
ACIDENTES CAUSADOS POR SERPENTES DO GÊNERO *Bothrops* EM PEQUENOS ANIMAIS – REVISÃO DE LITERATURA

ANTONUSSI, Thaís Daniele¹
RODRIGUES, Flávia Raquel¹
SILVA, Giovane Munhoz Alves da¹
SALVADOR, Rosana da Cruz Lino²
NARDO, Carla Daniela Dan de²
GALVÃO, André Luiz Baptista³

Recebido em: 2015.12.07

Aprovado em: 2016.11.02

ISSUE DOI: 10.3738/1982.2278.1597

RESUMO: As serpentes do gênero *Bothrops* são responsáveis por cerca de 90% dos casos de acidentes ofídicos em seres humanos na América do Sul, sendo que deste valor, 89% dos casos ocorrem no Brasil, isso ocorre devido ao fato de que o Brasil possui as características necessárias para o habitat das serpentes botrópicas. O acidente botrópico apresenta como características as marcas das presas da serpente no local da picada, edema, sangramento local e até necrose; sendo assim o veneno possui ações proteolíticas, vasculotóxicas e coagulantes. Para o diagnóstico do acidente botrópico deve-se levar em consideração o histórico do paciente, achados no exame físico e nos exames laboratoriais, que sugiram o acidente. Sempre que houver suspeita de acidente botrópico deve ser avaliado o tempo de coagulação sanguínea (TC), que geralmente encontra-se de aumentado (maior que 10 minutos) a incoagulável (maior que 30 minutos). O tratamento baseia-se na soroterapia devendo ser realizado o mais rápido possível, podendo ser utilizado o soro antibotrópico ou soro polivalente. Considerando a importância dos acidentes botrópicos no nosso país, objetivou-se com esta revisão bibliográfica abordar o acidente botrópico, tanto pelas suas propriedades tóxicas quanto farmacológicas, bem como as medidas terapêuticas na condição deste tipo de acidente.

Palavras-chave: Acidente ofídico. Soroterapia. Veneno.

ACCIDENT CAUSED BY *Bothrops* IN SMALL ANIMALS - REVIEW

Abstract: The *Bothrops* snakes are responsible for about 90% of cases of snake bites in humans in South America, and of this amount, 89% of cases occur in Brazil, this is due to the fact that Brazil has the features needed for the habitat of snakes *bothrops*, in addition to being distributed throughout the country. The bothropic accident has features like the marks of fangs of the snake bite site, edema, local bleeding and necrosis; therefore the poison has proteolytic actions, vasculotóxicas and coagulants. To diagnose bothropic accident should take into consideration the history of the animal, physical examination and laboratory tests, which usually show mild anemia, leukocytosis by neutrophilia and thrombocytopenia. Whenever there is suspicion bothropic accident should be rated the blood clotting time (CT) which usually is currently increased (greater than 10 minutes) incoagulable (greater than 30 minutes). The treatment is based on serum therapy should be performed ASAP, may be used or polyvalent antivenom serum, which is provided in a dose that neutralizes at least 100 milligrams of *Bothrops* venom. Considering the importance of *Bothrops* accidents in our country, this literature review aimed to address the bothropic accident, both for its toxic properties as pharmacological.

Keywords: Ophidic accident. Serotherapy. Poison.

¹Graduanda em Medicina Veterinária - Centro Universitário de Rio Preto (UNIRP)

² Docente Centro Universitário de Rio Preto (UNIRP)

³ Docente UNIRP - Centro Universitário de Rio Preto-FCAV - UNESP Jaboticabal-SP- Graduado em Medicina Veterinária pela Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal - Campo Grande (MS) (2004). Especialista em Clínica Médica de Pequenos Animais pelo programa de Aprimoramento realizado no Hospital Veterinário "Governador Laudo Natel" - FCAV/Unesp - Jaboticabal (SP) (2008). Mestre em Clínica Médica de Pequenos Animais com ênfase em Nefrologia e Urologia - pela mesma IES (2010). Atualmente na mesma IES é Doutorando em Clínica Médica de Pequenos Animais com ênfase em Nefrologia e Urologia. Apresenta interesse e desenvolve trabalhos de pesquisa na área de Clínica Médica de Pequenos Animais.

INTRODUÇÃO

Os acidentes ofídicos representam uma grande preocupação em nosso país, principalmente pelo fato de possuímos as características apropriadas para o habitat e conseqüentemente o desenvolvimento das serpentes (CARDOSO et al.,2003).

As serpentes do gênero *Bothrops* são responsáveis por cerca de 90% dos casos de acidentes ofídicos em seres humanos na América do Sul, sendo que deste valor, 89% dos casos ocorrem no Brasil (DOURADO et al., 1988), seguido do gênero *Crotalus* que representa 8 a 15% dos acidentes ofídicos (RIBERO, 1990; SGARBI et al., 1995).

Embora, o acidente botrópico também seja o principal acidente ofídico em animais domésticos, as estatísticas não refletem a realidade (BARRAVIEIRA,1990), devido à falta da obrigatoriedade da notificação compulsória em animais domésticos, o que não acontece na medicina, devido ao fato de necessitarem notificar os casos, desde 1986, para justificar a utilização se soros antiofídicos (PEREIRA et al.,2006).

As serpentes botrópicas, pertencem ao filo *Chordata*, subfilo *Vertebrata*, classe *Reptilia*, ordem *Ophidia*, família *Viperidae* e subfamília *Crotalinae*; sendo esse gênero composto por mais de 30 espécies, que estão expressas na Tabela 1 (PEREIRA, et al.,2006). Tratam-se de serpentes muito agressivas (FONTEQUE et al.,2001), as serpentes adultas variam de 0,4m até 2 m de comprimento (ALVES et al.,1989), alimentam-se de pequenos anfíbios, roedores e aves (RAPOSO et al., 2001) e apresentam como habitat ambientes úmidos e matas próximas de rios e lagos (CARDOSO et al.,2003). Caracterizam-se pela presença de fosseta loreal, pequenas escamas na cabeça, pupila verticais, cauda sem notáveis alterações (CARDOSO et al.,2003) e dentição do tipo solenóglifa (aparelho inoculador especializado, onde as presas situam-se na região anterior da boca do animal, são móveis e recobertos por uma bainha protetora) (AMARAL,1978).

