plaquetas e fatores de coagulação

(THOMAZINI et al, 1991; JORGE; RIBEIRO, 1988; JORGE; RIBEIRO, 1989; MARKLAND, 1998).

As alterações de coagulação sanguínea ocorrem devido a fração denominada “tipo trombina” do veneno crotálico (NAHAS et al., 1964; RAW et al., 1986), capaz de converter o fibrinogênio diretamente em fibrina, levando o doente a uma afibrinogenemia (AMARAL et al., 1980). O consumo do fibrinogênio resulta em aumentos no tempo de coagulação e incoagulabilidade sanguínea, além de aumento nos tempos de protrombina e tromboplastina parcial ativada (AMARAL et al., 1988; BARRAVIERA, 1990).

A cascata de coagulação pode ser avaliada pela realização do tempo de coagulação no sangue total sem anticoagulante (FELDMAN et al., 1986). O prolongamento do tempo de protrombina (TP) pode estar associado a deficiências de algum fator da via extrínseca e o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) estará prolongado nas deficiências dos fatores que compreendem a via intrínseca da cascata de coagulação.

Barraviera et al. (1995) demonstraram, em estudo clínico com pacientes acidentados com veneno crotálico, quadro de incoagulabilidade sanguínea. Bucarechi et al. (2002) citam alteração de coagulação em 20 crianças acidentadas, sendo que 17 delas apresentavam sangue incoagulável.

Em estudo realizado por Nogueira e Sakate (2006), em cães intoxicados experimentalmente com veneno crotálico, foi observada incoagulabilidade sanguínea, em 100% dos animais, seis horas após intoxicação, com uma média de recuperação de seis horas após a soroterapia.

Os acidentes ofídicos requerem cuidados médicos precoces. Hoje o único tratamento cientificamente validado é a soroterapia. Mesmo sendo o tratamento recomendado, ainda apresenta algumas desvantagens, como: (1) limitado ou nenhum acesso de soro antiofídico na zona rural onde a maioria dos acidentes acontece; (2) variações significantes na composição do veneno e reatividade antigênica devido a diversidades de serpentes que podem causar limitações durante a soroterapia; (3) podem acontecer reações adversas em pacientes devido à infusão de proteínas animais; e (4) efetividade limitada da soroterapia para proteger os efeitos prejudiciais no local da picada. Assim, a procura contínua e identificação de novas combinações que possam ser úteis como

terapia alternativa ou terapias complementares para a intoxicação por veneno de serpente é uma tarefa pertinente (SOARES, 2005).

O tempo de coagulação é um exame determinante do acompanhamento do tratamento, sendo recomendada à administração de mais metade da dose inicial de soro antiofídico no caso do sangue permanecer incoagulável 12 horas após a soroterapia (SAKATE, 2002).

1.1 Sangue e seus Componentes

O sangue fresco total é o sangue colhido há no máximo 4 horas. Pode ser usado diretamente para transfusão ou pode ser obtido a partir dele algumas frações. Para colheita do sangue, bolsas apropriadas contendo anticoagulantes devem ser utilizadas. Os anticoagulantes mais frequentemente utilizados são o citrato fosfato dextrose adenina (CPDA-1), citrato ácido dextrose (ACD), citrato de sódio e a heparina. Para estocagem do sangue colhido são utilizados o CPDA-1 ou ACD, pois são os únicos que contém fatores nutricionas para hemácias (GOMES, 2008).

O sangue total estocado é o sangue fresco total colhido com CPDA-1 ou ACD e armazenado a temperatura de 1 a 6°C. O sangue fresco total pode ser separado em papa de hemácias e plasma por centrifugação ou sedimentação e deve ser armazenado a temperatura de 1 a 6°C (GOMES, 2008).

O plasma colhido separado e armazenado a -18°C até 6 horas após a colheita é chamado de plasma fresco congelado. O congelamento protege os fatores de coagulação lábeis V e VIII, e portanto o plasma fresco congelado contém todos os fatores de coagulação além de todas proteínas plasmáticas e imunoglobulinas (Ig) (GOMES, 2008).

Se o sangue total não for processado rapidamente e o plasma for congelado após 6 horas da colheita, ele é chamado de plasma congelado. O plasma congelado conserva concentrações adequadas apenas dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K (II, VII, IX e X) e também de imunoglobulinas Ig (HUNT; MOORE, 1990).

O plasma fresco congelado e o plasma congelado mantém suas características por um ou dois anos, respectivamente, quando armazenados a no mínimo -18°C (GOMES, 2008).

1.1.1 Plasma fresco congelado

A transfusão de plasma tem sido empregada na terapia de diversas patologias, sendo especialmente utilizada na área reumatológica, hematológica, neurológica (WINTERS; PINEDA, 2003) e toxicológica (JONES; DOUGHERTY, 1986; MADORE, 2002).

A plasmaférese foi descrita inicialmente em 1914 por Abel et al. sendo que, durante este procedimento se realiza uma separação de plasma dos elementos figurados do sangue (CAMPION, 1992). Em um passado recente, utilizavam-se métodos manuais de separação dos componentes do sangue, no entanto, com a introdução de bolsas de sangue estéreis e máquinas separadoras dos componentes do sangue, tem sido possível realizar tal procedimento de maneira segura e eficaz (ARAVENA; ARONDO, 2000). O plasma fresco congelado contém todos os fatores de coagulação e seu uso é indicado em coagulopatias de origem congênita ou adquirida (KRISTENSEN; FELDMAN, 1995).

Um trabalho realizado, especificamente em humanos picados por serpentes peçonhentas, mostrou que o uso de plasma fresco congelado associado à soroterapia foi eficaz no manejo dos distúrbios hemorrágicos (YILDIRIM et al., 2006).

Segundo Benitez et al. (2005) em estudo retrospectivo as características de pacientes submetidos a plasmaférese em quatro unidades de pacientes críticos de um hospital no Chile, no período de janeiro de 2001 a maio de 2003, o procedimento foi considerado como uma ferramenta útil e segura para a técnica implica em riscos conhecidos como reações anafiláticas que na maioria das vezes podem ser prevenidos com uma adequada monitorização.

Desta forma, face à escassez de maiores informações sobre terapias complementares, o presente trabalho teve como objetivos avaliar e comparar por meio de exames clínico e laboratorial cães intoxicados com veneno da serpente

Crotalus durissus terrificus tratados com soro antiofídico e cães intoxicados e tratados com soro antiofídico e plasma fresco congelado.

BIBLIOGRAFIA

- ABEL, J. J.; ROWNTREE, L. G, TURNER, B. B. On the removal of the diffusable substances from the circulating blood of living animals by dialysis. **J Pharmacol Exp Ther.**, v. 5, p. 275-316, 1914.
- AMARAL, C. F. S. et al. Afibrinogenemia following snake bite (*Crotalus durissus terrificus*). **Am J Trop Med Hyg.**, v. 29, p. 1453-1455, 1980.
- AMARAL, C. F. S. et al. Afibrinogenemia secundária a acidente ofídico crotálico (*Crotalus durissus terrificus*). **Rev Inst Med Trop.**, São Paulo, v. 30, p. 288-292, 1988.
- ARAVENA, R. P.; LARRONDO, L. M. Usos clínicos de la plasmaféresis terapêutica. **Rev Hosp Clin Univ.**, Chile, v. 11, n. 2, p. 145-52, 2000.
- ARAÚJO, P.; BELLUOMINI, H. E. Toxicidade de venenos ofídicos. I. Sensibilidade específica de animais domésticos e de laboratório. **Mem Inst Butantan**, São Paulo, v. 30, p. 143-156, 1960-62.
- BARRAVIERA, B. Acidentes por serpentes do gênero *Crotalus*. **Arq Bras Med.**, v. 64, p. 14-20, 1990.
- .BARRAVIERA, B.; PEREIRA, P. C. M. Acidentes por serpentes do gênero "Bothrops"
In: BARRAVIERA, B. **Venenos animais: uma visão integrada**. Rio de Janeiro: Publicações Científicas, 1994. cap. 19, p. 261-80.
- BUCARETCHI, F. et al. Snakebites by *Crotalus durissus ssp* in children in Campinas. **Rev Inst Med Trop**, São Paulo, v. 44, n. 3, p. 133-138, 2002.
- CAMPION, E. W. Desperate diseases and plasmapheresis. **NEJM.**, v. 326, p. 1425-7, 1992.
- BENITEZ, C. G. et al. Indications, adverse effects and results of plasmapheresis in critical care patients. **Rev Med.**, Chile, v. 133, p. 1441-1448, 2005.

