

Fernanda Figueiredo Garcia

**DIAGNÓSTICO CLÍNICO-LABORATORIAL E TERAPÊUTICA DOS
ACIDENTES ENVOLVENDO *BUFO SPP.*, *LOXOSCELES SPP.* E *TITYUS SPP.*:
REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial do Curso de Especialização em Residência em Medicina Veterinária.

Área de concentração: Patologia Clínica

Orientador: Prof^a. Dr^a. Fabiola de Oliveira Paes Leme

Belo Horizonte
Escola de Veterinária – UFMG
2012

Garcia, Fernanda Figueiredo.- 1986 -

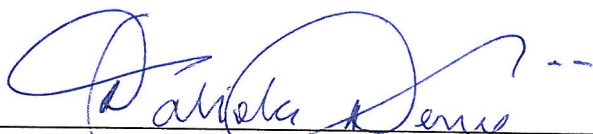
G216d Diagnósticos Clínico – Laboratorial e terapêutica dos acidentes envolvendo BUFO SPP, LOXOSCELES SPP. E TITYUS SPP: Revisão de literatura. / Fernanda Figueiredo Garcia. - 2012. 30p.

Orientadora: Fabiola de Oliveira Paes Leme
Monografia apresentada à UFMG, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista – Residência em Medicina Veterinária.
Inclui bibliografia

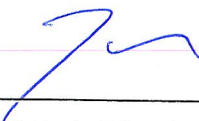
1. Escorpião – Veneno – Teses. 2. Envenenamento - Teses. 3. Animais experimentação – Teses. 4. Aranha – Veneno – Teses. I. Leme, Fabiola de Oliveira Paes. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Veterinária. III. Título

CDD – 636.089

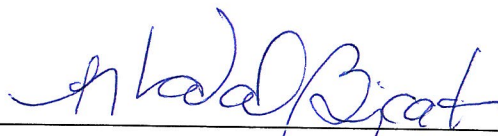
Monografia defendida e aprovada em 28 de fevereiro de 2012, pela Comissão Examinadora constituída por:



Prof.^a Fabiola de Oliveira Paes Leme



Prof. Paulo Ricardo de Oliveira Paes



Prof.^a Adriane Pimenta da Costa-Val Bicalho

“Cada um que passa em nossa vida, passa sozinho, pois cada pessoa é única e nenhuma substitui a outra. Aqueles que passam por nós, passam sozinhos, mas não vão sós nem nos deixam sós. Deixam um pouco de si, levam um pouco de nós. Há os que levam muito, há os que não levam nada. Essa é a maior responsabilidade de nossa vida. E é a prova de que duas almas não se encontram nunca ao acaso”

Antoine de Saint – Exupéry

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, que mesmo a distância, me incentivam, me dão carinho, força e estímulo para seguir sempre em frente. Amo vocês!

Aos meus amigos, que durante esses dois anos, foram a minha família em Belo Horizonte e estiveram sempre ao meu lado me proporcionando muita felicidade. Amo vocês!

Aos professores Fabiola de Oliveira Paes Leme e Paulo Ricardo de Oliveira Paes, minha eterna gratidão por terem me proporcionado ensinamentos sempre com muita vontade, disposição, compreensão e paciência. Obrigada pelas broncas merecidas, pelas risadas, pela companhia, amizade, convivência e, principalmente, por terem feito de mim uma profissional e pessoa melhor.

À banca examinadora composta pelos professores Fabiola de Oliveira Paes Leme, Paulo Ricardo de Oliveira Paes e Adriane Pimenta da Costa Val Bicalho pela avaliação, correções, paciência e aceite do convite.

AGRADECIMENTOS

À toda minha família, que sempre me deram carinho e apoio nos momentos que eu mais precisei e ajudaram o quanto puderam para o meu crescimento profissional. Mãe e pai, obrigada pelo amor e pela paciência dos telefonemas de madrugada, pelos conselhos, pelos consolos, por suportarem a distância de uma forma sempre positiva, por serem meus melhores amigos e cúmplices.

Agradeço a amizade e convivência dos professores Fabiola de Oliveira Paes Leme, Paulo Ricardo de Oliveira Paes, Antonio Último de Carvalho, Júlio Cambraia Veado, Elias Jorge Facury Filho, Adriane Pimenta da Costa Val Bicalho, Rubens Antonio Carneiro, Maristela Silveira Palhares e Marília Martins Melo.

O que falar da equipe de Patologia Clínica? Minha segunda família! Dois anos compartilhando risadas, alegrias, amizade, companheirismo, cumplicidade, aprendizado, confidências, puxões de orelha e paciência. Obrigada por tudo!

Agradeço todos os funcionários do Hospital Veterinário, principalmente Ailton (nunca vou esquecer-me das conversas engraçadas e dos chocolates dados antes do plantão!), auxiliares de enfermagem, estagiários, Cristina (pelos desabafos compartilhados, risadas e cafezinho), Herlane sempre sorridente, Jonathan sempre tranquilo, Elizete sempre prestativa, Joaquim, veterinários (Luiz, Antônio, Gleidice, Júnia, Eliana e Paula) e Ronaldo (sempre paciente comigo).

Agradeço a todos os residentes e amigos que passaram pela minha vida durante esses dois anos, podem ter certeza que levarei um pedacinho de cada um dentro de mim para sempre.

SUMÁRIO

RESUMO	8
1. INTRODUÇÃO	9
2. REVISÃO DE LITERATURA	10
2.1 ACIDENTE ESCORPIÔNICO	10
2.1.1 Espécies envolvidas	10
2.1.2 Toxinas escorpiônicas	11
2.1.3 Sinais clínicos no escorpionismo	12
2.1.4 Diagnóstico do escorpionismo	13
2.1.5 Tratamento do escorpionismo	15
2.1.6 Uso terapêutico das toxinas escorpiônicas	15
2.2 SAPO	16
2.2.1 Espécies de sapos envolvidos em acidentes	16
2.2.2 Bufotoxinas	17
2.2.3 Sinais clínicos dos envenenamentos por sapos	18
2.2.4 Diagnóstico de acidentes envolvendo sapos	19
2.2.5 Tratamento nos acidentes com sapos	20
2.2.6 Uso terapêutico do veneno de sapo	21
2.3 ARANHAS-MARROM (LOXOSCELISMO)	22
2.3.1 Espécie envolvida no loxoscelismo	22
2.3.2 Toxinas encontradas em aranhas-marrom	22
2.3.3 Sinais clínicos no loxoscelismo	23
2.3.4 Diagnóstico de loxoscelismo	24
2.3.5 Tratamento em casos de loxoscelismo	24
2.3.6 Uso terapêutico do veneno de aranhas	24
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS	25
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26

RESUMO

Acidentes com animais peçonhentos representam emergência clínica e com risco de vida para o animal. O tratamento deve ser imediatamente iniciado juntamente com a terapia adequada para cada espécie peçonhenta e venenosa, sejam sapos, aranhas ou escorpiões. A abordagem deve ser iniciada com fluidoterapia, tratamento dos sintomas, monitorização dos parâmetros cardiovasculares e respiratórios, e, quando necessário, analgesia ou anestesia. Existem uma série de equívocos sobre o tratamento do envenenamento e novas terapias, com elevada especificidade e potência estão sendo desenvolvidas, não só para neutralizar a ação das toxinas, mas também, como composto inicial para a síntese de novas drogas, de aplicação industrial ou diretamente para uso terapêutico. As toxinas de animais peçonhentos são uma ferramenta valiosa como modelo farmacológico por possuírem uma estável estrutura molecular, por agirem em receptores de membrana específicos, e também, por serem dificilmente degradados por enzimas endógenas do organismo humano e animal. Esta revisão de literatura tem como objetivo abordar os principais aspectos relacionados ao diagnóstico clínico-laboratorial, o tratamento em casos de acidentes envolvendo animais peçonhentos e o uso dessas toxinas para fins terapêuticos.