Sazima et al. (1988) descreveram a dificuldade na detecção visual das jararacas e o fato de seu habitat estar relacionado às regiões de alta densidade populacional, como por exemplo, áreas rurais e de atividade agropecuária, também explicam a grande ocorrência dos acidentes botrópicos em nosso país, adicionalmente, estas serpentes possuem o comportamento mais ativo no crepúsculo e início da noite. Rosenfeld (1971) em seu estudo, descreveu que a maioria dos acidentes botrópicos acontecem nos meses mais quentes e chuvosos, também devido a maior atividade das serpentes nesse período. Considerando a importância dos acidentes botrópicos no nosso país, objetivou-se com esta revisão bibliográfica abordar o acidente botrópico, tanto pelas suas propriedades tóxicas quanto farmacológicas, bem como as medidas terapêuticas na condição deste tipo de acidente.

A taxonomia utilizada nesta revisão de literatura compreende na utilização da forma consagrada, visto que existe uma nova proposta pela comunidade científica quanto a taxonomia proposta por Pyron, Burbrink e Wiens (2013), entretanto a mesma ainda está em estudo.

Tabela 1. Espécies, nome popular e distribuição das principais serpentes do gênero *Bothrops*.

Espécie	Nomes populares das serpentes	Estados de Ocorrência
<i>B. alternatus</i>	Urutu,boicoatira,boicotira,cruzeiro coatira,cotiara, Jararaca-rabo de porco e jararaca agosto	MG, SP, GO, MS, PR, SC, RS
<i>B. atrox</i>	Caissaca, combóia, cumbóia,jararaca, jararaca do norte, jararaca do rabo branco e jararaca grão de arroz	AM, PA, MA e RO
<i>B. braziliis</i>	Jararaca vermelha jararacuçu e surucucu vermelha(falsa)	AM, PA e MT
<i>B. castinaudi</i>	Jararaca cinza	AM, GO e MT
<i>B. cotiara</i>	Boicoatiara, boicotiara,coatiara, cotiara, jararaca- barriga-preta e jararaca-preta	SP, SC, PR, RS e RJ
<i>B. erythromelas</i>	Jararaca, jararaca-da-seca e jararacuçu	Região Nordeste
<i>B. fonsecai</i>	Cotiara e jararaca	SP, RJ e MG
<i>B. iglesi</i>	Jararaquinha	PI
<i>B. insularis</i>	Jararaca-ilhoa	Ilha da Queimada Grande- SP
<i>B. itapetiningae</i>	Cotiarinha, boipeva,furta-cor, jararaca-do-campo, e pequena cotiara	SP, MG GO, PR, MS e SC
<i>B. jararaca</i>	Jararaca, jaracá, jararaca-da-mata-virgem, jararaca-do-campo, dormideira e jararaca- preguiçosa	Da Bahia até o Rio Grande do Sul
<i>B. jararacuçu</i>	Jararacuçu, jararacuçu verdadeira, jararacuçu cabeça de sapo, patrona, jararacuçu-tapete, surucucu, urutu-dourado, urutu-preta e urutu- estrela	SP e MG
<i>B. leucurus</i>	Jararaca	BA- Salvador
<i>B. marajoensis</i>	Jararaca	AP, PA e Ilha do Marajó
<i>B. microphthalmus</i>	Jararaca	Amazônia
<i>B. moojeni</i>	Caiçaca	PI, PR, SP, MT, MS, MG, GO e MA
<i>B. neuwiedi</i>	Boca de sapo, bocuda, jararaca, jararaca-cruzeira, jararaca-pintada, jararaca do rabo branco, jararaquinha, rabo de osso e tira-peia	Regiões Centro-Oeste, Nordeste, Sudeste e Sul
<i>B. pirajai</i>	Jararacuçu	BA e MG
<i>B. pradoi</i>	Jararaca e preguiçosa	BA e ES

Fontes: Fonseca, 1949; Hoge; Belluomini, 1960;1962; Hoge; Romano-Hoge, 1978;1979; Amaral, 1978; Bücherl, 1979; Campbell; Lamar, 1989.

PROPRIEDADES DO VENENO BOTRÓPICO E SINAIS CLÍNICOS

O acidente botrópico é frequentemente caracterizado pela observação das marcas das presas da serpente no local da picada, edema precoce, sangramento local ou sistêmico e até necrose tecidual (CARDOSO et al.,2003).

O veneno botrópico contém inúmeras substâncias, e cerca de 90 a 95% do peso seco do veneno constituem de proteínas, componentes não proteicos inorgânicos e de enzimas. Como constituintes deste veneno encontram-se: metaloproteinasas (toxinas hemorrágicas – jararaginas), fosfolipase A2 (são as proteínas mais abundantes nos venenos botrópicos (SILVA et al.,2001; TOYAMA, 2004) possuindo efeitos cardiotoxícos, anticoagulante, inflamatório, antiplaquetário, hemolítico, miotóxico e neurotóxicos (RIVERO,2010), serinoproteases (enzimas tipo trombina - atuando na cascata de coagulação através da fibrinólise e agregação plaquetária (SERRANO; MAROUM,2005), desintegrinas (inibidores da agregação plaquetária induzida por colágeno) (JUNQUEIRA,2005) e peptídeos que atuam na bradicinina e sistema renina angiotensina aldosterona. Sendo assim, o veneno possui ação coagulante, proteolítica e vasculotóxica (JERICÓ et al.,2015).