DAL PAI, V.; NETO, H. S. Ação dos venenos sobre os tecidos animais. In: BARRAVIERA, B. **Venenos animais**. Uma visão integrada. São Paulo: Publicações Científicas. 1994. p. 97-105.

FELDMAN, B. F.; CARROLL, E. J.; JAIN, N. C. Coagulation and its disorders. In: JAIN N. C. Schalm's. **Veterinary Hematology**. 4.ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1986. cap.14, p. 388-430.

GOMES, S. G. R. Hemocomponentes e principais aplicações na terapia intensiva veterinária. In: SANTOS, M. M., FRAGATA, F. S. **Emergência e terapia Intensiva Veterinária em Pequenos Animais**. 1ed. São Paulo: Roca, 2008. p. 191-207.

JONES, J. S.; DOUGHERTY, J. Current status of plasmapheresis in toxicology. **Ann Emerg Med.**, v. 15, p. 474-482, 1986.

JORGE, M. T.; RIBEIRO, L. A. Incoagulabilidade sangüínea no acidente crotálico. **Rev Soc Bras Med Trop.**, v. 21, p. 121, 1988.

JORGE, M. T.; RIBEIRO, L. A. Acidentes por animais peçonhentos. In: AMATO NETO, V., BALDY, J. L. S. **Doenças transmissíveis**. São Paulo: Sarvier, 1989. p. 133-141.

KRISTENSEN, A. T., FELDMAN, B. F. General principles of small animal blood component administration. **Vet Clin North Am Small Anim Pract.**, v. 25, n. 6, p. 1277-90, 1995.

MADORE, F. Plasmapheresis. Technical aspects and indications. **Crit Care Clin.**, v. 18, p. 375-392, 2002.

MARKLAND, F. S. Snake venoms and the hemostatic system. **Toxicon.**, v. 36, n. 12, p. 1749-1800, 1998.

NAHAS, L.; DENSON, K. W. E.; Mac FARLANE, R. G. A study of the coagulant action of eight snake venoms. **Thromb Diathe Haemorrh**, v. 12, p. 355, 1964.

NISHIOKA, S. A. et al. South American rattlesnake bite and soft-tissue infection: report of a case. **Rev Soc Bras Med Trop**, Uberaba, v. 33, n. 4, p. 401-402, 2000.

NOGUEIRA, R. M. B.; SAKATE, M. Clinical and hematological alterations in dogs during experimental envenomation with *Crotalus durissus terrificus* venom and treated with antiophidic serum. **J Venom Anim Toxins incl Trop Dis.**, 2006, v. 12, p. 285-96.

RAW, I.; ROCCA, M. C.; ESTEVES, M. I. Isolation and characterization of a thrombin-like enzyme from the venom of *Crotalus durissus terrificus*. **Braz J Med Boil Res.**, v. 19, n. 3, p. 333-338, 1986.

SAKATE, M. Terapêutica das intoxicações. In: ANDRADE, S. F. **Manual de terapêutica veterinária**. 2.ed. São Paulo: Roca, 2002. cap.21. p. 523-555.

SOARES, A. M. et al. Medicinal plants with inhibitory properties against snake venoms. **Cur Med Chemistry**, v. 12, n. 22, p. 2625-41, 2005.

THOMAZINI, I. et al. Evaluation of platelet function and of serum fibrinogen levels in patients bitten by snakes of the genus *Crotalus*. **Rev Inst Med Trop S Paulo**, São Paulo, v. 33, p. 51-52, 1991.

YILDIRIM, C. et al. The use of therapeutic plasmapheresis in the treatment of poisoned in snake bite victims: an academic emergency department's experiences. **J Clin Apheresis**, v. 17, p. 394-398, 2006.

WINTERS, J. L., PINEDA, A. A. New directions in plasma exchange. **Curr Opin Hematol.**, v. 10, p. 424-8, 2003.

1 **2 ARTIGO CIENTÍFICO**

2
3
4 **Plasma fresco congelado associado ao soro antiofídico no tratamento**
5 **de cães intoxicados experimentalmente pelo veneno da serpente**

6 *Crotalus durissus terrificus*

7
8 **Fresh frozen plasma associated to the antiophidic serum for treatment**
9 **of dogs intoxicated experimentally by the poison of the serpent**

10 *Crotalus durissus terrificus*

11
12 **Brunholi, G.S.C.^I; *Nogueira, R.M.B.^{II}; Sakate, M.^{III}, Motta, Y.P.^{IV}; Laposy, C.B.^{II};**
13 **Silveira, A.M.S^V**

14 ^IDiscente do Mestrado Ciência Animal, Universidade do Oeste Paulista, Presidente
15 Prudente-SP, Brasil.

16 ^{II}Docente do mestrado Ciência Animal, Universidade do Oeste Paulista, Presidente
17 Prudente-SP, Brasil.

18 ^{III}Professora Doutora da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia-FMVZ-Unesp,
19 Botucatu, SP, Brasil

20 ^{IV}Discente Doutorado Clínica Médica de Pequenos Animais da Faculdade de Medicina
21 Veterinária e Zootecnia-UNESP, Botucatu, SP, Brasil;

22 ^VFarmacêutica do Laboratório Clínico da Universidade do Oeste Paulista, Presidente
23 Prudente-SP, Brasil.

24 *Rua: Sano Brugnoli, 249. Bairro: São Lucas.Presidente Prudente-SP. CEP:19025-160.

25
26 **RESUMO**

27 Acidentes ofídicos acarretam um problema médico relevante em nosso país devido à
28 alta toxicidade e letalidade dos venenos. Cerca de 8% dos acidentes estão relacionados
29 ao gênero *Crotalus* estando em segundo lugar no número de acidentes e em primeiro em
30 relação ao índice de óbito. O estudo teve como objetivo avaliar e comparar a eficácia da
31 terapia da intoxicação por veneno crotálico em cães, com uso de soro antiofídico isolado
32 ou associado ao plasma congelado. Os cães foram divididos em dois grupos sendo:
33 Grupo VS: animais inoculados com veneno crotálico e tratados com soro antiofídico
34 botrópico-crotálico; Grupo VSP: animais inoculados com veneno crotálico, tratados
35 com soro antiofídico e plasma fresco congelado. Os animais foram submetidos a
36 avaliação clínica e laboratorial. Foi observado nos dos dois grupos edema no local de
37 inoculação do veneno e sedação com recuperação mais precoce nos animais do grupo
38 VSP, presença de reflexo pupilar a luz, midríase, claudicação, paralisia flácida da
39 musculatura, ptose mandibular, aumento da frequência respiratória, diminuição no
40 número de eritrócitos, hemoglobina e hematócrito, diminuição no número de linfócitos,
41 aumento no número de neutrófilos, leucócitos, incoagulabilidade sangüinea e aumento
42 no tempo de protrombina e tromboplastina parcial ativada com recuperação mais
43 precoce nos animais do grupo VSP. Conclui-se que a dose de veneno crotálico usada na
44 intoxicação experimental de cães foi capaz de produzir alterações nos parâmetros
45 clínicos, laboratoriais e hematológicos com benefícios principalmente na recuperação da

46 sedação e diminuição do edema de membro nos animais que receberam o soro
47 antiofídico associado ao plasma fresco congelado quando comparado aos animais que
48 receberam somente o soro antiofídico.
49

50 **Palavras Chave:** *Crotalus durissus terrificus*, plasma fresco congelado, cão