Palavras-chave: animais peçonhentos, diagnóstico clínico-laboratorial, intoxicação, cão, terapêutica, escorpiões, sapos, aranhas.

ABSTRACT

Accidents involving venomous animals are a life-threatening clinical emergence. The treatment should be readily provided accordingly to each poisonous species (toads, spiders and scorpions) involved. Should consist in fluid therapy promptly, treatment of symptoms, checking of cardiovascular and respiratory parameters and whenever necessary, analgesia and anesthesia must be provided. There are many misunderstandings about the treatment of poisoning and new therapeutic approaches have been developed not only to neutralize toxins's effects (with high specificity and potency) but also as initial compounds for development of new drugs for industrial and therapeutic use. Toxins of these animals are valuable tools as pharmacological models for having a stable molecular structure that interacts with specific membrane receptors and for being unlikely degraded by endogenous human and animal enzymes. This review has the objective to approach the main aspects related to clinical and laboratorial diagnosis, treatment of accidents involving venomous animals and the applicability of these toxins for therapeutic purposes.

Keywords: *Poisonous animals, diagnosis, poisoning, dogs, therapeutics, scorpions, toads, spiders.*

1. INTRODUÇÃO

Até a década de 1980, os dados disponíveis sobre acidentes envolvendo animais peçonhentos eram realizados através de relatos isolados. A partir de 1986, o Programa Nacional de Ofidismo do Ministério da Saúde estabeleceu uma política de controle e em 1988, os acidentes provocados por escorpiões, aranhas e outros animais peçonhentos de interesse médico-sanitário passaram a ser de notificação obrigatória, fazendo parte do Programa de Controle dos Acidentes por Animais Peçonhentos (CARDOSO; WEN, 1997).

A partir de 1988, passou-se a notificar os acidentes no Brasil. Assim, têm aumentado significativamente o número de casos notificados. Apesar da importância para a saúde pública, são poucos os relatos e pesquisas na literatura científica na Medicina Veterinária. Dos animais domésticos, o cão poderia ser mais comumente vítima dos animais peçonhentos, por coabitar com o homem (RIBEIRO, 2008).

Os venenos de animais peçonhentos são constituídos por complexa variedade de toxinas de origem, principalmente proteica, com ação enzimática ou não, sendo considerados peçonhentos somente aqueles animais capazes de produzir e inocular substâncias tóxicas em suas presas (BORGES; BRANDEBURGO; SOARES et al., 1998). Os sapos não inoculam suas toxinas, portanto não são considerados animais peçonhentos, e sim venenosos, apresentam glândulas na pele que produzem e armazenam o veneno (CAMPLESI; SAKATE; SIMÃO et al., 2010).

Como a maioria dos animais peçonhentos dependem fortemente de seu veneno para predação, a relação presa-predador aplica-se em uma constante seleção evolutiva sobre a eficácia da toxina. Como resultado, as toxinas têm uma elevada especificidade e potência para o seu alvo molecular devido a milhões de anos de evolução bem sucedida. Estas características, que são difíceis de se replicar na forma de pequenas moléculas, fizeram das toxinas animais uma ferramenta valiosa como modelo farmacológico (KING, 2011).

Durante o período da Renascença, Paracelsus (1493-1541) considerado “pai da toxicologia” afirmou que não existe nada que não seja veneno, o que diferencia o medicamento do veneno é a dose. Nos últimos 100 anos, a toxicologia se desenvolveu muito rapidamente, mas seu maior crescimento se deu após a Segunda Guerra Mundial, pois houve um aumento na produção de moléculas orgânicas como drogas, pesticidas e substâncias químicas de uso industrial (HANSEN, 2006).

Picadas de serpentes, aranhas e outras espécies peçonhentas representam de 1% a 1,3% da procura por atendimento médico e aproximadamente a mesma proporção de mortes em animais de estimação. O veterinário deve saber quais os animais peçonhentos que habitam a região e as possibilidades de tratamentos para o envenenamento. Uma série de equívocos existem sobre o tratamento do envenenamento e novas terapias estão sendo desenvolvidas. A administração do antiveneno e a terapia de suporte são os pilares do

tratamento para a maioria dos acidentes por animais peçonhentos, e isto requer a identificação exata da toxina (BURNS, 2005).

Esta revisão de literatura tem como objetivo abordar os principais aspectos relacionados ao diagnóstico clínico-laboratorial, o tratamento em casos de acidentes envolvendo animais peçonhentos e o uso dessas toxinas para fins terapêuticos.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ACIDENTE ESCORPIÔNICO

2.1.1 Espécies envolvidas

Os escorpiões possuem cerca de 1500 espécies descritas. Seu corpo apresenta-se dividido em cefalotórax, com 4 pares de patas e abdome, em cuja extremidade há um aparelho inoculador formado por um “ferrão” (telson), utilizado tanto para imobilização da presa, como para sua defesa. Habitam regiões quentes e temperadas, dando preferência aos ambientes com baixa umidade relativa. Têm hábitos noturnos, escondendo-se durante o dia sob pedras e troncos ou enterrando-se na areia ou solo. Em áreas urbanas, vivem próximos de habitações, onde o lixo doméstico e o entulho propiciam condições para seu desenvolvimento ou são encontrados dentro das casas, sob tábuas ou chão de assoalho, ou junto a rodapés (CARDOSO; WEN, 1997).

Escorpiões são artrópodes (*Arthropodae*) quelicerados (*Chelicerata*), incluídos na classe dos aracnídeos (*Arachnida*). São animais muito antigos, sendo a sua origem estimada em cerca de 400 milhões de anos. De origem aquática, foram considerados por muitos anos os organismos pioneiros na conquista do ambiente terrestre durante o período Siluriano, embora estudos paleontológicos recentes tenham demonstrado que as formas terrestres de escorpiões surgiram no período Carbonífero (RIBEIRO, 2008).

Apesar de existirem muitas espécies de escorpiões, apenas 25 são capazes de provocar acidentes com consequências clínicas importantes. Mesmo apresentando distribuição mundial, acidentes graves com esses artrópodes são descritos apenas em regiões tropicais e subtropicais como o sul dos EUA, México, América central, principalmente nas ilhas do Caribe, nordeste da América do Sul, África, Madagascar e Arábia (MELO; JUNIOR; JUNIOR ET AL., 2004A).

O escorpião da espécie *Tityus serrulatus* é o mais prevalente e está envolvido em cerca de 95% dos acidentes em humanos (RIBEIRO; MELO; PINTO et al., 2009). Podem alcançar sete centímetros de comprimento, são pouco agressivos e utilizam o ferrão apenas para defesa. O maior período de atividade é no verão, principalmente em épocas chuvosas. São ovovivíparos, sendo que o *T. serrulatus* não necessita de parceiro sexual para reprodução, já que esta ocorre por partenogênese, ou seja, não necessita de

fecundação. Vivem de três a cinco anos e de suas ninhadas anuais nascem de seis a noventa filhotes. O *T. serrulatus* é popularmente conhecido como escorpião amarelo, possui o dorso de coloração escura e no quarto segmento da cauda possui duas fileiras de serrilhas, o que caracteriza a espécie (MELO; JUNIOR; JUNIOR et al., 2004a; MENDES, 2007).

Os acidentes com escorpiões apresentam prevalência importante na região metropolitana de Belo Horizonte. Quase cem por cento dos casos atendidos com diagnóstico clínico e biológico, é o *Tityus serrulatus*, escorpião cujo veneno possui a maior potência para o ser humano entre todas as espécies relatadas no Brasil (CAMPOLINA, 2006).

Dados do Ministério da Saúde indicam que ocorrem cerca de 8000 acidentes por ano no Brasil, com um coeficiente de incidência de três casos para cada 100.000 habitantes. Em Minas Gerais (BRASIL, 2009) e São Paulo são diagnosticados 50% dos acidentes escorpiônicos em pessoas, do total de 8000 casos anuais. A letalidade é de aproximadamente 0,6%. Tem-se registrado aumento de notificações provenientes da Bahia, Rio Grande do Norte, Alagoas e Ceará. Todavia, não se sabe qual o número de animais domésticos, especialmente o cão, picados por escorpiões. Estima-se que seja elevado, pois o cão doméstico divide com o homem o mesmo ambiente (RIBEIRO; MELO; PINTO et al., 2009).