De todos os tipos de ações principais do veneno botrópico, Azevedo et al. (2003) descreveram que a atividade proteolítica é de importância fundamental para a caracterização clínica do acidente, devido ao fato de ser o principal desencadeante dos sinais clínicos. As proteases presentes no veneno botrópico parecem agir sobre a vítima de duas formas distintas: (a) degradando as proteínas teciduais a vítima, de modo não específico; (b) clivando proteínas plasmáticas de maneira relativamente específica, produzindo compostos de potentes efeitos sobre a homeostasia do indivíduo (JERICÓ et al.,2015). Adicionalmente, a liberação de substâncias vasoativas como bradicinina e histamina pelo veneno botrópico quando atingem a circulação sistêmica, provocam lesões nos capilares e focos de hemorragias nos órgãos e pele. É devido justamente à essa ação, que os sinais clínicos como dor, edema, petéquias, equimoses e bolhas surgem, desencadeando um processo inflamatório agudo nesse local (PEREIRA, et al., 2006). O edema no local da picada é o principal marcador do acidente botrópico, ocorrendo precocemente em até 24 horas (CARDOSO et al.,2003).

A necrose tecidual é em decorrência de toda essa atividade proteolítica do veneno, resultando em isquemia (SANTOS et al., 2003) podendo evoluir em 24 a 48 horas após a picada (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001; FERREIRA; BARRAVIEIRA,2004) e segundo Cardoso et al., (2003) sua incidência é variável, podendo ocorrer na maioria dos casos a partir do segundo dia do acidente e pode estar relacionada ao uso de torniquete e à demora entre a picada e a soroterapia (CARDOSO et al.,2003).

Também podem surgir no local da picada abscessos, celulite e erisipela, isso deve-se à formação de condições propícias ao crescimento de microrganismos, no local da picada, principalmente pela microbiota bacteriana da cavidade oral das serpentes, que segundo Cardoso et al. (2003) apresenta principalmente bactérias anaeróbias e Gram-negativas, incluindo *Clostridium* spp, e cocos Gram-positivos. Conseqüentemente observa-se maior risco de abscesso quanto maior o tempo entre o acidente e a soroterapia. Além disso, os animais devido à reação inflamatória local, podem apresentar fraqueza, anorexia, taquicardia e taquipnéia (FERREIRA; BARRAVIEIRA,2004).

As ações coagulante e hemorrágica também contribuem para a evolução da atividade inflamatória. A ação coagulante, devido ao fato de formar trombos e a ação hemorrágica por provocar lesão do endotélio vascular, provocando o extravasamento de líquidos para o espaço intersticial (PEREIRA, et al.,2006).

O quadro hemorrágico inicia-se pela ação direta do veneno botrópico na parede dos vasos, provocando aumento da permeabilidade dos vasos, destruição da membrana basal, pelas metaloproteinases, provocando a ruptura do vaso e conseqüentemente o sangramento, caracterizando as hemorragias (JERICÓ et al.,2015). Essas frações hemorrágicas do veneno (as hemorraginas) atuam em proteínas da matriz extracelular (o colágeno tipo IV e a laminina) degradando-as (JERICÓ et al.,2015). Sendo assim, o acidente botrópico costuma ser caracterizado por pequenos sangramentos locais embora os sangramentos sistêmicos como hemoptise, epistaxe, hematêmese, também possam ocorrer, porém com menor frequência (CARDOSO et al.,2003).

A ação coagulante ocorre devido ao fato do veneno botrópico possuir a capacidade de ativar o fator X e a protrombina, que transforma o fibrinogênio em fibrina, assim é ativado a cascata de coagulação que provoca o consumo maior do fibrinogênio, e a formação da fibrina no interior do vaso, tornando esse sangue incoagulável; podendo provocar trombocitopenia nas primeiras horas após o acidente e ainda desenvolver coagulação intravascular disseminada (CID), além disso ainda ocorre a ação vasculotóxica, lesando o endotélio vascular, provocando graves hemorragias (AZEVEDO et al.,2003).

Uma complicação importante do acidente botrópico é o desencadeamento da insuficiência renal aguda (IRA), ocorrendo na medicina em 0,5 a 13,8% dos pacientes, dependendo da espécie do gênero *Bothrops* envolvida, sendo que, segundo Resende et al., (1989) e Lima et al., (2001), a espécie com maior prevalência de provocar a IRA é a *B. jararacussu*.

A IRA foi descrita por vários autores por apresentar causas multifatoriais e ainda não esclarecidas; Castro et al., (2003) por exemplo, descreveu que a IRA ocorre pela ação coagulante do veneno, através da CID, provocando o depósito de fibrina intraglomerular e ocasionando

isquemia, lesão renal aguda e consequente IRA. Amaral et al., (1986), descreveram a IRA pela própria ação tóxica do veneno nos rins, ocasionando lesão celular e indiretamente choque hipovolêmico. Segundo Jericó et al., (2015) a deposição de fibrina nos capilares glomerulares e a hemólise intravascular são importantes fatores predisponentes para o desenvolvimento da IRA, assim como a ação proteolítica do veneno causando danos no epitélio renal. Entretanto, a lesão renal aguda foi a alteração anatomo-patológica mais observada em animais com IRA secundária ao acidente botrópico observada por Amaral et al. (1978) e Burdmann et al. (1987).

O choque também pode ocorrer nos acidentes botrópicos, apresentando uma evolução rara, porém, pode-se instalar precocemente pois, a quantidade de veneno inoculada, a liberação de substâncias vasoativas, o sangramento sistêmico associado ao sequestro de líquidos são condições que favorecem o aparecimento do choque (FERREIRA; BARRAVIEIRA,2004).

Segundo Ferreira e Barravieira (2004), dentro do gênero botrópico, a composição do veneno pode variar em função de muitos fatores tais como a idade da serpente, o comprimento, sexo, distribuição geográfica e espécie envolvida, apresentando variações na ação dos venenos e nas propriedades farmacológicas (CARDOSO et al.,2003 e PEREIRA et al.,2006).

Em relação ao sexo, por exemplo, no estudo de Silva Júnior (2007), evidenciou-se que as fêmeas de *B. jararaca* além de serem maiores que os machos e devido a isso inocularem uma maior quantidade de veneno, possuem uma maior quantidade de fatores hemorrágicos em seu veneno comparado aos machos.