51

52 **ABSTRACT**

53 Accidents ofidic cart a relevant medical problem in our country due to the high toxicity
54 and lethality of the poisons. About 8% of the accidents they are related to the gender
55 *Crotalus* being in second place in the number of accidents and in first in relation to the
56 death index. The study had as objective evaluates and to compare the effectiveness of
57 the therapy of the intoxication for poison crotalic in dogs, with use of antiophidic
58 serum isolated or associated the frozen plasma. The dogs were divided in two groups
59 being: Group VS: animals inoculated with poison crotalic and treaties with antiophidic
60 serum bothropic-crotalic; Group VSP: animals inoculated with poison crotalic, treaties
61 with antiophidic serum and plasma frozen fresh. The animals were submitted the
62 clinical evaluation and laboratorial. It was observed us of the two groups edema in the
63 place of inoculation of the poison and mitigation with more precocious recovery in the
64 animals of the group VSP, presence of reflex pupillary the light, dilated pupils,
65 lameness, flaccid paralysis of the musculature, mandibular ptose, increase of the
66 breathing frequency, decrease in the erythrocyte number, hemoglobin and hematocrit,
67 decrease in the number of lymphocytes, increase in the neutrophil number, leukocytes,
68 sanguine incoagulability and increase in the time of protrombina and partial
69 tromboplastina activated with more precocious recovery in the animals of the group
70 VSP. In conclusion the dose of poison crotalic used in the experimental intoxication of
71 dogs was capable to produce alterations in the clinical parameters, laboratorial and
72 hematological with benefits mainly in the recovery of the mitigation and decrease of the
73 member edema in the animals that received the antiophidic serum associated to the
74 frozen fresh plasma when compared to the animals that received only the antiophidic
75 serum.
76

77 **Keywords:** *Crotalus durissus terrificus*, hemotherapy, dog

78

79

80 **INTRODUÇÃO**

81

82 A intoxicação por veneno crotálico apresenta gravidade potencial. Por ser
83 constituído pelas frações crotóxina, crotamina, giroxina, convulxina e causar efeitos
84 neurotóxicos (Araújo & Belluomini, 1960-62; Azevedo-Marques et al., 1987;
85 Barraviera, 1994), miotóxico, nefrotóxico (Azevedo-Marques et al., 1982; Magalhães

86 et al., 1986; Hudelson & Hudelson, 1995), coagulante e hemolítico (Jorge & Ribeiro,
87 1988, Amaral et al., 1988; Barraviera, 1990).

88 O único tratamento eficaz para neutralizar a ação da peçonha crotálica é por meio da
89 soroterapia heteróloga, soro antiofídico botrópico-crotálico (SABC) ou soro específico
90 anticrotálico (SAC) (Nogueira & Sakate, 2004). O objetivo do tratamento é neutralizar
91 a maior quantidade possível do veneno circulante.

92 A transfusão de plasma tem sido empregada na terapia de diversas patologias,
93 sendo especialmente utilizada na área reumatológica, hematológica, neurológica
94 (Winters & Pineda, 2003) e toxicológica (Jones & Dougherty, 1986; Madore, 2002;
95 Hussain & Mahmood, 2007). O plasma fresco congelado contém todos os fatores de
96 coagulação e seu uso é indicado em coagulopatias de origem congênita ou adquirida
97 (Kristensen & Feldman, 1995).

98 Face à escassez de maiores informações sobre terapias complementares, o presente
99 trabalho teve como objetivos avaliar e comparar por meio de exames clínico e
100 laboratorial cães intoxicados com veneno da serpente *Crotalus durissus terrificus*
101 tratados com soro antiofídico e cães intoxicados e tratados com soro antiofídico e
102 plasma fresco congelado.

103

104 MATERIAL E MÉTODOS

105

106 O projeto foi realizado no departamento de Clínica Médica de Pequenos Animais
107 do Hospital Veterinário após avaliação e aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em
108 Pesquisa (protocolo 054/08) da instituição de origem, UNOESTE.

109 Foram utilizados 12 cães sem raça definida (SRD), machos e fêmeas, clinicamente
110 saudáveis, entre 1 e 4 anos de idade, com peso entre 10 a 15 kg, provenientes do canil
111 central da UNOESTE, selecionados por meio da normalidade dos exames clínico
112 (Feitosa & Leydson, 2008; Grosenbaugh & Muir, 1998) e laboratorial (Jain, 1993).
113 Foram mantidos em baias individuais no Hospital Veterinário por período não inferior a
114 três dias antes do experimento. Água e ração comercial seca foram fornecidas à
115 vontade.

116 Foram constituídos dois grupos experimentais com seis animais em cada grupo,
117 sendo: Grupo VS: animais inoculados com veneno crotálico na dose de 1mg/kg

118 (Nogueira et al., 2007) e tratados com soro antiofídico botrópico-crotálico na dose de
119 1mL para cada 50mg de veneno inoculado (dose indicada pelo fabricante) e Grupo
120 VSP: animais inoculados com veneno crotálico e soro antiofídico botrópico-crotálico na
121 mesma dose do grupo anterior e plasma fresco congelado na dose de 10mL/Kg (Pereira
122 & Reichmann, 2008), durante duas horas.

123 O veneno da serpente *Crotalus durissus terrificus* foi fornecido pelo CEVAP
124 (Centro de Estudos de Venenos e Animais Peçonhentos) da Universidade Estadual
125 Paulista (UNESP) – Campus Botucatu. O veneno liofilizado e refrigerado foi dissolvido
126 na proporção de 10mg em 0,1mL de solução salina estéril no momento da administração
127 e foi administrado via intramuscular na face lateral da coxa esquerda do cão, com
128 agulha hipodérmica 25x7 e seringa descartável de 1mL. O soro antiofídico botrópico-
129 crotálico da Vencofarma[®] foi administrado via intravenosa com agulha 25x7 e seringa
130 de 3mL.

131 O plasma fresco congelado foi obtido de cães doadores de sangue, provenientes
132 do Canil Central da UNOESTE. Os animais selecionados para doação foram
133 submetidos à colheita de sangue mediante a punção da veia jugular. A colheita de
134 sangue foi realizada em bolsa dupla de 500mL, contendo como anticoagulante o CPDA-
135 1 (Citrato fosfato dextrose adenina-1). A bolsa de sangue foi centrifugada por 10
136 minutos, a 3200 rpm a 4°C, em centrífuga refrigerada e a extração do plasma fresco foi
137 realizada separando-o da papa de hemácias com auxílio do extrator de plasma. O plasma
138 fresco foi imediatamente congelado e armazenado a -80°C. A utilização nos animais
139 receptores após o descongelamento, realizado a temperatura de 37°C, foi feita pela via
140 intravenosa.

141 Foi realizada a avaliação clínica das variáveis temperatura (T°C), frequência
142 cardíaca (FC) em batimentos por minuto (bpm), frequência respiratória (*f*) em
143 movimentos por minuto (mpm), pressão arterial sistólica (PAS) não invasiva em
144 milímetros de mercúrio (mmHg) utilizando-se Doppler ultrassônico (Stepien & Gregg,
145 1999). A ocorrência de edema de membro, sialorréia, vômito, diarreia e reflexo pupilar
146 à luz foi avaliada considerando-se os escores: 1-ausente, 2-presente, para o diâmetro
147 pupilar 1-normal, 2-midríase e para o grau de sedação 1-ataxia, 2-leve, 3-moderada, 4-
148 intensa, 5-ausente, nos momentos T0(controle), T2h (horas), T6h, T8h, T24h, T32h e
149 T72h após inoculação do veneno.

150 Nas provas de coagulação, foram avaliados tempos de protrombina, de
151 protrombina parcial ativado e coagulação pelo método de Lee & White (1913) sendo
152 considerado 1-sangue coagulável e 2-sangue incogulável. As provas de coagulação
153 foram realizadas nos momentos T0 (controle), T30minutos, T1h, T8h, T10h, T11h,
154 T12h e T13h após a administração do veneno.

155 Previamente à análise estatística, todos os conjuntos de dados numéricos foram
156 submetidos ao teste de Kolmogorov e Smirnov para comprovar normalidade. Para
157 avaliar os diferentes momentos das variáveis não paramétricas (variáveis classificadas
158 por escores) e as variáveis paramétricas empregou-se a análise de variância (ANOVA) e
159 para comparação entre grupos o teste t Student (Pagano & Gauvreau, 2004). O nível de
160 significância adotado para todas as comparações foi de 5%.

161

162 **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

163

164 Após inoculação do veneno crotálico, foram observadas alterações
165 comportamentais em todos os animais, com sinais de desconforto, inquietação, retração
166 do membro, claudicação e ataxia seguida de prostração e sedação, concordando com
167 Nogueira e Sakate (2006) que também relataram as mesmas alterações em cães.