2.1.2 Toxinas escorpiônicas

O veneno de escorpiões é caracterizado pela variedade e complexidade de toxinas, e apenas nos da família *Buthidae* há espécies que produzem neurotoxinas. O número total de diferentes toxinas produzidas por escorpiões é estimado em 100.000, das quais, apenas 1% é conhecido. A composição química individual do veneno de cada espécie, no entanto, não é tão complexa quanto à de venenos de serpentes RIBEIRO; MELO; PINTO et al., 2009).

Composta basicamente por proteínas de baixo peso molecular, a toxina escorpiônica apresenta cadeias curtas de aminoácidos, mucopolissacarídeos, pequenas quantidades de hialuronidases e neurotoxinas, sem atividade hemolítica, proteolítica, colinesterásica, fosfolipásica ou fibrinogenolítica (MELO; JUNIOR; JUNIOR; et al., 2004a).

A neurotoxina escorpiônica age nos canais iônicos, levando à despolarização das terminações nervosas pós-ganglionares em praticamente todo o organismo. Mantém uma abertura prolongada provocando disparos repetidos dos neurônios simpáticos e parassimpáticos, provocando sintomas devido às hiperexcitações autossômica e neuromuscular. Ocorre liberação maciça de epinefrina, norepinefrina, acetilcolina, que são responsáveis pelas principais manifestações clínicas do acidente escorpiônico (CAMPOLINA, 2006).

O mecanismo de ação do veneno escorpiônico envolve a ligação de toxina em canais de sódio pós-ganglionares, com função estimuladora sendo descritas toxinas voltagem-dependente ou não; como a função é estimuladora, o sódio entra na célula. Outras proteínas ligam-se a canais de potássio pós-ganglionares, mas com função bloqueadora, ou seja, não permitem o retorno do potássio para a célula, que se acumula no meio extracelular. O resultado é a despolarização da membrana, potencial de ação e liberação de catecolaminas e acetilcolina pelas terminações neuronais nas sinapses. Portanto, dependendo do neurotransmissor liberado e da fibra nervosa, os efeitos podem ser adrenérgicos ou colinérgicos, dependendo da predominância dos efeitos (CUPO; AZEVEDO-MARQUES; HERING, 2003). Entre os efeitos mais graves, destacam-se as alterações cardiovasculares, com miocardite e insuficiência cardíaca congestiva, edema pulmonar e hipertensão arterial (RIBEIRO; MELO; PINTO et al., 2009). A ação direta da toxina sobre os cardiomiócitos leva a um quadro reversível denominado “cardiomiopatia escorpiônica” (CORDEIRO, 2003).

As frações alpha e beta-tityustoxina da peçonha de *T. serrulatus* apresentam ação neurotóxica periférica. O comprometimento do sistema nervoso central no envenenamento escorpiônico pode ser evidenciado pelas anormalidades neurológicas observadas em animais e em acidentes humanos, tais como convulsão, coma, hipertermia, tremores, agitação e irritabilidade. Não se conhece o mecanismo exato, podendo ser atribuído à presença de grande quantidade de catecolaminas circulantes (CARDOSO; WEN, 1997).

2.1.3 Sinais clínicos no escorpionismo

Para efeito de classificação quanto à gravidade, podemos dividir as manifestações clínicas do escorpionismo em locais e sistêmicas, que vão defini-lo como discreto, moderado ou grave. A dor local que ocorre em praticamente todos os pacientes, é de intensidade variável, até insuportável, sendo o motivo maior da busca rápida de atendimento médico. Frequentemente há parestesias. O ponto de inoculação do veneno pode não ser visível, entretanto podem ser encontrados halo eritematoso e edema discreto. Nos envenenamentos mais graves, a dor é mascarada pelas manifestações sistêmicas, surgindo após melhora das condições gerais do paciente (CUPO; AZEVEDO-MARQUES; HERING, 2003).

No sistema cardiovascular nota-se o aumento da pressão arterial devido à liberação de catecolaminas das adrenais e das terminações nervosas pós-ganglionares (FREIRE-MAIA; FERREIRA, 1961). Posteriormente pode ocorrer hipotensão arterial em função dos efeitos cardíacos e perdas hídricas resultantes da hipovolemia secundária a vômitos e aumento da permeabilidade vascular. Devido a estes eventos, ocorrem arritmias cardíacas como taquiarritmias, extra-sístoles, bradiarritmias e bloqueio átrio-ventricular. O veneno ainda tem efeito cardiotoxico direto, cronotrópico positivo, alterando a contratilidade miocárdica e o fluxo coronariano. O edema pulmonar agudo pode decorrer de causas cardiogênicas ou não cardiogênicas, pela alteração da permeabilidade vascular

(CAMPOLINA, 2006). Sobre o sistema respiratório, a estimulação de fibras vagais aferentes pode levar ao aumento da frequência cardíaca e, em último grau, à parada respiratória. A ação pré e pós-sináptica do veneno potencializa as contrações musculares, aumentando o tempo de miorelaxamento (MELO; PINTO; PINTO et al., 2004a).

Devido à liberação de acetilcolina pode haver o aumento das secreções das glândulas lacrimais, nasais, da mucosa gástrica e do pâncreas, provocando lacrimejamento, rinorréia e vômitos (CUPO; AZEVEDO-MARQUES; HERING, 2003), além de levar a uma pancreatite aguda resultante do aumento do fluxo pancreático exócrino. A ocorrência de hipertermia e aumento de perdas gastrintestinais pode causar desequilíbrio hidroeletrólítico, facilitando a instalação de choque (CAMPOLINA, 2006). Também ocorrem, por efeito de catecolaminas, aumento da motilidade intestinal e contração dos canalículos esplênicos, provocando cólicas abdominais. Nos rins, observou-se redução do fluxo sanguíneo renal, da excreção de sódio e do débito urinário (MELO; PINTO; PINTO et al., 2004a).

Também podem ser observados tremores, espasmos musculares, miose, bradicardia, hipotensão, priapismo e hipotermia. Por outro lado, quando há liberação de catecolaminas, pode haver midríase, hiperglicemia, arritmias respiratórias e cardíacas, taquicardia, hipertensão arterial, podendo evoluir para falência cardiocirculatória e edema agudo (CAMPOLINA, 2006). Cefaléia e convulsões causadas por encefalopatia hipertensiva, e hemiplegias, relacionadas com infarto cerebral, têm sido descritas em humanos, entretanto a ocorrência é rara (CUPO; AZEVEDO-MARQUES; HERING, 2003).

O tamanho e a espécie do escorpião, a quantidade de veneno inoculada, o local da picada, a sensibilidade individual, doenças prévias, desnutrição, anemia e massa corporal da vítima influenciam na gravidade do quadro clínico (CAMPOLINA, 2006) e o prognóstico geralmente é bom, principalmente nos casos discretos à moderados. Nos casos graves, as primeiras 24 horas são críticas, período no qual podem surgir as temidas complicações cardiocirculatórias e pulmonares, que podem levar o paciente à morte (CUPO; AZEVEDO-MARQUES; HERING, 2003).

2.1.4 Diagnóstico do escorpionismo

Os acidentes mais graves e letais são descritos com as espécies *T. serrulatus*, *T. bahiensis* (escorpião marrom) e *T. stigimurus*, sendo o *T. serrulatus* responsável pela maioria dos casos mais graves (CUPO; AZEVEDO-MARQUES; HERING, 2003). Além destes são relatados os escorpiões *T. trivittatus*, *T. cambridgeis* e *T. metuendus* provocando acidentes menos graves. No Brasil, o gênero *Tityus* é o de maior interesse veterinário (MELO; JUNIOR; JUNIOR et al., 2004a).