Em relação à idade, entre as serpentes jovens e adultas ocorre diferença quanto às ações coagulantes e proteolíticas, evidenciadas segundo o Ministério da Saúde (2001), o veneno do filhote, possui predominantemente no veneno ação coagulante, e do adulto, maior ação proteolítica e menor ação coagulante. Kouyoymdjian et al., (1989) ainda descreveu que a maior diferença clínica entre a picada de serpentes jovens e adultas ocorrem entre os pacientes picados por serpentes *Bothrops moojeni* e que acidentes provocados por serpentes adultas de *Bothrops moojeni* apresentam maior possibilidade de complicações locais, mesmo após a terapia com antiveneno, e que estudos recentes, já avaliam a possibilidade de terapia cirúrgica precoce.

Adicionalmente, Ferreira e Barravieira (2004) descreveram que animais gestantes, depois da picada de alguma serpente que provoque alterações na coagulação, podem apresentar abortos espontâneos após 24 horas, devido a hipotensão arterial fetal.

DIAGNÓSTICO DO ACIDENTE BOTRÓPICO

Segundo Bernarde (2014) no local da picada de serpentes do gênero botrópico é caracterizado pela observação das marcas das presas da serpente no local da picada, edema precoce, sangramento local ou sistêmico e até necrose tecidual, dependendo do tempo.

Em cães inoculados experimentalmente com veneno de *B. jararaca*, foi observado no perfil hematológico leucocitose com neutrofilia, linfopenia e monocitose. Porém, não foi evidenciada alteração do quadro eritrocitário (SANO-MARTINS et al.,1994). Segundo Takahira (1996), em seu experimento observou a diminuição significativa de contagem total de plaquetas, bem como das hemácias, linfócitos, eosinófilos, megacariócitos, redução da percentagem do hematócrito e da concentração de hemoglobina. Cardoso et al., (2003) descrevem que a anemia nos acidentes botrópicos pode ser discreta, devido à atividade hemolítica do veneno e seria explicada pelo atrito entre as hemácias e o coágulo de fibrina; a trombocitopenia ocorre apenas na fase inicial e a leucocitose com neutrofilia se torna evidente na maioria dos casos. Segundo Jericó et al., (2015) a trombocitopenia ocorre se houver hemorragias sistêmicas associadas a inativação de plaquetas; porém, sabe-se que a trombocitopenia associada ao aumento do tempo de coagulação podem aumentar o risco de hemorragias.

Na urinálise, Burdmann et al., (1987), relata que pode ser observado hematúria, proteinúria e raramente hemoglobínúria.

No perfil bioquímico sérico, o comportamento da creatinoquinase (CPK), desidrogenase láctica (DHL) e aspartato aminotransferase (AST) podem se apresentar elevadas em pacientes com processo inflamatório acentuado no local, ou em acidentes por serpentes com atividade miotóxica, como a *B. jararacussu*, por exemplo (CARDOSO et al.,2003) e na avaliação da função renal, observa-se aumento de creatinina e uréia nos casos de comprometimento renal.

A determinação sérica do veneno também pode ser realizada para detectar o veneno da serpente no sangue (venenemia) , sendo a técnica imunoenzimática – ELISA a mais utilizada; porém, apresenta limitações, pois partindo do princípio de que da quantidade de veneno inoculada, parte permanece no sangue, e parte se dispersa no espaço extravascular; alguns autores demonstraram que a concentração sérica do veneno, detectado pelo ELISA, revelam apenas 1,5% do total de veneno inoculado (CARDOSO et al.,2003).

O tempo de coagulação (TC) deve ser realizado sempre que houver suspeita de acidente botrópico, e segundo Cardoso et al., (2003), o TC prolongado, mesmo sem alterações no local da picada, indica envenenamento e necessidade de administração do soro antiofídico.

Segundo Rosenfeld et al. (1989), os valores para este método são:

- TC normal até 9 minutos;
- TC prolongado de 10 a 30 minutos;
- TC incoagulável acima de 30 minutos.

Além do tempo de coagulação, o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), tempo

de protrombina (TP), tempo de coagulação ativado (TCA) também se apresentam aumentados, assim como o aumento dos produtos de degradação da fibrina(PDF).

TRATAMENTO DO ACIDENTE BOTRÓPICO

O sucesso do tratamento depende da especificidade do soro, que segundo Rosenfeld et al. (1991), deve ser realizado o mais rápido possível, podendo ser utilizado o soro específico para o gênero *Bothrops* (soro antibotrópico) ou soro polivalente, desde que seja na dose que neutralize no mínimo de 100 mg do veneno botrópico.

O soro comercial antibotrópico-crotálico de 10 mL é padronizado de modo que 1 mL do soro neutralize 2 mg de veneno botrópico e 1 mg de veneno crotálico (JERICÓ et al.,2015), sendo assim, 1 ampola do soro neutraliza 20 mg do veneno botrópico e 10 mg de veneno crotálico. No caso do soro antibotrópico, de 10 mL, cada 1 mL neutraliza 5 mg do veneno botrópico, ou seja, neutralizando no total 50 mg do veneno. Essa administração deve ser obrigatoriamente intravenosa, diluída em solução de cloreto de sódio a 0,9% ou glicosado (CARDOSO et al.,2003; HERREIRA et al.,2009)

Segundo Bicudo (1994), o tamanho e o peso do animal não interferem para o cálculo da quantidade de soro a ser aplicada, pois, o volume a ser aplicado em um bovino é o mesmo a ser aplicado no cão.

Pode-se administrar metade da dose inicial, se o sangue apresentar-se incoagulável em até 12 horas do início do tratamento, pois a persistência de sangue incoagulável, após esse tempo, pode indicar que a dose de soro foi insuficiente e que há necessidade de soroterapia adicional (ROSENFELD et al.,1991).

Além da soroterapia antiofídica, outros tratamentos são muito importantes na terapia do paciente, tais como controle das alterações hidroeletrólíticas, controle da função renal, uso de antibióticos e analgésicos (JERICÓ et al.,2015).