168 Apesar de não ser estatisticamente significativo, mas é clinicamente importante,
169 foi observado nos animais dos dois grupos, edema de membro três horas após
170 administração do veneno. O edema tornou-se ausente 72horas nos animais do grupo
171 VSP e permaneceu presente para os animais do grupo VS (Anexo. 1).

172 Com relação à sedação, no grupo VSP houve diferença estatística significativa
173 ($p<0,05$) no momento T2 com sedação leve até o momento T6, diferindo dos momentos
174 T0, T24, T32 e T72 horas. Para os animais do grupo VS, no momento T2 os animais
175 apresentaram ataxia significativa ($p<0,05$) quando comparada aos momentos T0, T32 e
176 T72 horas. No momento T8, o quadro progrediu para sedação moderada. Na
177 comparação entre os grupos não houve diferença significativa (Anexo.2).

178 Nogueira et al. (2007) relataram, em cães, edema discreto, ataxia e sedação seis
179 horas após inoculação do veneno, concordando com Conceição et al. (2007) e
180 Sangiorgio et al (2008).

181 A presença de vômito foi observada somente em três animais, sendo um do
182 grupo VS e dois do grupo VSP e sialorréia em dois animais do grupo VSP não havendo

183 diferença estatística significativa ($p>0,05$) na comparação entre grupos e momentos.
184 Diarréia não foi observada em nenhum grupo e momento avaliados.

185 O reflexo pupilar à luz esteve presente em todos os momentos de avaliação para
186 os animais dos dois grupos. Midríase foi observada no grupo VS, do momento T6 até
187 T24 e no grupo VSP somente no momento T24. Alguns animais apresentaram paralisia
188 flácida da musculatura com ptose mandibular, paralisia do globo ocular e mialgia.

189 A temperatura e pressão arterial sistólica mantiveram-se dentro da normalidade
190 para os animais dos dois grupos em todos os momentos de avaliação. Nogueira et al.
191 (2007) também relataram, em cães, temperatura normal nos tempos de 24 e 48 horas
192 após intoxicação e diminuição da pressão arterial sistólica seis horas após intoxicação
193 diferindo dos achados deste estudo.

194 A diminuição da temperatura citada por alguns autores pode estar relacionada ao
195 quadro de choque, que pode se instalar devido à liberação de agentes vasoativos na
196 anafilaxia.

197 Na frequência cardíaca para os animais dos grupos VSP e VS, apesar dos valores
198 estarem dentro da normalidade para a espécie, foi observada diminuição da média da
199 mesma no momento T72 estatisticamente significativa ($p<0,05$) comparado aos
200 momentos T24 e T32 (Anexo. 1).

201 Nogueira (2001) observou diminuição da frequência cardíaca em cães tratados
202 com soroterapia 48 horas após intoxicação permanecendo baixa até 144 horas.

203 Na frequência respiratória, houve diferença estatística significativa ($p<0,05$) para
204 os animais do grupo VSP com aumento da média da frequência nos momentos T6 e T8
205 quando comparado ao momento T72 e no grupo VS houve diferença ($p<0,05$) e no
206 momento T8 em relação ao T0. Na comparação entre os grupos não houve diferença
207 estatística significativa, e cabe ressaltar que nenhuma alteração respiratória grave foi
208 observada (Anexo. 1).

209 De acordo com os dados encontrados na literatura, comprometimentos
210 respiratórios parecem ser complicações temidas e que podem aparecer em decorrência
211 da paralisia da musculatura respiratória e da rabdomiólise secundária à ação miotóxica
212 sistêmica do veneno sobre a musculatura respiratória (Magalhães et al., 1986).

213 Para eritrócitos, hemoglobina e hematócrito foi observada diminuição gradativa
214 da média de seus valores ao longo dos momentos (Anexo. 2)

215 Para os eritrócitos no grupo VSP, houve diminuição da média estatisticamente
216 significativa ($p<0,05$) nos momentos T32 e T72 comparado aos momentos T0, T2, T6 e
217 T8. No grupo VS, a média diminuiu significativamente nos momentos T2, T24, T32 e
218 T72 quando comparado ao momento T0. Na comparação entre os grupos, não foi
219 observada diferença estatística significativa, no entanto, a média dos valores de
220 eritrócitos para o grupo VS foi menor em todos os momentos avaliados quando
221 comparado ao grupo VSP (Anexo. 2).

222 Para hemoglobina no grupo VSP, a diminuição foi significativa ($p<0,05$) para os
223 momentos T24, T32 e T72 em relação ao momento T0 e T6 e momentos T32 e T72 em
224 relação ao T2 e T8. No grupo VS, também houve diminuição da média dos valores da
225 hemoglobina ao longo do tempo sendo significativo para os momentos T24, T32 e T72
226 em relação aos momentos T0 e T8, momento T72 em relação ao T2 e momentos T32 e
227 T72 em relação ao T6. Na comparação entre os grupos não houve diferença em nenhum
228 dos momentos avaliados (Anexo. 2).

229 Para o hematócrito, grupo VSP, as diminuições significativas ($p<0,05$) foram
230 observadas nos momentos T24, T32 e T72 em relação ao T0 e T6, momentos T32 e T72
231 em relação ao T2 e T8 e momento T72 em relação ao T24. No grupo VS, diminuições
232 significativas ($p<0,05$) foram observadas nos momentos T24, T32 e T72 em relação ao
233 T0, T6 e T8, momento T8 em relação ao T2 e momento T72 em relação ao T2 (Anexo.
234 2).

235 Na avaliação do número de plaquetas, proteína plasmática e fibrinogênio,
236 nenhuma alteração significativa foi observada na comparação entre grupos e momentos
237 (Anexo. 2).

238 Os achados do presente estudo concordam com os achados de Nogueira et al.
239 (2007) onde também foi observada diminuição de eritrócitos, hemoglobina e
240 hematócrito predominando anemia normocítica normocrômica.

241 O presente estudo não demonstrou alteração do fibrinogênio provavelmente pela
242 técnica utilizada, entretanto a literatura relata que a diminuição do fibrinogênio deve-se
243 ao componente do veneno denominado “tipo-trombina”, que causa hipofibrinogenemia
244 ou completo consumo do fibrinogênio, resultando em um quadro parcial ou completo de
245 incoagulabilidade sanguínea, além de aumento nos tempos de coagulação, protrombina

246 e tromboplastina parcial ativada (Amaral et al., 1980; Kamiguti & Cardoso, 1989; Sano-
247 Martins et al., 2001).

248 No leucograma, observou-se aumento gradativo da média do número de
249 leucócitos ao longo dos momentos de avaliação nos grupos VSP e VS, porém, a média
250 dos valores se manteve dentro da normalidade para a espécie no grupo VSP e houve
251 leucocitose no momento T24 para o grupo VS. Para o grupo VSP houve diferença
252 significativa ($p < 0,05$) nos momentos T6, T24 e T32 comparado ao T0, e momento T24
253 comparado ao T2 e T72. No grupo VS, a diferença estatística significativa ocorreu nos
254 momento T6, T24 e T32 em relação ao T24 (Anexo.2).

255 A média do número de neutrófilos aumentou acima dos valores normais para a
256 espécie no momento T6 para os dois grupos permanecendo aumentado até o momento
257 T32. No grupo VSP, houve diferença estatística significativa ($p < 0,05$) com aumento dos
258 valores no momento T24 comparado ao T0 e T72. No grupo VS, o aumento foi
259 significativo ($p < 0,05$) nos momentos T6, T8, T24 e T32 comparado ao T0 e nos
260 momentos T6, T24 e T32 comparado ao T2. Na comparação entre os grupos não houve
261 diferença (Anexo. 2).

262 A média do número de linfócitos diminuiu ($p < 0,05$) nos momentos T6 e T8 para
263 o grupo VSP diferindo dos momentos T0 e T2 e no grupo VS, momento T32 diferiu dos
264 momentos T0, T2, T6, T8 e T72 (Anexo. 2).

265 Apesar de não ter sido observado, neste estudo, caso de reação de anafilaxia com
266 o uso do soro antiofídico e com o plasma fresco congelado, alguns autores como
267 Manuel et al. (2004), Campion (1992) e Conceição et al. (2007) relatam reação
268 anafilática em pacientes que receberam o soro antiofídico e transfusão de plasma fresco
269 congelado, porém com resolução dos sintomas usando-se corticóides ou anti-
270 histamínicos.