Os exames complementares constituem uma importante ferramenta que pode auxiliar o clínico no diagnóstico do envenenamento por *T. serrulatus*: hemograma, dosagens de

enzimas e eletrólitos, urinálise e dosagem de veneno circulante pelo método de ELISA (MELO; JUNIOR; JUNIOR et al., 2004a).

Os exames laboratoriais ajudam no diagnóstico, classificação da gravidade e evolução do quadro de escorpionismo. Rotineiramente, com exceção dos casos leves já estabilizados, são solicitados: glicemia, amilase total, hemograma, creatinoquinase total e fração MB, ionograma, urinálise, uréia, creatinina e hemogasometria (CAMPOLINA, 2006; PINTO, 2009).

Leucocitose com neutrofilia foi relatada em humanos e cães com quadro de envenenamento escorpiônico, e estudos com animais de laboratório demonstraram aumento do volume globular, decorrente de hemoconcentração advinda de perdas hídricas, sobretudo pelo aumento de secreções do trato gastrintestinal devido ao efeito parassimpático da acetilcolina, causando vômitos, diarreia e sialorréia. Também foi atribuído o aumento na concentração das proteínas de fase aguda do processo inflamatório (RIBEIRO; MELO; PINTO et al., 2009).

Em estudos recentes, têm-se demonstrado a participação de interleucinas, como fatores necróticos tumorais na fisiopatologia do envenenamento escorpiônico, sugerindo ocorrência de uma síndrome semelhante à resposta inflamatória sistêmica (CUPO; AZEVEDO-MARQUES; HERING, 2003).

Nos pacientes com manifestações sistêmicas, podem ser encontrados hiperglicemia e glicosúria (CUPO; AZEVEDO-MARQUES; HERING, 2003). A glicosúria hiperglicêmica, tanto no homem quanto em animais, se deve à aceleração da glicogenólise hepática em virtude da estimulação simpática. Além dessa ação principal, há outra secundária sobre o pâncreas, diminuindo temporariamente o suprimento de insulina para a metabolização da glicose (FREIRE-MAIA; FERREIRA; SILVA, 1959). Outros achados incluem hipocalemia, hiperamilasemia, aumento da creatinoquinase total e de sua fração MB. Nos casos mais graves, foi demonstrado aumento da troponina I, considerado o marcador mais sensível de lesão miocárdica. Essas alterações geralmente são reversíveis dentro da primeira semana de evolução (CUPO; AZEVEDO-MARQUES; HERING, 2003).

Podem ser realizadas pesquisas com determinações laboratoriais da toxina pelo método de ELISA, que possui elevada especificidade (aproximadamente 97%) e sensibilidade (aproximadamente 94%) nos casos moderados a graves e baixa sensibilidade nos casos discretos, ou seja, sem comprometimento sistêmico a moderados (aproximadamente 39%) (REZENDE; DIAS; CAMPOLINA et al., 1995). Entretanto, estes testes ainda não estão disponíveis comercialmente (CAMPOLINA, 2006).

Usualmente há hipocalemia e hiponatremia, que normalizam geralmente em dois dias. A creatinofosfoquinase e sua fração MB são elevadas em porcentagem significativa dos casos graves e, assim é indicativo de lesão de musculatura cardíaca. O exame químico da urina pode fornecer elementos indicativos de gravidade, como a eliminação de proteínas

e glicose, geralmente elevadas em casos muito graves. A uréia e a creatinina, são utilizadas para monitorizar a função renal, sendo úteis também no controle hidroeletrólítico e ácido-básico junto com o ionograma e a gasometria (CAMPOLINA, 2006).

2.1.5 Tratamento do escorpionismo

O ideal seria utilizar soro antiescorpionico, porém o acesso é restrito a área médica humana. Em medicina veterinária o tratamento de suporte deve constar de fluidoterapia, lidocaína sem vasoconstritor local, opióides e dipirona. O controle da dor é fundamental para evitar o choque neurogênico. As funções vitais devem ser constantemente monitoradas, bem como os sinais de alteração cardíaca. Em casos de reações anafiláticas recomenda-se a utilização de adrenalina (SAKATE, 2005).

O tratamento dos casos discretos inclui apenas administração de analgésicos e anestesia do local, mantendo o paciente em observação por seis horas. Casos moderados são tratados com analgésicos, inibidores da enzima conversora de angiotensina I (captopril) e reposição hidroeletrólítica. A fluidoterapia pode ser realizada utilizando-se solução fisiológica (NaCl 0,9%) ou ringer simples com dobutamina (4 a 20 mcg/kg/min), que atua como modulador cardíaco. Nos casos de edema pulmonar agudo, recomenda-se a administração de furosemida e o uso da oxigenioterapia, se necessário. Os digitálicos devem ser evitados, pois o início de ação é demorado e podem retardar a condução atrioventricular, além de sua eliminação ser lenta. Betabloqueadores também são contraindicados, pois aumentam as chances de bloqueio atrioventricular (MELO; JUNIOR; JUNIOR et al., 2004a).

2.1.6 Uso terapêutico das toxinas escorpiônicas

Diante de outros membros da classe *Arachnida*, os escorpiões são os animais peçonhentos mais representativos. A toxina do escorpião compreende uma complexa mistura de sais, pequenas moléculas, peptídeos e proteínas. O veneno do escorpião sempre foi utilizado nas tradicionais terapias populares da Índia, China, África e Cuba. Atualmente, tem sido relatado o uso da toxina do escorpião preto da Índia (*Heterometrus bengalensis*) para o tratamento de leucemia em humanos. A toxina possui efeito citotóxico e age nas células U937 e K562, promovendo a condensação da cromatina e a degradação do DNA, comprovados por microscopia eletrônica. Em ensaios de citometria de fluxo, observou-se uma quantidade significativa de células em apoptose, comprovando que o veneno paralisa o ciclo celular na sub-fase G1 (GOMES; BHATTACHARJEE; MISHRA et al., 2010).

Uma das toxinas do escorpião *Leiurus quinquestriatus* possui uma cadeia longa de peptídeo, contendo 36 aminoácidos os quais poderiam se ligar a canais de cloro e assim modificar a fisiologia da célula. Este evento é extremamente tóxico para os insetos, porém

não tóxico na fisiologia dos mamíferos (GOMES; BHATTACHARJEE; MISHRA et al., 2010).

2.2 SAPO

2.2.1 Espécies de sapos envolvidos em acidentes

O sapo cururu (*Bufo marinus*) foi introduzido no norte de Queensland em 1935 para controlar besouros de cana, que estavam ameaçando a indústria de cana de açúcar da Austrália. Desde este evento, o sapo cururu começou a se distribuir pelos territórios próximos mostrando sua adaptabilidade, reprodutibilidade e se estendendo a áreas urbanas, tornando-se assim, uma ameaça aos pequenos animais de companhia (REEVES, 2004).

Dos sapos do gênero *Bufo* pertencem à ordem *Anura* e família *Bufo**nidae*, várias espécies se destacam e entre elas o *Bufo vulgaris* e o *Bufo marinus*, sendo o último de maior risco de intoxicação no Brasil (MELO; JUNIOR; JUNIOR et al., 2004a). Possuem glândulas secretoras de veneno localizadas na região posterior à órbita ocular (paratóides) ou se distribuem pelo corpo. A espécie não possui aparelho inoculador e o veneno o qual se apresenta branco e de aspecto mucóide é liberado quando há forte pressão das glândulas. Pode agir por simples contato com as mucosas e ferimentos, entretanto não penetra na pele íntegra. O simples manuseio dos sapos não contamina as mãos e se ocorrer a liberação de veneno, a mão deve ser lavada. Muitas espécies de anfíbios possuem glândulas secretoras cutâneas que previnem o ressecamento da pele e os protegem dos predadores. Os sapos, quando atacados por outros animais, secretam substâncias por essas glândulas. Essas secreções também apresentam efeito citotóxico e podem causar hemólise (CAMPLESI; SAKATE; SIMÃO et al., 2009).