Sendo a cavidade oral da serpente, um ambiente propício de proliferação bacteriana, também é necessário a realização de um esquema vacinal antitetânico no paciente mordido e antibioticoterapia profilática (MARQUES et al.,2003). Os antimicrobianos eficientes nos acidente ofídicos são aqueles com ação em bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e anaeróbias, como o amoxicilina e ácido clavulânico (CARDOSO et al.,2003).

Em caso de pacientes oligúricos, pode-se fazer o uso de manitol 20% (0,25 a 0,5 mg/kg) ou também o uso da furosemida na dose de 2 a 5 mg/kg (JERICÓ et al., 2015).

Durante a infusão do soro antiofídico ou duas horas depois da sua administração, podem ser observadas reações precoces ou em até 24 horas as reações tardias, que são classificadas como

reações anafiláticas, anafilactóides e pirogenicas (JERICÓ et al.,2015). Essas reações à soroterapia podem provocar urticária, prurido, tremores, dispneia, tosse e náuseas; e podem ser prevenidas com a administração de antagonistas aos receptores H₁ e H₂ como dextroclorfeniramina, prometazina, cimetidina, ranitidina e corticosteroides (JERICÓ et al.,2015).

PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DO VENENO BOTRÓPICO

Embora, os acidentes botrópicos participem da grande maioria dos acidentes ofídicos no Brasil, provocando uma série de complicações nas vítimas, devido às suas propriedades tóxicas, esse mesmo veneno representa uma rica fonte de propriedades farmacológicas, que contribuem cada vez mais para a terapêutica tanto na medicina quanto na veterinária (KOH et al.,2006). Essas características estão associadas a determinadas famílias proteicas que são divididas de acordo com as atividades enzimáticas desempenhadas, dentre elas as metaloproteinases, serinoproteases, desintegrinas, fosfolipases e lecitinas. (RIVERO,2010).

A hemorragia local e sistêmica trata-se das principais complicações do veneno botrópico, provocada pelas metaloproteinases (jararaginas) (GARCÍA SÁNCHEZ,2004) e devido ao fato dessas enzimas não sofrerem ação inibitória da heparina; estão sendo utilizadas em testes com amostras sanguíneas heparinizadas, sendo um desses testes, o Reptilase Time (RT), desenvolvido a partir do veneno de *B. jararaca*, substituindo a trombina em pacientes sobre terapia com heparina, muito utilizado para detecção de deficiências do fibrinogênio em amostras para diagnóstico de afecções do sistema de coagulação sanguínea (FUNK et al.,1971).

As serinoproteinases devido a sua ação tipo trombina também foram alvo de pesquisas para a formulação de fármacos agregantes plaquetários, um exemplo disso é o batroxobin ou batroxobina, uma serinoproteinase, de peso molecular de 36kDa, isolada do veneno de *B. atrox moojeni* (BELL 1997), que está sendo utilizado comercialmente na medicina como um fármaco agregante plaquetário no tratamento de trombose vascular, infarto do miocárdio, embolia pulmonar, acidente vascular cerebral isquêmico agudo, angina e surdez repentina (YOU et al., 2004; KRIZAJ et al.,2011; PENTAPHARMA, 2013).

Substâncias capazes de prevenir e tratar hemorragias também foram isoladas do veneno botrópico, como a haemocoagulase ,isolada a partir de *Bothrops atrox* , (ARMUGA et al.,2006; PENTAPHARMA,2013) contendo duas diferentes enzimas que atuam sobre a coagulação do sangue; produzindo monômeros que polimerizam-se em fibrina, esses monômeros produzidos promovem e aceleram os processos fisiológicos da homeostase, pois, a haemocoagulase encurta o tempo de hemorragia e coagulação, após a sua administração intravenosa, o efeito hemostático se torna aparente após 5 a 10 minutos e tem a duração de 24 horas (PENTAPHARM,2013).

Estudos sobre o comportamento das serpentes, revelaram-se muito úteis para a evolução da medicina; pesquisadores partiram do princípio de que a serpente necessitava imobilizar suas presas antes de ingeri-las (GUERREIRO,2009). Devido a isso, a serpente injetava seu veneno que possuía toxinas e provocavam uma hipotensão em suas presas. E através desses estudos que se levou a descoberta da Bk (bradicinina) e os primeiros BPPs (peptídeos potencializadores de bradicinina) (QUEIROZ,2010).

Esses estudos, não se limitaram apenas nas propriedades hipotensoras do veneno botrópico, como também permitiram identificar a enzima conversora de angiotensina (ECA), sendo um alvo de pesquisa para o desenvolvimento de fármacos com ação para controlar a hipertensão, essa descoberta ofereceu a John Vane, em 1982, o Prêmio Nobel (QUEIROZ,2010). Através disso, foi desenvolvido o medicamento Captopril® (fármaco anti-hipertensivo sintético utilizado no controle da hipertensão e da insuficiência cardíaca), o primeiro inibidor da ECA (QUEIROZ, 2010).

Frações dos venenos das serpentes, com atividades antimicrobianas, antivirais e antiparasitárias, também foram estudadas, revelando possuírem grande potencial para fabricação de novas gerações de fármacos (STILES et al.,1991; BUCKLAND; WILTON,2000).

Estudos com as fosfolipases do veneno botrópico mostraram-se como importantes agentes antimicrobianos na maioria das espécies desse gênero. A fosfolipase BnpTX-I isolada de *Bothrops pauloensis* apresentou atividade bactericida sobre *Eschericia coli* e *Staphylococcus aureus* (CAMBRAIA et al., 2003); no veneno de *B. jararacussu*, apresentou atividade antimicrobiana contra bactérias Gram-negativas *Xanthomonas axonopodis*. (BARBOSA et al., 2005).