271 Na bioquímica sérica, foi observada diminuição da uréia estatisticamente
272 significativa ($p < 0,05$) no grupo VSP nos momentos T24 e T32 comparado ao momento
273 T0. Para o grupo VS, não houve diferença na comparação entre momentos e a média
274 dos valores mantiveram-se dentro da normalidade para a espécie. Não houve diferença
275 entre os grupos (Anexo.3).

276 Na avaliação da creatinina somente para o grupo VSP houve um pequeno
277 aumento de seu valor no momento T2 estatisticamente significativo ($p < 0,05$) quando

278 comparado ao momento T6, no entanto, a média dos valores se mantiveram dentro da
279 normalidade para a espécie. Não houve diferença entre os grupos (Anexo. 3).

280 Apesar de não ter sido observada neste estudo alteração importante nos valores
281 da uréia e creatinina e nenhum comprometimento da função renal, cabe ressaltar que o
282 aparecimento de insuficiência renal aguda (IRA) associada aos efeitos diretos do veneno
283 sobre os néfrons e secundária a rabdomiólise e mioglobínúria é de grande importância e
284 já foi relatada por diversos autores (Pinho et al, 2001, Sakate et al., 2006).

285 Nogueira & Sakate (2004) relatam que a instalação da insuficiência renal aguda
286 com necrose tubular, pode induzir o aparecimento de oligúria ou anúria com elevação
287 de uréia e creatinina, podendo levar o paciente a óbito se não tratado de maneira
288 intensiva (Azevedo e Teixeira, 1938; Rosenfeld, 1971; Amaral et al, 1986).

289 Na avaliação da creatino fosfoquinase (CK), no grupo VSP, foi observado
290 aumento da média de seus valores no momento T6 com diferença estatística
291 significativa ($p < 0,05$) somente no momento T8 comparado aos momentos T0, T2 e T24.

292 Para o grupo VS, a média dos seus valores de CK aumentou no momento T2 e
293 houve diferença estatística ($p < 0,05$) no momento T8 quando comparado aos momentos
294 T0, T2, T24 e T72. Na comparação entre os dois grupos, houve diferença ($p < 0,05$) com
295 aumento de CK acima dos valores de referência para à espécie no momento T2 do
296 grupo VS comparado ao grupo VSP no mesmo momento (Anexo. 3).

297 O aumento da CK, segundo Marques et al. (2004), ocorre devido à atividade
298 miotóxica que produz lesões nas fibras musculares esqueléticas causando mialgias
299 demonstrando a intensidade da agressão do veneno ao tecido muscular.

300 Autores como Machado et al. (2006) e Nogueira et al. (2007) relataram
301 mioglobínúria secundária à rabdomiólise em cães e gatos.

302 A coagulação sanguínea determinada pelo método de Lee & White (1913)
303 mostrou-se alterada e incoagulável para os animais do grupo VSP no momento T30 em
304 83,33% dos animais, momentos T1 a T10 em 100% dos animais, momento T11 em 50%
305 dos animais e momento T12 em 16,66% dos animais, no momento T13 100% dos
306 animais apresentavam sangue coagulável. Para o grupo VS, a incoagulabilidade ocorreu
307 nos momentos T30 a T10 em 83,33% dos animais, nos momentos T11 e T12 em
308 66,66% dos animais, momento T13 em 33,33% dos animais (Anexo. 3).

309 Avaliando o tempo de protrombina (TP) no grupo VSP, observou-se aumento
310 dos seus valores com prolongamento significativo nos momentos T30, T1, T8, T9, T10
311 e T11 retornando ao tempo considerado normal para a espécie (Lopes et al., 2005) no
312 momento T12. Houve diferença estatística ($p < 0,05$) na comparação entre os momentos
313 T30, T1, T8, T9 em relação ao controle e momentos T10, T11, T12 e T13 comparado
314 aos momentos T30, T1, T8 e T9 (Anexo. 4).

315 Para o grupo VS, o prolongamento do TP ocorreu no momento T30 e se manteve
316 acima dos valores de referência até o último momento avaliado T13. Diferença
317 significativa ($p < 0,05$) ocorreu nos momentos T30, T1, T8, T9 e T10 comparado ao
318 controle, momentos T12, T13 comparado ao T30, momentos T11, T12, T13
319 comparados ao T1, T8, T9 e momentos T12 e T13 comparado ao T10. Na comparação
320 entre os grupos, não houve diferença significativa, no entanto clinicamente observou-se
321 retorno a normalidade do TP mais precocemente nos animais do grupo VSP (Anexo. 4).

322 O tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa) no grupo VSP, apresentou-se
323 prolongado no momento T30 até T12 retornando à normalidade no momento T13. Na
324 comparação entre os momentos, houve diferença estatística significativa ($p < 0,05$) nos
325 momentos T30, T1, T8 e T9 comparado ao T0, momentos T10, T11, T12, T13 em
326 relação ao T30, T1, T8 e T9 e momento T13 comparado ao T10 (Anexo. 4).

327 Para o grupo VS, o TTPa apresentou-se prolongado no momento T30 até T13.
328 Houve diferença ($p < 0,05$) nos momentos T30, T1, T8, T9 e T10 comparado ao controle,
329 momentos T12, T13 em relação ao T30, momentos T10, T11, T12, T13 quando
330 comparado ao T1, T8 e T9 e momento T12 e T13 comparado ao T10. Na comparação
331 entre grupos não houve diferença estatística significativa (Anexo. 4).

332 O tempo de protrombina (TP) avalia a via extrínica da cascata da coagulação
333 (fator VII) e comum (fatores I, II, V e X) enquanto o tempo de tromboplastina parcial
334 ativado (TTPa) avalia a via intrínica (fatores XII, XI, IX e VIII) e comum (Jain, 1993;
335 Dodds, 1997; Couto, 1999; Gavioli & Nóbrega, 2007).

336 No presente estudo, houve um aumento na média dos valores e prolongamento
337 tanto do TP quanto do TTPa e incoagulabilidade sanguínea 30 minutos após
338 administração do veneno, o que concorda com estudos realizados por Nogueira et al.
339 (2007). Neste estudo, apesar de não haver diferença entre os grupos, a coagulação
340 sanguínea, diminuição de eritrócitos, TP e TTPa diminuíram mais nos animais do

341 grupo VSP mostrando a eficiência do uso do plasma fresco congelado nos animais deste
342 grupo o que pode ter relação direta com a melhora clínica de diminuição do edema e
343 recuperação do quadro de sedação nestes animais.

344

345 **CONCLUSÕES**

346 Conclui-se que a dose de veneno crotálico usada na intoxicação experimental de
347 cães foi suficiente de produzir alterações nos parâmetros clínicos e laboratoriais com
348 benefícios, principalmente, na recuperação da sedação e diminuição do edema de
349 membro nos animais que receberam o soro antiofídico associado ao plasma fresco
350 congelado, quando comparado aos animais que receberam somente o soro antiofídico.

351

352

353

354

355

356

357

358

359

360

361

362

363

364 **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

365

366 AMARAL, C.F.S.; SILVA, O.A.; LOPEZ, M. et al. Afibrinogenemia following snake bite
367 (*Crotalus durissus terrificus*). Am. J. Trop. Med. Hyg., v.29, p.1453-1455, 1980.

368

369 AMARAL, C.F.S.; REZENDE, N.A.; SILVA, O.A. et al. Insuficiência renal aguda
370 secundária a acidentes ofídicos botrópico e crotálico. Análise de 63 casos. Rev.
371 Inst. Med. Trop., São Paulo, v. 28, p. 220-227, 1986.