O gênero *Bufo* possui distribuição mundial, todavia, existem mais espécies em locais de clima tropical e úmido, perfazendo uma distribuição mundial de mais de 200 espécies (SONNE; ROZZA; WOLFFENBÜTTEL et al., 2008). Existem várias espécies no Brasil, como o *Bufo ictericus*, *Bufo schneideri*, *Bufo rufus* e *Bufo marinus*. Os cães são as vítimas mais comuns desse tipo de envenenamento porque são muito atraídos pelo movimento lento dos sapos, sendo que a maioria dos acidentes ocorrem no período noturno, devido ao hábito alimentar dos sapos. Este fator dificulta a identificação do início do aparecimento dos sinais clínicos pelo proprietário (SONNE; ROZZA; WOLFFENBÜTTEL et al., 2008; CAMPLESI; SAKATE; SIMÃO et al., 2009).

Quando os cães atacam os sapos, as glândulas são comprimidas e conseqüentemente há liberação do veneno, que entra em contato com a mucosa oral. A absorção das toxinas ocorre rapidamente pela mucosa oral e gástrica (SONNE; ROZZA; WOLFFENBÜTTEL et al., 2008). A ingestão de sapos mortos ou desidratados também pode levar a quadros

de intoxicação (MELO; JUNIOR; JUNIOR et al., 2004a; CAMPLESI; SAKATE; SIMÃO et al., 2010).

2.2.2 Bufotoxinas

O veneno de *Bufo* spp. possui dois grandes grupos de substâncias ativas: as aminas biogênicas e os derivados esteróides. Das aminas biogênicas são destacadas, pela importância toxicológica: adrenalina, noradrenalina, serotonina, bufoteninas, dihidrobufoteninas e bufotioninas (REEVES, 2004), as quais apresentam efeitos alucinógenos agindo no sistema nervoso central. Dos derivados esteróides, destacam-se os bufodienólides e as bufotoxinas, que agem de forma semelhante aos digitálicos, causando a inibição da bomba de sódio e potássio das células da musculatura cardíaca (BARBOSA; MEDEIROS; RIANI et al., 2009), porém, estruturalmente, os digitálicos possuem um núcleo esteróide com um anel de cinco ligações de lactona enquanto os bufadienólides possuem um anel de seis ligações de lactona. Além disso, os compostos cardioativos do veneno de sapo não têm açúcares anexos (BRUBACHER; RAVIKUMAR; BANIA et al., 1996).

De acordo com a toxicodinâmica dos componentes do veneno de sapo, as aminas biogênicas são compostas por adrenalina, a qual atua sobre os receptores α_1 causando vasoconstrição de pele e vísceras, atua também nos receptores β_1 elevando a frequência cardíaca e aumentando a força de contração do miocárdio e, por fim, receptores β_2 causando vasodilatação na musculatura e broncodilatação. A noradrenalina é um agonista do sistema nervoso autônomo simpático, atua sobre receptores α_1 e β_1 . Gera os mesmos efeitos descritos para adrenalina. A serotonina representa uma indolalquilamina, que além de ser um potente vasoconstrictor, age como um neurotransmissor em centros específicos do cérebro e possivelmente em alguns nervos periféricos. Isso gera efeitos na termorregulação, nos ciclos do sono e no controle motor dos músculos periféricos (SIMÃO, 2007).

A bufotenina, dihidrobufotenina e bufotionina possuem efeitos alucinógenos por ação no sistema nervoso central. Quando absorvidas, em quantidade suficiente, podem causar convulsões, depressão, tremores, hiperestesia, hipertermia, vômitos e diarreia. As bufoteninas têm sido usadas na medicina atual, para simular estados de doenças psicóticas, com o objetivo de estudos psiquiátricos. Já os derivados esteróides, representados pelo colesterol, ergosterol e γ -sistosterol constituem a fração considerada neutra do veneno dos sapos (SIMÃO, 2007).

As bufotoxinas aumentam a concentração intracelular de cálcio, bloqueando a bomba de $\text{Na}^+ \text{K}^+$ (REEVES, 2004), levando ao aumento da contração cardíaca e a redução da frequência cardíaca por uma ação do reflexo vagal. Contudo, as catecolaminas presentes no veneno podem superar este efeito o que explica a intercalação entre bradicardia e taquicardia sinusal (CAMPLESI; SAKATE; SIMÃO et al., 2010). A dose letal de bufotoxina é de aproximadamente 100 mg da toxina para um cão entre nove e 14 Kg

(SONNE; ROZZA; WOLFFENBÜTTEL et al., 2008) ou 100 mg de veneno por cão (REEVES, 2004).

A pressão arteriais sistólica, diastólica e média de cães expostos ao veneno de sapo demonstrou um considerável aumento, sugerindo hipertensão (Reeves, 2004). De acordo com Camplesi, Sakate, Simão e outros (2010), após 20 minutos da administração do veneno, houve um aumento considerável nas pressões sistólica e média e após 30 minutos quase 90% dos cães apresentaram valores acima da normalidade.

Esta hipertensão é justificada pela presença de aminas biogênicas na composição do veneno, além da bufotenina. Tais substâncias são vasoconstritoras potentes que melhoram a resistência vascular periférica, aumentando a pressão sanguínea (BARBOSA; MEDEIROS; RIANI et al., 2009).

2.2.3 Sinais clínicos dos envenenamentos por sapos

Os sinais clínicos dos acidentes envolvendo sapos podem ser classificados em três grupos de acordo com a gravidade da intoxicação: discreto, moderado e grave. Nos quadros discretos ocorrem irritação da mucosa e salivação (HANSEN, 2006). Em casos de intoxicações moderadas, além da inflamação da mucosa oral e sialorréia, ocorre depressão, vômito, ataxia, ritmo cardíaco anormal, incontinência fecal e urinária e distúrbios neurológicos, tais como andar em círculos. Em casos graves, além dos sinais mencionados, há diarréia, dor abdominal, reflexo pupilar não responsivo, convulsões, edema pulmonar, cianose e morte. Outros sinais neurológicos incluem midríase, nistagmo e opistótono. No entanto, há relatos de outros sinais menos comuns, incluindo excitação, paralisia muscular progressiva, cegueira e vocalização (BARBOSA; MEDEIROS; RIANI et al., 2009).

A morte está relacionada ao efeito cardiotoxico do veneno, que leva à fibrilação ventricular. Os sinais clínicos se desenvolvem rapidamente após a intoxicação e a morte pode ocorrer até 15 minutos após o aparecimento dos sinais clínicos (SONNE; ROZZA; WOLFFENBÜTTEL et al., 2008).

As alterações eletrocardiográficas demonstram uma gradual deterioração do ritmo cardíaco e arritmias, que podem evoluir para taquicardia ventricular multiforme. Porém, o achado eletrocardiográfico mais comum em intoxicações de cães expostos a bufotoxina é a taquicardia sinusal ou ritmo sinusal normal. Em todos os animais do experimento conduzido por Camplesi, Sakate, Simão e outros (2010) foi observada contração ventricular prematura e em 70% deles taquicardia ventricular.

A gravidade dos sintomas depende de fatores como: espécie de *Bufo* envolvida, eliminação parcial do veneno por salivação e episódios eméticos, sensibilidade racial (cães de raças braquicefálicas), quantidade do veneno absorvido, porte do animal e fatores genéticos (MELO; JUNIOR; JUNIOR et al., 2004a; SIMÃO, 2007).

2.2.4 Diagnóstico de acidentes envolvendo sapos

O diagnóstico clínico pode ser realizado através da anamnese, do histórico de contato entre um cão e um sapo ou se um sapo foi encontrado no meio ambiente do cão. Nos casos de morte, a necrópsia pode confirmar o envenenamento se partes de um sapo foram encontradas no trato gastrointestinal do cão. Outros achados inespecíficos durante a necropsia são processo inflamatório ou hemorrágico gastrointestinal, congestão pulmonar, edema e hemorragia causada por insuficiência cardíaca (BARBOSA; MEDEIROS, RIANI et al., 2009).