As fosfolipases também revelaram-se como agentes de importante atividade fungicida; conforme estudos realizado por Murillo et al., (2007), que estudaram um peptídeo sintético PEM-2, derivado da miotoxina II (um homólogo de fosfolipase A2) presente no veneno de *B. asper*; que demonstrou ser um potente fungicida contra algumas espécies de *Candida*, principalmente a espécie de *Candida albicans*. Adicionalmente, um estudo de Gomes et al., (2005), demonstraram que a fração Pep5Bj, do veneno de *B. jararaca*, possui atividade de inibição do crescimento de vários fungos além da levedura *C.albicans*, como os fungo fitopatogênicos: *Fusarium oxysporum* e *Colletotrichum lindemuthianum*.

Esses estudos se intensificam cada vez mais e a maior contribuição para isso foi através do trabalho de Skarnes (1970) pela descoberta de uma enzima chamada de L-aminoácido oxidase (LAO), uma glicoproteína, de massa molecular de 120-150 kDa, isolada nos venenos ofídicos, sendo a principal responsável pela inibição do crescimento de vários microrganismos (CASTRO, 2011). O mecanismo de ação das LAOs ocorre da capacidade que a enzima tem de catalisar a

desaminação oxidativa de um substrato L-aminoácido para um α -cetoácido resultando na produção de amônia e peróxido de hidrogênio, acreditando que os mecanismos de destruição ou inibição dos microrganismos ocorra pelo aumento da produção de peróxido de hidrogênio (TICLI,2006). Dentre as ações das LAAOs muitos trabalhos descreveram: indução de apoptose (TORII et al.,1997; MASUDA et al.,1997; SUHR;KIM,1996), citotoxicidade (SOUZA et al., 1999; AHN et al., 1997), indução ou inibição da agregação plaquetária (LI et al.,1994), hemorragia (SAKURAI et al.,2003), hemólise (ABE et al., 1998), edema (TAN;CHOY,1994), efeitos bactericida (STILES et al.,1991) e leishmanicida (TEMPONE et al.,2001).

Revelando-se como importante agente antimicrobiano e antifúngico enzima LAO, foi isolada no veneno de *B. alternatus*, impedindo o crescimento de *Pseudomonas aeruginosa* (STABELI et al.,2006) e *B. marajoensis*, inibindo o crescimento de *P. aeruginosa*, *Candida albicans* e *S.aureus* (COSTA TORRES et al.,2010).

As propriedades da enzima LAO do veneno da cobra *Bothrops jararaca* foram estudadas também quanto a sua ação antiviral, principalmente no vírus da dengue tipo 3. Esses estudos demonstraram que as células infectadas com o vírus e tratadas com o veneno de *B. jararaca* apresentaram diminuição do título viral (CASTRO,2011).

Segundo Castilhos (2008) foi demonstrado que as proteínas LAO do veneno botrópico, especificamente de *B. marajoensis*, revelou atividade leishmanicida, agindo sobre as promastigotas de *Leishmania* spp, provocando a morte desse parasito e à diminuição da sua infectividade (CABRAL,2011). Adicionalmente Tempone et al., (2001) descreveu a abolição completa da atividade de *Leishmania* spp., sugerindo que a ação poderia ser atribuída à produção de peróxido de hidrogênio. Neste estudo, o estresse oxidativo induzido pelo peróxido de hidrogênio pode ter ativado proteínas de choque térmico contra *Leishmania* spp, induzindo a atividade proteolítica no interior da célula comprometendo a função mitocondrial. Ainda segundo o mesmo autor, o insucesso dos resultados obtidos com a incubação de L-AAO com as formas amastigotas, sugerem que essa forma do protozoário têm um sistema de proteção eficaz contra os radicais livres e o peróxido de hidrogênio, sendo assim, apenas as formas promastigotas foram susceptíveis à enzima purificada, além disso as promastigotas utilizadas apresentaram uma maior facilidade de manutenção da cultura em relação as amastigotas.

Rodrigues et al. (2008) ainda demonstrou sobre a LAO do veneno de *Bothrops pauloensis* importância no combate às células neoplásicas; segundo o autor, a LAO mostrou-se capaz de induzir a citotoxicidade em adenocarcinomas mamários, células derivadas da leucemia aguda de células T e linhagens celulares do tumor ascítico de Erlich, devido à indução da apoptose de células tumorais.

CONCLUSÃO

Conclui-se que dos acidentes ofídicos em nosso país, o botrópico apresenta maior prevalência, principalmente pelo fato de possuímos as características necessárias para o habitat dessas serpentes. A manifestação clínica do acidente botrópico caracteriza-se pela marca das presas no local da picada, sangramento local e edema precoce, possuindo o veneno ação coagulante, proteolítica e vasculotóxica. O diagnóstico deve levar em consideração o histórico do animal, exame físico e exames laboratoriais, tais como hemograma, perfil bioquímico sérico, urinálise e tempo de coagulação. O tratamento baseia-se na soroterapia imediata, e no monitoramento da função renal, quanto a possibilidade do desenvolvimento de IRA. O prognóstico está relacionado com a localização da picada, da resposta individual do animal acidentado, o volume de veneno inoculado e principalmente com o tempo decorrido entre a picada até o tratamento; sendo que em casos de IRA o prognóstico se torna reservado.

REFERÊNCIAS

- ABE, Y. *et al.*, Characterization of a apoptosis-inducing factor in Habu snake venom as a glycyrrhizin (GL)-binding protein potently inhibited by GL in vitro. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v.21, p.924-927, 1998.
- AHN, M.Y. *et al.*, Characterization and cytotoxicity of L-amino acid oxidase from the venom of king cobra (*Ophiophagus hannah*). **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v.29, p.911-919, 1997.
- ALVES, A. L. *et al.* **Cartilha de ofidismo** . Brasília: Ministério da Saúde, 32p, 1989.
- AMARAL, A. **Serpentes do Brasil. Iconografia colorida**. 2.ed. Melhoramento: São Paulo, 246p, 1978.
- 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, p. 220-227, 1986.
- ARMUGAM, A, J.; KOH, D. C. I. Snake Venom components and their applications in biomedicine. **Cellular and Molecular Life Sciences**, p. 63:3030-3041, 2006.
- AZEVEDO-MARQUES, M.M. *et al.*, Acidente crotálico In: CARDOSO, J.L.C. *et al.* **Animais peçonhentos no Brasil. Biologia, clínica e terapêutica dos acidentes**. Sarvier. 2.ed. São Paulo, 2009.
- BARBOSA, P. S. *et al.*, Renal and antibacterial effects induced by myotoxin I and II isolated from *Bothrops jararacussu* venom, **Toxicon**, 46 (4): 376-386, 2005.
- BARRAVIEIRA, B. Acidentes por serpentes do gênero *Crotalus*. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, 64:14-20, 1990.