372

- 373 AMARAL, C.F.S.; REZENDE, N.A.; PEDROSA, T.M.G. et al. Afibrinogenemia
374 secundária a acidente ofídico crotálico (*Crotalus durissus terrificus*). Rev. Inst. Med.
375 Trop., São Paulo, v. 30, p. 288-292,1988.
- 376
- 377 ARAÚJO, P.; BELLUOMINI, H.E. Toxicidade de venenos ofídicos. I. Sensibilidade
378 específica de animais domésticos e de laboratório. Mem. Inst. Butantan, São Paulo, v.30,
379 p.143-156, 1960-62.
- 380
- 381 AZEVEDO, A.P.; TEIXEIRA, J.C. Intoxicação por veneno de cobra: necrose
382 simétrica da córtex renal. Uremia. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, v.33, p. 23-37, 1938.
- 383
- 384 AZEVEDO-MARQUES, M.M.; CUPO, P.; COIMBRA, T.M. et al. Mionecrose e
385 insuficiência renal aguda mioglobinúrica após acidente crotálico. In: CONGRESSO DA
386 SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL, 18, 1982, Ribeirão Preto.
387 *Anais...* Ribeirão Preto, 1982. p.2.
- 388
- 389 AZEVEDO MARQUES, M.M.; HERING, S.E.; CUPO, P. Evidence that *Crotalus*
390 *durissus terrificus* (South American rattlesnake) envenomation in humans causes myolysis
391 rather than hemolysis. *Toxicon*, v.11, p.1163-1168, 1987.
- 392
- 393 BARRAVIERA, B. Acidentes por serpentes do gênero *Crotalus*. *Arq. Bras. Med.*, v.64,
394 p.14-20, 1990.
- 395
- 396 BARRAVIERA, B.; PEREIRA, P.C.M. Acidentes por serpentes do gênero “*Bothrops*” In:
397 *Venenos animais: uma visão integrada*. Rio de Janeiro: Publicações Científicas, cap.19,
398 p.261-80, 1994.
- 399
- 400 CAMPION, E.W. Desperate diseases and plasmapheresis. *NEJM*, n. 326, p.1425-7, 1992
- 401
- 402 COLLICCHIO, R.C.; SAKATE, M.; BALARIN, M.R.S. et al. Relato de caso: Alterações
403 clínicas e laboratoriais conseqüentes à picada de cascavel (*Crotalus durissus terrificus*) em
404 uma cadela gestante. *Clínica Veterinária*, São Paulo, n.40, p.45-48, 2002.

- 405
406 CONCEIÇÃO, L.G.; ARGÔLO NETO, N.M.; CASTRO, A.P.; FARIA, L.B.A.;
407 FONTEERRADA, C.O. Anaphylactic reaction after *Crotalus* envenomation treatment in a
408 dog: case report. J. Venom. Anim. Toxins incl. Trop. Dis. v.13, n.2, p.549-557, 2007.
409
410 COUTO, C.G. Clinical approach to the bleeding dog or cat. Vet. Med., v.94, p.450-459,
411 1999.
412
413 DODDS, W.J. Hemostasis. In: Kaneko, J.J. et al. Clinical biochemistry of domestic
414 animals. Sandiego: Academic, 1997, p.241-283.
415
416 FEITOSA, F.; LEYDSON, F. Exame físico geral ou de rotina. In:FEITOSA, F.
417 Semiologia Veterinária: a arte do diagnóstico. São Paulo, 2008.p.65-86.
418
419 GROSENBAUGH, D.A.; MUIR, W.W. Blood pressure monitoring. Vet. Med., v.8, p.48-
420 59, 1998.
421
422 HUDELSON, S., HUDELSON, P. Pathophysiology of snake envenomization and
423 evaluation of treatments-Part II. Comp. Cont. Educ., v.17, p.1035-1040, 1995.
424
425 HUSSAIN, A.; MAHMOOD, H. Breast erythrodermia an unusual presentation of
426 snakebite. The Internet Journal of Toxicology, v.3, n.2, p.14-7, 2007.
427
428 JAIN, N.C. Essentials of Veterinary Hematology. 1.ed. Philadelphia: Lea & Febiger,
429 1993. 417p.
430
431 JONES, J.S.; DOUGHERTY, J. Current status of plasmapheresis in toxicology. Ann
432 Emerg Med., n. 15, p. 474-482, 1986.
433
434 JORGE, M.T.; RIBEIRO, L.A. Incoagulabilidade sangüínea no acidente crotálico. Rev.
435 Soc. Bras. Med. Trop., v.21, supl., p.121, 1988.
436

- 437 KAMIGUTI, A.S.; CARDOSO, J.L.C. Haemostatic changes caused by the venoms of
438 South American snakes. Review article. *Toxicon*, Oxford, v.27, p.955-963, 1989.
- 439
- 440 KOSCINCZUK, P.; PEREZ, O.A.; TEIBLER, P. et al. American rattlesnake (*Crotalus*
441 *durissus terrificus*) bite accidents in dogs in Argentina. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*,
442 v.52, n.2, p.125-129, 2000.
- 443
- 444 KRISTENSEN, A.T., FELDMAN, B.F. General principles of small animal blood
445 component administration. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v.25, n.6, p.1277-90,
446 1995.
- 447
- 448 LEE, R.J.; WHITE, P.O. A clinical study of the coagulation time of blood. *American J.*
449 *Medical Science.*, v.145, p.495-503, 1913.
- 450
- 451 LOPES, S.T.A.; AMENUELLI, M.P.; SCHMIDT, C.; RAISER, A.G.; MAZZANTI, A.;
452 ALVES, A.S. Valores de referência do tempo de protrombina (TP) e tempo de
453 tromboplastina parcial ativada (TTPa) em cães. *Ciência Rural*, v.35, n.2, p.381-384, 2005.
- 454
- 455 MACHADO, C.C.; COSTA, H.L.R.; LUCIDI, C.A., SAKATE, M.; SCWARTZ, D.S.;
456 TAKAHIRA, R.K. Alterações clínica, laboratoriais e achados de necropsia de correntes de
457 acidente crotálico em um gato-relato de caso. *Clínica Veterinária*, n.65, p.76-80, 2006.
- 458
- 459 MADORE F. Plasmapheresis. Technical aspects and indications. *Crit Care Clin* n.18, p.
460 375-392, 2002
- 461
- 462 MAGALHAES, R.A.; RIBEIRO, M.M.F.; REZENDE, N.A. *et al.* Rabdomiólise
463 secundária a acidente crotálico (*Crotalus durissus terrificus*). *Rev. Inst. Med. Trop.*, São
464 Paulo, v.28, p.228-233, 1986.
- 465
- 466 MANUEL, E.L.B.; MARTINEZ-PONCE, G.; HERNÁNDEZ, A.C.S. Mordeduras por
467 serpente. Panorama epidemiológico de La zona de Córdoba, Veracruz. *Rev. Fac. Med.*
468 UNAM, v.47, n.4, p.149-153, 2004.

- 469
470 NOGUEIRA, R.M.B. Aspectos clínico, hematológico, bioquímico e urinálise de cães
471 intoxicados com veneno de *Crotalus durissus terrificus* família Crotalidae e tratados com
472 soro antiofídico. 2001. 162p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária
473 e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu.
474
- 475 NOGUEIRA, R.M.B.; SAKATE, M. Acidente crotálico em animais domésticos. Revista
476 CFMV, Brasília, n.31, p.47-54, 2004.
477
- 478 NOGUEIRA, R.M.B.; SAKATE, M. Clinical and hematological alterations in dogs during
479 experimental envenomation with *Crotalus durissus terrificus* venom and treated with
480 antiophidic serum. *J.Venom. Anim. Toxins incl. Trop. Dis.*, 2006, v.12, p.285-96.
481
- 482 NOGUEIRA, R.M.B.; SAKATE, M.; SANGIORGIO, F.; LAPOSY, C.B.; TOSTES, R.A.
483 Experimental envenomation with *Crotalus durissus terrificus* venom in dogs treated with
484 Antiophidic serum-Part I: Clinical evaluation, hematology and myelogram. *J. Venom.*
485 *Toxins incl. Trop. Dis.*, v.13, n.4, p.800-810, 2007.
486
- 487 NOGUEIRA, R.M.B.; SAKATE, M.; SANGIORGIO, F.; LAPOSY, C.B.; TOSTES, R.A.
488 Experimental envenomation with *Crotalus durissus terrificus* venom in dogs treated with
489 Antiophidic serum-Part II: laboratory aspects, electrocardiogram and histopathology. *J.*
490 *Venom. Toxins incl. Trop. Dis.*, v.13, n.4, p.811-820, 2007.
- 491 PAGANO, M.; GAUVREAU, K. Princípios de bioestatística. Rio de Janeiro: Livros
492 Técnicos e Científicos, 2004, 136p.
493
- 494 PEREIRA, P.M.; REICHMANN, P. Fluidoterapia e transfusão angúinea. In: Andrade,
495 S.F. Manual de Terapêutica Veterinária, São Paulo:Roca, p.561-591, 2008.
496
- 497 ROSENFELD. G. Symptomatology, pathology and treatments os snake bites in
498 South America. In: BUCHERL, W., BUCKLEY, E.E. Venomous animals and their
499 venoms. New York: Academic Press, 1971. p.345-384.
500