É necessário o diagnóstico diferencial com outras intoxicações, como o envenenamento por metaldeído, cáusticos, inseticidas e anticolinesterásicos (MELO; JUNIOR; JUNIOR et al., 2004a). O diagnóstico definitivo ocorre pela identificação da toxina no cão acometido, uma vez que os achados de necropsia são inespecíficos (SONNE; ROZZA; WOLFFENBÜTTEL et al., 2008). Em casos de intoxicação humana por bufotoxina, normalmente se encontra um alto nível de digoxina sérica, provavelmente devido à reação cruzada de substâncias “digitálico-like” presentes no veneno de sapo (SIMÃO, 2007).

A metodologia de análise toxicológica não é uma técnica rotineira e se baseia no método Stas-Otto, que consiste na extração da fase aquosa do material biológico do veneno em pH alcalino e em pH ácido, com solventes orgânicos. O extrato resultante é submetido à cromatografia em camada delgada em cromatoplasmas de sílica gel e por cromatografia gasosa com detector de ionização de chama (SONNE; ROZZA; WOLFFENBÜTTEL et al., 2008).

A hipercalemia é frequentemente observada, tanto em cães como em humanos intoxicados por veneno de sapo, mas a hipocalemia também é relatada. O tratamento de intoxicação por veneno de sapo deve ser mais agressivo na presença de hipercalemia, pois esta normalmente se associa a um prognóstico pobre e uma maior taxa de mortalidade. A terapia com propranolol pode elevar ainda mais os níveis séricos de potássio (CAMPLESI, 2006). A hipercalemia, a hipercalemia e a hiponatremia estão presentes no envenenamento por bufotoxina, uma vez que esta inibe a bomba de sódio e potássio, como mencionado. Este bloqueio leva a um acúmulo de potássio no meio extracelular, aumentando a concentração de sódio no meio intracelular, estimulando assim, a troca de sódio, potássio e cálcio, aumentando conseqüentemente a concentração de cálcio em células do miocárdio. A hipercalemia pode ser tratada com glicose, insulina ou bicarbonato (BARBOSA; MEDEIROS; RIANI et al., 2009). Alguns autores relatam uma discreta diminuição da concentração de sódio plasmático, porém Camplesi, Sakate, Simão e outros (2009) relataram valores dentro da referência normal para a espécie estudada.

Além do eletrocardiograma, outra forma de avaliação cardíaca é por meio da dosagem de marcadores cardíacos, que podem indicar lesões no miocárdio. Marcadores cardíacos são

substâncias passíveis de serem determinadas na corrente sanguínea ou nos tecidos orgânicos, capazes de indicar direta ou indiretamente o estado das células cardíacas ou o nível de ativação dos sistemas compensatórios da insuficiência cardíaca no ser humano e nos animais. Dentre os marcadores cardíacos de vazamento, podem ser citados a creatinaquinase frações MB e MM, a mioglobina, a troponina I, a aspartato aminotransferase e a lactato desidrogenase-isoenzima 1 (CAMPLESI; SAKATE; SIMÃO et al., 2009).

Em animais, foram identificadas três isoenzimas de CK, denominadas CK1 ou BB, com duas subunidades cerebrais, CK2 ou MB (com uma subunidade muscular e uma subunidade cerebral) e CK3 ou MM (com duas subunidades musculares). Nos mamíferos, a CK1 é originada do tecido nervoso e embora presente no líquido cefalorraquidiano, não se encontra no soro de animais hígidos ou com doença neurológica. A CK2 está presente no músculo esquelético, porém se origina no músculo cardíaco. Por fim, a CK3 é originada dos músculos esquelético e cardíaco. O isolamento e a identificação de isoenzimas CK é um procedimento complexo e de difícil realização (LASSEN, 2007).

Quando às isoenzimas da Lactato Desidrogenase, a isoenzima LDH 1 está presente, principalmente, no músculo cardíaco e a isoenzima LDH 5 predomina no músculo esquelético. A determinação da atividade da isoenzima LDH 1 é de grande importância diagnóstica para lesões do músculo cardíaco. Todavia, a mensuração das atividades enzimáticas raramente é utilizada em medicina veterinária (LASSEN, 2007).

Em relação aos valores de CK-MB encontrados em cães envenenados com bufotoxina (CAMPLESI; SAKATE; SIMÃO et al., 2009), 60% dos animais apresentaram valores acima dos considerados normais para a espécie, durante o experimento. Entretanto 24 horas após a administração do veneno, todos os cães apresentaram valores dentro da faixa de normalidade. Esse fato confirma que a lesão é aguda, porém pode ser reversível, uma vez que os valores da enzima retornaram ao normal, assim como no relato de Simão (2007) em humano.

Barbosa, Medeiros, Riani e outros (2009) observaram leucocitose acompanhada de neutrofilia, além de discreto aumento das enzimas (fosfatase alcalina-ALP e alanina aminotransferase-ALT), e também, aumento da proteína total plasmática, volume globular, uréia e creatinina, devido ao quadro de desidratação.

2.2.5 Tratamento nos acidentes com sapos

Não há antídoto específico para a intoxicação por ingestão de veneno de sapos. Deve-se lavar a mucosa oral com água abundante ou usar gaze umedecida com solução salina a fim de que o animal não ingira a água ou até mesmo corra o risco da água ir para os pulmões. Para o tratamento de lesões na cavidade oral estão indicados os anti-sépticos orais. A atropina pode reduzir a salivagem e secreção pulmonar, entretanto deve ser usada com cautela em casos de arritmias (BARBOSA; MEDEIROS; RIANI et al., 2009). O

pentobarbital e os benzodiazepínicos são indicados nos casos de convulsões. Também pode ser indicada a lavagem estomacal com o uso de adsorventes (MELO; JUNIOR; JUNIOR et al., 2004a).

No tratamento das arritmias, recomenda-se o uso de propanolol, podendo-se ainda, utilizar lidocaína ou verapamil (SONNE; ROZZA; WOLFFENBÜTTEL et al., 2008). Quando o propanolol é administrado, o animal volta a apresentar ritmo sinusal normal (CAMPLESI; SAKATE; RIANI et al., 2010). Existem casos em que a lidocaína sozinha não é eficaz, principalmente quando se observa desvios ventriculares negativos (BARBOSA; MEDEIROS; RIANI et al., 2009).

O envenenamento por sapo constitui uma emergência com risco de vida. O tratamento deve ser imediatamente iniciado com fluidoterapia, tratamento dos sintomas, monitorização dos parâmetros cardiovasculares e respiratórios, e, quando necessário, analgesia ou mesmo anestesia (BARBOSA; MEDEIROS; RIANI et al., 2009).

A utilização de fragmentos Fab específicos para digoxina foi testada com resultados positivos, uma vez que a maioria dos pacientes intoxicados por veneno de sapo tem altas concentrações de esteróides similares a digoxina (CAMPLESI; SAKATE; RIANI et al., 2009). Fragmentos Fab específicos para digoxina são atualmente considerados como o tratamento de escolha para a grave toxicidade de digoxina em crianças e adultos. Embora estes fragmentos de anticorpos policlonais sejam mais adequados para o tratamento da toxicidade por digitoxina, eles têm sido utilizado com sucesso para tratar o envenenamento de outros glicosídeos cardíacos (BRUBACHER; RAVIKUMAR; BANIA et al., 1996).

Dado a falta de marcadores de prognóstico precisos, a decisão para administrar fragmentos Fab específicos para digoxina deve ser feita com base nos achados clínicos. Recomenda-se empiricamente para todos os pacientes com suspeita de intoxicação por esteróides, que apresentem hipercalemia ou qualquer anormalidade do ritmo cardíaco (BRUBACHER; RAVIKUMAR; BANIA et al., 1996). O fragmento de Fab se liga à digoxina livre tanto intravascular, quanto extravascular, formando um composto farmacologicamente inerte, que é rapidamente eliminado pelos rins. Isso minimiza os efeitos tóxicos da digoxina na bomba Na-K-ATPase no miocárdio, que conseqüentemente retoma o funcionamento, diminuindo a cardiotoxicidade do veneno de sapos (SIMÃO, 2007).