- BARRAVIEIRA, B ; FERREIRA JR, R.S.: Management of venomous snakebites indogs and cats in Brazil. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical**, v. 10, n. 2,p. 112 – 132, 2004.
- BELL, W.R. Jr. **De-dibrigenating enzymes** . Drugs. 54:18-31, 1997.
- BICUDO, P. L. Acidentes ofídicos em Medicina Veterinária. In: BARRAVIERA, B. Venenos animais: uma visão integrada. Rio Janeiro: **Revista Científica**, cap 29, p. 375-387, 1994.
- BUCKLAND, A. G. & WILTON, D. C. The antibacterial properties of secreted phospholipases A2. **Biochimica et Biophysica Acta**, 1488:71-82, 2000.
- BURDMANN E.A. et al. Insuficiência renal aguda por acidente ofídico. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 56p. 1987
- CABRAL, M.A.F. **Estudo dos Potenciais Terapêuticos do Veneno da Serpente *Bothrops Jararaca***. 2011. Monografia- Universidade de Brasília e Universidade Estadual de Goiás, 2011.
- CAMBRAIA, S. R. *et al.*, Atividade Bactericida Neurotóxica de duas fosfolipases A2 miotóxicas isoladas do veneno de *Bothrops neuwiedi pauloensis*. **BioVenom**, 2003.
- CARDOSO, J.L.C.*et al.*, **Animais Peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes**. Ed Savier, São Paulo, SP, 468 p. 2003.
- CASTILHOS, P. **Efeitos da peçonha de *B.moojeni* sobre formas promastigotas de *Leishmania spp.*** 2008. 30f. Dissertação (Mestrado em Imunologia e Parasitologia Aplicada) – Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal de Uberlândia, UFMG, Uberlândia, 2008.
- CASTRO,F.O.F. **Avaliação da atividade não citotóxica do veneno da cobra *Bothrops pauloensis* em células mononucleares do sangue periférico humano**.2011. Dissertação de Mestrado – Pontifícia Universidade Católica de Goiás, 2011.
- COSTA TORRES, A. F., *et al.*, Antibacterial and antiparasitic effects of *Bothrops marajoensis* venom and its fractions: Phospholipase A2 and L-amino acid oxidase. **Toxicon**. 55(4): 795-804, 2010.
- DOURADO, H. V. *et al.*, Ofidismo no Amazonas. **Revista Brasileira de Medicina Tropical**, v. 21, p. 119, 1988.
- FONTEQUE, J.H; FILHO,I.R.B; SAKATE.M. Acidentes botrópicos de interesse em animais domésticos. **Revista de Educação Continuada - CRMVSP**. V 4, f. 3, p. 102-111, 2001.
- FUNK, C. *et al.*,. Reptilase – R a new reagent in blood coagulation. **British Journal of Haematology**. 21:43-52, 1971.
- GARCÍA SÁNCHEZ,L.T. **Subclonagem e expressão do domínio catalítico da Jararagina: Estudo do efeito das modificações pós-traducionais na atividade hemorrágica**. 2004. 36f. Dissertação (Mestrado em Genética e Evolução) – Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal de São Carlos, USP, SP, 2004.

GOMES, V. M. *et al.*, Purification and characterization of a novel peptide with antifungal activity from *Bothrops jararaca* venom. **Toxicon**. 45(7): 817-827, 2005

GUERREIRO, J. R. **Análise Proteômica de *Bothrops atrox* durante seu desenvolvimento ontogenético**. 2009. 22f. Dissertação (Doutorado em Ciências Bioquímica) – Instituto de Química da Universidade de São Paulo, USP, São Paulo, 2009.

HERREIRA, M.S. Acidente com serpente do gênero *Bothrops* em cão – Relato de caso. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária** . Ano VII – n. 12 , 2009.

JERICÓ *et al.* Acidentes por animais peçonhentos venenosos. **Toxicologia Veterinária**. p.664-667, 2015.

JUNQUEIRA, M. R. **Aplicação de técnicas proteômicas na caracterização do veneno da serpente *Bothrops insularis* (Viperidae)**. 2005. Tese de Mestrado-Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. 63 p. 2005

KOH, D. C. I. *et al.*, Snake venom Components and their applications in biomedicine. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 63, p. 3030-3041, 2006.

KOUYOUMDJIAN, J.A. Acidentes ofídicos causados por *Bothrops moojeni*: correlação do quadro clínico com o tamanho da serpente. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, 31(2). p. 84-90. 1989.

KRIZAJ, I ; LEONARDI, A.; SAJEVIC, T. Haemostatically active proteins in snake venoms. **Toxicon**. v.57, p.627–645, 2011.

LI, Z.Y. *et al.* Purification and characterization of L-amino acid oxidase from King cobra (*Ophiophagus hannah*) venom and its effects on human platelet aggregation. **Toxicon**, v.32, p.1349-1358, 1994.

LIMA, A. Ilha de São Paulo tem nova espécie de cobra. **Folha de São Paulo**, São Paulo, p. A19. 2001.

MARQUES, A.R. & SAZIMA, I. **História Natural das serpentes**. In: CARDOSO, J.L.C. et al. Animais peçonhentos do Brasil. Biologia, clínica e terapêutica dos acidentes. São Paulo: Sarvier. 62-71. 2003.

MASUDA, S. *et al.* Purification of a vascular apoptosis-inducing factor from hemorrhagic snake venom. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v.235, p.59-63, 1997.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS) /FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE (FUNASA). **Manual de Diagnóstico e Tratamento de Acidentes por Animais Peçonhentos**. Brasília: MS/FUNASA, 2001.