- 501 SANGIORGIO, F.; SAKATE, M.; NOGUEIRA, R.M.B.; ARAÚJO, JR J.P.; CHAVEZ-
502 OLORTEGUI, C. kinetics of venom and antivenom serum levels, clinical evaluation and
503 therapeutic effectiveness in dogs inoculated with *Crotalus durissus terrificus* venom. J.
504 Venom. Anim. Toxins incl. Trop. Dis. , v.14, n.1, p.100-112, 2008.
505
- 506 SANO-MARTINS, I.S.; TOMY, S.C.; CAMPOLINA, D.; DIAS, M.B.; DE CASTRO,
507 S.C.B.; SOUSA E SILVA, M.C.C.; AMARAL, C.F.S.; REZENDE, N.A.; KAMIGUTI,
508 A.S.; WARRELL, D.A.; THEAKSTON, R.D.G. Coagulopathy following lethal and non-
509 lethal envenoming of humans by South Smerican rattlesnake (*Crotalus durissus*) in Brazil.
510 Q.J. Med., n.94, p.551-559, 2001.
511
- 512 SOERENSEN, B.; NETO, L.Z.; OLIVEIRA, A.M. et al. Aspecto clínico e laboratorial do
513 envenenamento botrópico e crotálico em bovinos. Unimar Ciências, São Paulo, v.4,n.2,
514 p.28-33, 1995.
515
- 516 STEPIEN, R.L.; GREGG, R.S. Clinical comparison of three methods to measure blood
517 pressure in nonsedated dogs. JAVMA, v.215, n.11, p.1623-1628, 1999.
518
- 519 VITAL BRAZIL, O.; FARINA, R.; YOSHIDA L. et al. Pharmacology of crystalline
520 crotoxin. III Cardio-vascular and respiratory effects of crotoxin and *Crotalus durissus*
521 *terrificus* venom. Mem. Inst. Butantan, v.33, n.3, p.993-1000, 1966.
522
- 523 YILDIRIM, C., BAYRAKTAROGLU, Z., GUNAY, N., BOZKURT, S., KOSE, A.,
524 YILMAZ, M. The use of therapeutic plasmapheresis in the treatment of poisoned in snake
525 bite victims: an academic emergency department's experiences. J. Clin. Apheresis., v.17,
526 p.394-398, 2006.
527
- 528 WINTERS, J.L., PINEDA, A.A. New directions in plasma exchange. Curr Opin
529 Hematol., n.10, p. 424-8, 2003.
530
531
532
533
534

535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569

ANEXOS

570 Tabela 1- Valores das médias obtidas das diferentes variáveis paramétricas da avaliação
571 clínica para os animais do grupo VSP (veneno+soro+plasma) e VS (veneno+soro) nos
572 diferentes momentos de avaliação.
573

Variáveis	Grupos	Momentos (horas)						
		T0 controle	T3h	T6h	T8h	T24h	T32h	T72h
FC	VSP	108,33	112,67	104,33	106,67	120,67♣	121,00♣	95,33 [#]
Bpm	VS	115,00	129,33	112,67	112,67	133,33♣	134,00 [*]	104,33 [#]
<i>f</i>	VSP	28,66	30,00	40,00 [#]	40,66 [#]	34,66	33,33	24,66♣
mpm	VS	28,66 [#]	37,33	40,33	53,33♣	33,33	29,33	33,33

574 Para comparação entre momentos dentro do mesmo grupo: símbolos diferentes p<0,05.
575 Valores de referência: Temperatura: 37,5-39,2; Frequência cardíaca (FC): 60-160; frequência respiratória
576 (*f*): 18-36; (Feitosa e Leydson, 2008); Pressão arterial sistólica (PAS): 110-160 (Grosenbaugh & Muir,
577 1998).

578
579
580
581
582
583
584
585

Tabela 2- Valores das médias obtidas das diferentes variáveis paramétricas do hemograma para os animais do grupo VSP (veneno+soro+plasma) e VS (veneno+soro) nos diferentes momentos de avaliação.

Variáveis	Grupos	Momentos						
		T0 controle	T2h	T6h	T8h	T24h	T32h	T72h
Eritrócitos x10 ⁶ /mm	VSP	6,73 ^b	6,41 ^b	6,65 ^b	6,36 ^b	6,07	5,43 ^a	5,23 ^a
	VS	6,78 ^b	5,54 ^a	5,78	5,99	4,94 ^a	4,61 ^a	4,47 ^a
Hemogl. g/dl	VSP	15,03 [#]	14,63 ^b	15,61 [#]	14,16 ^b	13,25 [♣]	12,36 ^{♣^a}	11,73 ^{♣^a}
	VS	15,65 [#]	14,58 ^b	15,56 ^B	15,86 [#]	14,11 [♣]	13,50 ^{♣^A}	12,83 ^{♣^A}
Hematóc. %	VSP	47,50 [#]	44,00 ^b	48,00 [#]	43,33 ^b	40,83 ^{♣^B}	36,33 ^{♣^a}	35,33 ^{♣^{aA}}
	VS	48,50	44,66	48,50	49,33	43,16	41,00	39,66
Plaqueta x10 ³ /mm ³	VSP	273,50	205,16	256,00	219,33	189,83	199,66	220,16
	VS	235,00	196,66	240,50	223,33	211,41	165,16	247,50
Leuc. /mm ³	VSP	10.733 [#]	12.417 ^b	14.000 [♣]	13.033	16.783 ^{♣^a}	15.267 [♣]	10.533 ^b
	VS	10.467 [#]	12.083 ^b	15.317 [♣]	14.667	17.333 ^{♣^a} B	16.267 [♣]	12.367 ^A
Neut.	VSP	6.599 [#]	8.882 [#]	11.730	11.290	14.210 [♣]	12.020	7.557
	VS	6.105 [#]	8.053 ^b	13.250 ^{♣^a}	12.780 [♣]	14.900 ^{♣^a}	13.380 ^{♣^a}	8.561
Linf.	VSP	2.455 [#]	2.319 [#]	850 [♣]	876 [♣]	1.553	1.827	1.425
	VS	1.595 [#]	1.338 [#]	1.954 [#]	1.676 [#]	1.456 [#]	849 [♣]	2.243 [#]

586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599

Para comparação entre momentos dentro do mesmo grupo: símbolos diferentes p<0,05; letras minúsculas diferentes p<0,05; letras maiúsculas p<0,05.

Valores de referência: Eritrócitos: 5,5-8,5; Hemoglobina (hemogl.): 12-18; Hematócrito (Hematóc.): 37-55; Plaqueta: 200-900; Proteína plasmática total (PPT): 6-8; Fibrinogênio (fibrinog.): 200-400; Leucócitos (leuc.): 6000-17000; Neutrófilos (neut.): 3000-11500; Linfócitos (linf.): 1000-4800 (Jain, 1993).

Tabela 3- Valores das médias obtidas das diferentes variáveis paramétricas da bioquímica sérica para os animais do grupo VSP (veneno+soro+plasma) e VS (veneno+soro) nos diferentes momentos de avaliação

Variáveis	Grupos	Momentos						
		T0 controle	T2h	T6h	T8h	T24h	T32h	T72h
Uréia (mg/dL)	VSP	41,5 [#]	32,1	29,6	30,1	19,0 [♣]	22,92	30,1 [♣]
	VS	51,6	44,0	41,3	38,1	39,4	46,37	39,6
Creatinina (mg/dL)	VSP	0,7	0,8 [#]	0,7 [♣]	0,7	0,7	0,74	0,7
	VS	1,0	0,9	0,8	0,8	0,9	4,53	1,0
CK U/L	VSP	107,3 [#]	460,3 [#]	3616,0	8739,1 ^{♣^b}	2165,6 ^a	2636,5	4025,6
	VS	121,5 [#]	1111,1 ^{#a}	6355,1	18291,0 ^{♣^{bB}}	3703,0 ^a	6082,8	2333,3 ^{bA}

600
601
602
603

Para comparação entre momentos dentro do mesmo grupo: símbolos diferentes p<0,05; letras minúsculas diferentes p<0,05; letras maiúsculas p<0,05.