2.2.6 Uso terapêutico do veneno de sapo

Em algumas regiões do interior do Brasil e da Argentina o veneno dos sapos é empregado no tratamento de eczemas, herpes zoster e outras afecções cutâneas. Existem vários relatos de intoxicação humana secundária a ingestão de sapos ou administração de medicamentos naturais contendo extrato desses anfíbios, incluindo relatos de óbito (SAKATE, 2005), devido a fibrilação ventricular (REEVES, 2004).

Animais venenosos têm uma longa história como uma fonte de tratamentos médicos. As secreções da pele de sapo (Chan Su) têm sido utilizadas na tradicional medicina chinesa há mais de 1000 anos com efeito diurético, anestésico e anti-neoplásico (KING, 2011). Há mais de 2000 anos, o veneno de *Bufo* é utilizado para tratar inúmeras enfermidades descritas pela prática da medicina tradicional chinesa. O Chan Su corresponde ao extrato preparado com a pele de sapo e rãs. No preparo, a pele do animal é embebida em vinho e assim utilizada no tratamento de leucemias. O uso de animais peçonhentos e suas toxinas na medicina popular étnica são a base para a pesquisa moderna, sendo que, empresas chinesas e farmácias já tem comercializado peles de rã e sapo com esta finalidade (GOMES; BHATTACHARJEE; MISHRA et al., 2010).

2.3 ARANHAS-MARROM (LOXOSCELISMO)

2.3.1 Espécie envolvida no loxoscelismo

Conhecidas popularmente como aranha marrom, as *Loxosceles* têm hábitos noturnos, alojando-se em lugares quentes e secos, tais como sob cascas de árvores, telhas e tijolos empilhados, atrás de quadros e móveis, cantos de parede, cortinas, rodapés, roupas penduradas, roupas de cama e banho, sempre ao abrigo da luz direta. Constroem teias irregulares, com aspecto de algodão esfiapado, e alimentam-se de pequenos insetos, moscas, pernilongos, cupins, traças e pulgas. As *Loxosceles* não são aranhas agressivas, picando suas vítimas apenas quando se sentem ameaçadas, como quando comprimidas (CUPO; AZEVEDO-MARQUES; HERING, 2003). Pertencem à família *Loxoscelidae* e gênero *Loxosceles*. Cinco espécies (*L. reclusa*, *L. rufescens*, *L. arizonica*, *L. unicolor* e *L. laeta*) são encontradas, principalmente, no centro-sul dos Estados Unidos (BURNS, 2005) e as mais comumente encontradas no Brasil são a *L. amazonica*, *L. gaucho*, *L. intermedia*, *L. laeta*, *L. similis*, e *L. puortoi* (HANSEN, 2006; COLLACICO; CHANQUETTI; FERRARI et al., 2008).

Somente em 1954 a *Loxosceles* foi imputada como agente causador de acidentes cutâneos necróticos, sendo que o primeiro caso registrado no Brasil foi diagnosticado no Hospital Vital Brasil do Instituto Butantã em São Paulo, neste mesmo ano. Foram registrados no Brasil, durante o período de 1990 a 1993, 17.785 acidentes aracneídicos, a maioria na região Sul e Sudeste. Contudo, não há um sistema implantado para a notificação de acidentes por *Loxosceles* em Medicina Veterinária (COLLACICO; CHANQUETTI; FERRARI et al., 2008).

2.3.2 Toxinas encontradas em aranhas-marrom

O veneno da *Loxosceles* possui atividades hemolítica e dermonecrotica, que parecem ser causadas pela esfingomielinase-D (fosfolipase D) que, por ação direta ou indireta, atua sobre os constituintes das membranas das células, principalmente do endotélio vascular e

de eritrócitos. Em virtude dessa ação, são ativadas as cascatas do sistema complemento e da coagulação, pertencentes ao sistema das cininas, desencadeando intenso processo inflamatório no local da picada, acompanhado de obstrução de pequenos vasos, edema, hemorragia e necrose local. Admite-se, também, que a ativação desses sistemas participe da patogênese da hemólise intravascular disseminada, observada nas formas mais graves de envenenamento por aranhas-marrom (CUPO; AZEVEDO-MARQUES; HERING, 2003).

A ação tóxica do veneno das aranhas *Loxosceles* é o resultado de um efeito combinado de todos os seus componentes. O veneno é rico em enzimas como: hidrolase, hialuronidase, lipase, peptidase, collagenase, fosfatase alcalina, 5- ribonucleotidase, fosfohidrolase e proteases (COLLACICO; CHANQUETTI; FERRARI et al., 2008). A esfingomielinase- D é a principal toxina e uma das frações mais importantes do veneno das aranhas-marrom. Além de suas funções efetoras antimicrobianas, o sistema complemento fornece estímulo para o desenvolvimento das respostas imunes humorais, caracterizando a lesão dermonecrótica e promovendo agregação plaquetária, insuficiência renal, coagulopatia e morte. O veneno provoca coagulação rápida e trombose em vasos capilares. Ocorre depleção dos fatores de coagulação VIII, IX, XI e XII, com consequente prolongamento do tempo de tromboplastina parcial ativada (BURNS, 2005; COLLACICO; CHANQUETTI; FERRARI et al., 2008).

2.3.3 Sinais clínicos no loxoscelismo

No ato da picada há pouca ou nenhuma dor local e a marca da picada é praticamente imperceptível. Depois de 12 a 14 horas ocorre edema acompanhado de eritema na região, que pode progredir para necrose tecidual. Também pode ocorrer febre e hemoglobinúria. Os dois quadros distintos conhecidos são o loxoscelismo cutâneo e o cutâneo-visceral: lesão cutânea associada a uma hemólise intravascular (HANSEN, 2006).

A forma cutânea, a mais comum, inicia-se com uma lesão no local da picada. Ocorre a formação de um centro pálido, causado por trombose localizada, rodeado por uma área de eritema. Dentro de 24 a 72 horas, uma bolha com um halo hemorrágico se desenvolve no centro da ferida. Pode acontecer a formação de uma úlcera e esta levar meses para cicatrizar. A forma cutâneo-visceral envolve o desenvolvimento de uma anemia hemolítica *Coombs-negativa*, que pode durar aproximadamente 7 dias, há trombocitopenia e coagulopatia intravascular disseminada (CID). A extensão da lesão cutânea e a gravidade dos sintomas sistêmicos não parecem estar correlacionados. Uma única picada pode ser letal mas na maioria dos casos resulta em dermonecrose e retardo na cicatrização de feridas, que pode levar de dois a tres meses (BURNS, 2005).

Na evolução clínica, sem tratamento, o veneno pode causar necrose tecidual, dependendo da quantidade inoculada, falência renal e, em alguns casos, óbito. Somente foram detectados casos de morte (cerca de 1,5% do total) nos acidentes com *L. laeta* e *L. intermedia* (HANSEN, 2006).

2.3.4 Diagnóstico de loxoscelismo

Não há exames laboratoriais rotineiros na medicina humana, que diagnostiquem o loxoscelismo cutâneo. Na forma sistêmica, os exames mais importantes são aqueles que dizem respeito à hemólise intravascular, sendo os achados mais comuns: anemia, hiperbilirrubinemia, hiperhemoglobulinemia sérica, diminuição da haptoglobina e hemoglobinúria. A coagulopatia observada pela trombocitopenia, diminuição do tempo de protrombina, aumento do tempo de tromboplastina parcial ativada e aumento dos produtos de degradação da fibrina (PDFs), em conjunto, caracterizam a CID. Havendo comprometimento da função renal, podem ser detectados aumento nos níveis sanguíneos de uréia e creatinina, bem como hipercalcemia (CUPO; AZEVEDO-MARQUES; HERING, 2003). No homem, ainda é descrito icterícia e equimoses, além da CID. O veneno provoca liberação de interleucinas, podendo assim aparecer o leucograma de estresse. Segundo Melo, Junior, Junior e outros (2004b) ainda se espera encontrar hematúria e hiperamilasemia.