MURILLO, L. A. *et al.*, Fungicidal activity of a phospholipase A2 derived synthetic peptide variant against *Candida albicans*. **Revista Espanhola de Quimioterapia**. 20(3): 330-333, 2007.

PENTAPHARM. **Haemocoagulase®**. Disponível em: < <http://www.pentapharm.com/content.cfm?nav=21&content=40> > Acesso em: 01 set. 2015.

PEREIRA, M.T. **Acidente botrópico em cães**. 2006. Especialização em Clínica Médica e Cirúrgica em Pequenos Animais – Universidade Castelo Branco. Campo Grande, MS, 2006. 46 p.

PYRON, R. A.; BURBRINK, F.; WIENS, J. A Phylogeny and revised classification of squamata, including 4161 species of lizards and snakes. **BMC EVOLUTIONARY BIOLOGY**, V. 13, N. 93, P. 15-53, 2013.

QUEIROZ, S.J, **Identificação da atividade antimicrobiana no veneno da serpente *Bothrops moojeni* em bactérias gram negativas**. Dissertação de Mestrado- Pontifícia Universidade Católica de Goiás, 2010.

Resende, C. C. *et al.* Análise epidemiológica dos acidentes ofídicos. **Ministério da Saúde**. Secretaria Nacional de Ações Básicas de Saúde. Brasília. 1989

RIBEIRO, L.A *et al.*, Epidemiologia e quadro clínico dos acidentes por serpentes *Bothrops jararaca* adultas e filhotes. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**. 32(6) , p.436-441, 1990.

RIVERO, J.V.R, **Avaliação da atividade não citotóxica do veneno de *Bothrops jararacussu* em células mononucleares do sangue periférico**. Dissertação de Mestrado - Pontifícia Universidade Católica de Goiás, 2010.

RODRIGUES, S. R. *et al.*, Structural and functional properties of Bp-LAAO, a new L-amino acid oxidase isolated from *Bothrops pauloensis* snake venom. **Biochemie**. 91:490-501, 2008.

ROSENFELD, G. Acidentes por animais peçonhentos: serpentes, aranhas, escorpiões. In: VERONESI, **Doenças infecciosas e parasitárias**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. p. 951-962

SAKURAI, Y. *et al.* Anticoagulant activity of M-LAO, L-Amino acid oxidase purified from *Agkistrodon halys blomhoffii*, through selective inhibition of factor IX. **Biochimica et Biophysica Acta**, v.1649, p.51-57, 2003.

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

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

SAZIMA, I. Um estudo de biologia comportamental da jararaca *Bothrops jararaca* com uso de marcas naturais. **Memórias do Instituto Butantan**. 50(3), p.83-99, 1988.

SERRANO, S. M. *et al.*, Snake venom serine proteinase: sequence homology vs substrate specificity, a paradox to be solved. **Toxicon**. p.45(8):1115-32. 2005.

SGARBI, L. P. S. *et al.* Human envenomations due to snakebites in Marília, State of São Paulo, Brazil. A retrospective epidemiological study. **Journal Venomous Animals**. **Toxins**, v. I, n. 2, p. 70-78, 1995.

SILVA, L.M. *et al.* Isolation and comparison of myotoxins isolated from venoms of different species of *Bothrops* snakes. **Toxicon** . p.29(6):713-23. 2001.

SOUZA, D.H. *et al.* Isolation and structural characterization of a cytotoxic L-amino acid oxidase from *Agkistrodon contortrix laticinctus* snake venom: preliminary crystallographic data. **Archives of Biochemistry and Biophysics**. v.368, p.285-290, 1999.

STÁBELI, G. R. *et al.*, *Bothrops moojeni* myotoxin-II, a Lys49-phospholipase A2 homologue: An example of functional versatility of snake venom proteins. **Comparative Biochemistry and Physiology**. 142: 371-381, 2006.

STILES, B. G. *et al.*, Effects of different snakes venoms: purification and characterization of antibacterial proteins from *Pseudechis australis* (Australian King Brown or Mulgen snake) venom. **Toxicon**. 29:1129-1141, 1991.

SUHR, S.M. *et al.* . Comparison of the apoptotic pathways induced by L-amino acid oxidase and hydrogen peroxide. **The Journal of Biochemistry**. v.125, p.305-309, 1999.

TAKAHIRA, R. **Alterações hemáticas, hematológicas e bioquímicas de cães no envenenamento experimental por *Bothrops jararaca* (wiedi, 1824) e *Bothrops newiedii* Wangler, 1824**. 1996. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu-SP, 1996.

TAN, N.H. *et al.* The edema inducing activity of *Ophiophagus hannah* (king cobra) venom L-amino acid oxidase. **Toxicon**, v.32, p.539-544, 1994.

TEMPONE, A. G. *et al.*, *Bothrops moojeni* venom kills *Leishmania spp.* With hydrogen peroxide generated by its L-amino acid oxidase. **Biochemical and Biophysical Research Communications**. 280 (3) : 620-624, 2001.

TICLI, F.K. **Caracterização funcional e estrutural de uma L-aminoácido oxidase do veneno de *Bothrops jararacussu* e avaliação da sua ação antitumoral, antiparasitária e bactericida**. 2006. Tese de Doutorado. Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP, 94p.2006

TORII, S. *et al.* Apoxin I, a novel apoptosis-inducing factor with L-amino acid oxidase activity purified from Western diamondback rattlesnake venom. **Journal of Biological Chemistry**. v.272, p.9539-9542, 1997.

TOYAMA, D.O. **Estudo das frações protéicas derivadas do veneno de serpentes “crotálicas” e “bothrópicas” com atividade anti-bacteriana. Isolamento, purificação e caracterização bioquímica e biológica**. Tese de Doutorado- Universidade Estadual de Campinas/ São Paulo. 202p. 2004.

YOU, W. K. *et al.* Functional characterization of recombinant batroxobin, a snake venom thrombin-like enzyme, expressed from *Pichia pastoris*. **FEBS Letters**, v.571, p.67-73, 2004.