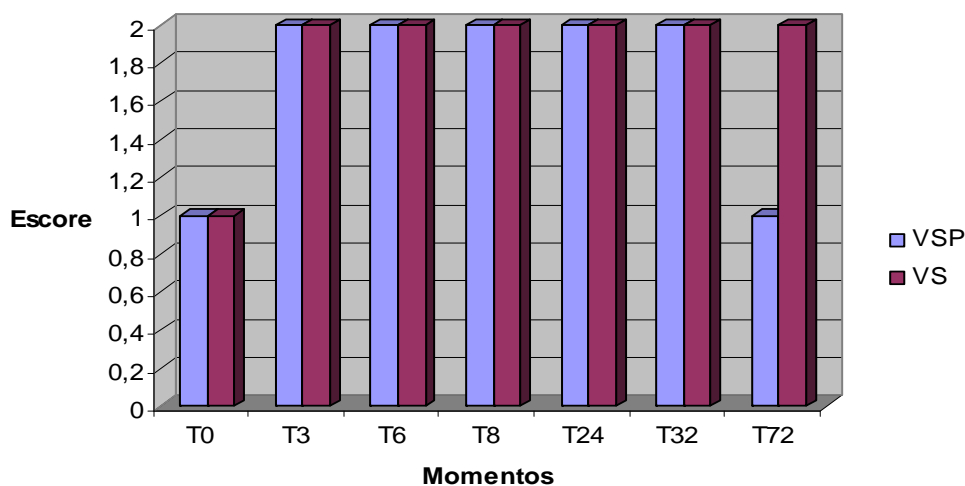
Valores de referência: Uréia: 21-60 ; Creatinina: 0,5-1,6; CK: 47-329; pH: 7.350-7.450

604
605
606
607
608
609
610
611

Tabela 4- Valores das médias obtidas das diferentes variáveis paramétricas das provas de coagulação para os animais do grupo VSP (veneno+soro+plasma) e VS (veneno+soro) nos diferentes momentos de avaliação.

Variáveis	Grupos	Momentos								
		T0 controle	T30	T1h	T8h	T9h	T10h	T11h	T12h	13h
TP	VSP	7,64 [#]	103,2 ^{♣b}	120,0 ^{♣b}	120,0 ^{♣b}	120,0 ^{♣b}	45,37 ^a	15,64 ^a	9,31 ^a	7,32 ^a
	VS	8,19 [#]	102,2 ^{♣b}	120,0 ^{♣B}	120,0 ^{♣B}	120,0 ^{♣B}	88,77 ^{♣2}	49,82 ^A	12,20 ^{aA1}	11,37 ^{aA1}
TTPA	VSP	12,18 [#]	105,9 ^{♣b}	120,0 ^{♣b}	120,0 ^{♣b}	120,0 ^{♣b}	49,54 ^{aB}	29,33 ^a	23,28 ^a	14,26 ^{aA}
	VS	18,69 [#]	104,9 ^{♣b}	120,0 ^{♣B}	120,0 ^{♣B}	120,0 ^{♣B}	91,39 ^{♣b}	57,32 ^A	24,51 ^{aA}	20,62 ^{aA}

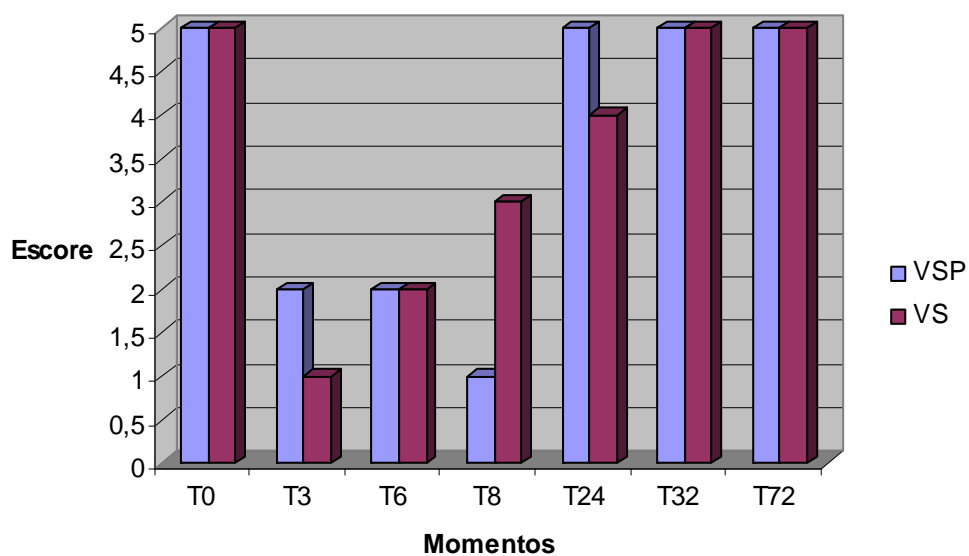
612 Para comparação entre momentos dentro do mesmo grupo: símbolos diferentes p<0,05; letras minúsculas
613 diferentes p<0,05; letras maiúsculas p<0,05; números diferentes p<0,05.
614 Valores de referência: TP: 4,07-9,67[”]; TTPA:11,9-18,3[”] (Lopes et al.; 2005)



615
616
617
618
619
620
621

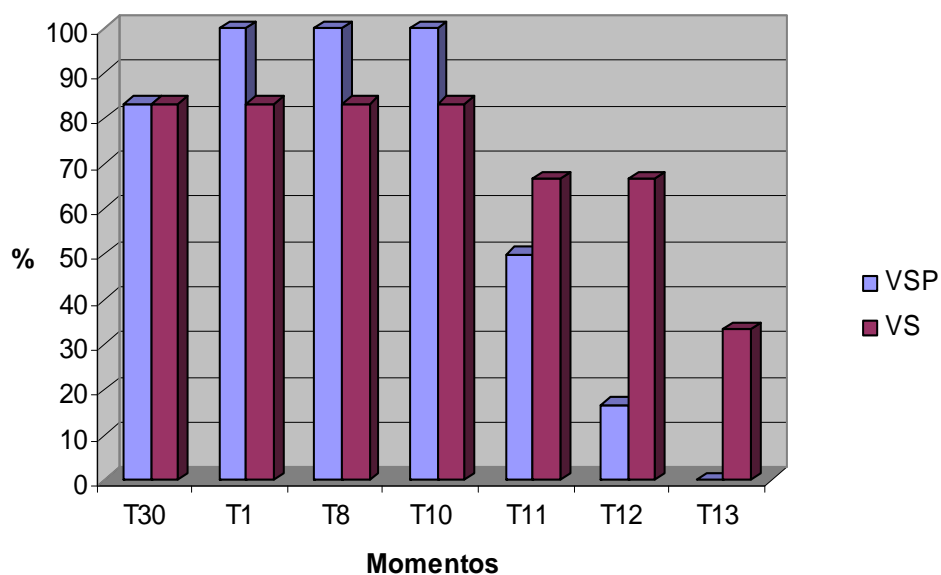
Figura

1 – Valores das medianas da variável não paramétrica edema de membro (1-ausente; 2-presente) para os animais dos grupos veneno+soro+plasma (VSP) e veneno+soro (VS) nos diferentes momentos de avaliação.



622
623
624
625
626
627
628
629
630
631

Figura 2 – Valores das medianas da variável não paramétrica sedação (1-ataxia; 2-leve; 3-moderada; 4-intensa; 5-ausente) para os animais dos grupos veneno+soro+plasma (VSP) e veneno+soro (VS) nos diferentes momentos de avaliação



632
633
634
635
636

637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648

Figura 3 – Porcentagem (%) de incoagulabilidade sanguínea determinada pelo método de Lee & White nos animais dos grupos veneno+soro+plasma (VSP) e veneno+soro (VS) nos diferentes momentos de avaliação.