Nos pequenos animais, a insuficiência renal a partir da anemia hemolítica é a principal causa de morte por envenenamento de *Loxosceles*. O mecanismo exato de loxoscelismo é desconhecido, porém a gravidade das lesões depende da resposta do sistema imune frente a toxina. A hemólise geralmente é observada somente nas fases iniciais e é seguida pelas lesões cutâneas. Sintomas sistêmicos podem ser utilizados para monitorizar a resposta à terapia. Outras possibilidades diagnósticas incluem fascíte necrosante, infecção por micobactéria e úlcera de decúbito (BURNS, 2005).

2.3.5 Tratamento em casos de loxoscelismo

Não existe tratamento específico disponível em medicina veterinária para casos de loxoscelismo. O tratamento de suporte inclui a limpeza da ferida e a hidratação do animal, para prevenir a lesão renal (MELO; JUNIOR; JUNIOR et al., 2004b). Antivenenos tiveram resultados decepcionantes quando administrados após o aparecimento das lesões cutâneas. Dapsona (1mg/kg administrado por via oral durante 14 dias) tem mostrado eficácia na redução do tamanho das lesões cutâneas. A dapsona inibe a quimiotaxia de leucócitos, minimizando assim a vasculite causada pela infiltração de células polimorfonucleares. Algumas evidências sugerem que a utilização de oxigênio terapia (2 atmosferas duas vezes por dia) pode ser benéfica. Os corticosteróides e a cirurgia não têm sido eficazes nestes casos. Sintomas viscerocutâneos podem exigir, além da terapia de suporte, transfusão de sangue total ou de componentes sanguíneos, antibióticos e analgésicos sistêmicos. Qualquer analgésico que interfira com a atividade plaquetária ou com a função renal deve ser evitado (BURNS, 2005).

2.3.6 Uso terapêutico do veneno de aranhas

Tarântulas são utilizadas na medicina tradicional de populações indígenas do México e América Central e do Sul para tratar uma variedade de doenças desde asma ao câncer (KING, 2011). O estudo de toxinas do veneno de *Loxosceles* é particularmente difícil, pois a quantidade de veneno coletado é muitas vezes limitada, pois o volume total de veneno colhido a partir de uma aranha é mínimo, poucos microlitros, e contém menos que 60 µg de proteínas. A clonagem e expressão de toxinas recombinantes pode ser uma ferramenta muito útil para melhorar o conhecimento de loxoscelismo, bem como para fins biotecnológicos. Algumas toxinas recombinantes têm sido relatadas, principalmente em relação à toxinas dermonecróticas. Existem várias isoformas de toxinas presentes no veneno e estas foram identificadas em 11 isoformas de toxinas dermonecróticas em *Loxosceles gaucho*, utilizando a metodologia de análise proteômica. Cada isoforma de toxina dermonecrótica causa atividade deletéria. As toxinas de organismos diferentes poderiam ser utilizadas como composto inicial para a síntese de novas drogas, de aplicação industrial ou diretamente para uso terapêutico (SENFF-RIBEIRO; SILVA; CHAIM et al., 2008).

A promessa do uso de venenos de animais peçonhentos como uma nova fonte de drogas, permaneceu relativamente escassa até a última década devido a um número de razões. Em primeiro lugar, pelo fato de animais peçonhentos serem difíceis para adquirir e manter em condições de laboratório. Em segundo lugar, muitos animais peçonhentos (incluindo praticamente todos os venenosos invertebrados) são pequenos e oferecem quantidades mínimas de veneno. Em terceiro lugar, as técnicas analíticas disponíveis para a caracterização de componentes de veneno na década de 1980 e 1990 eram relativamente primitivas e, conseqüentemente, a grande química e diversidade farmacológica de venenos animais não foi totalmente elucidada. Por fim, a descoberta de novas drogas não foi compatível com a mudança de toda a indústria farmacêutica durante a década de 1990 (KING, 2011).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A moderna Era da descoberta de venenos não começou na década de 1970 com o desenvolvimento do anti-hipertensivo de sucesso captopril (inibidor da ECA), descoberto a partir da toxina da víbora brasileira *Bothrops jaracaca*. O uso terapêutico de venenos começou aproximadamente no período da Renascença, sendo que Paracelsus já afirmava que “não existe nada que não seja veneno, o que diferencia o medicamento do veneno é a dose”. Nos últimos 100 anos, a toxicologia se desenvolveu muito rapidamente, mas seu maior crescimento se deu após a Segunda Guerra Mundial, com o aumento na produção de drogas, pesticidas e substâncias químicas de uso industrial.

O médico veterinário tem a responsabilidade de pesquisar quais os animais peçonhentos que habitam sua região e as possibilidades de diagnóstico clínico-laboratorial e terapêutica dos acidentes envolvendo animais peçonhentos. Atualmente, há a necessidade de novos estudos com as diversas toxinas já identificadas devido à grande diversidade química e farmacológica de venenos animais. As técnicas analíticas disponíveis para a

melhor caracterização da composição do veneno não foram totalmente elucidadas e a confirmação diagnóstica dos envenenamentos por animais peçonhentos ainda é pouco estudada. O diagnóstico clínico-laboratorial é complexo para cada tipo de toxina envolvida, sendo de responsabilidade do médico veterinário acrescentar como diagnóstico diferencial (quando há sinais clínicos de intoxicação), uma possível suspeita de acidente por animais peçonhentos.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARBOSA, C. M.; MEDEIROS, M. S.; RIANI, C. C. M. C.; CAMPLESI, A. C.; SAKATE, M. Toad poisoning in three dogs: case reports. *J. Venom Anim. Toxins incl. Trop. Dis.*, v. 15, n. 4, p. 789-798, 2009.

BORGES, M. H.; BRANDEBURGO, M. I. H.; SOARES, A. M.; RODRIGUES, V. M.; IZIDORO, L. F. M. Ação anti-peçonha do extrato vegetal de *Casearia Sylvestris*. *Biocologia Ciência & Desenvolvimento*, n. 4, p. 28-30, 1998.

BRASIL. MINISTERIO DA SAUDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. *Manual de Controle de Escorpíões*. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

BRUBACHER, J. R.; RAVIKUMAR, P. R.; BANIA, T.; HELLER, M. B.; HOFFMAN, R. S. Treatment of toad venom poisoning with digoxin-specific Fab fragments. *Chest Journal*, v. 110, n. 5, p. 1282-1288, 1996.

BURNS, P. M. Toxicology: venomous bites and stings. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. *Textbook of veterinary internal medicine*. 6. ed. v. 1. St. Louis: Elsevier Saunders, 2005. cap. 67, p. 246-250.

CAMPLESI, A. C. *Avaliações clínicas e laboratoriais da intoxicação experimental por veneno de sapo em cães*. 2006. 103 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2006.

CAMPLESI, A. C.; SAKATE, M.; SIMÃO, N. M. B.; MOYA, C. F. Dosagem de marcadores cardíacos CK-MB e TnIc e eletrólitos no envenenamento experimental por veneno de sapo em cães. *Pesq. Vet. Bras.*, v. 29, n. 8, p. 632-636, 2009.

CAMPLESI, A. C.; SAKATE, M.; SIMÃO, N. M. B.; MARUCIO, R.; MOTA, F. C. D.; MOYA, C. F. Clinical and electrocardiographic evaluation during experimental toad poisoning in dogs. *J. Venom Anim. Toxins Incl. Trop. Dis.*, v. 16, n. 2, p. 342-354, 2010.

CAMPOLINA, D. *Georreferenciamento e estudo clínico-epidemiológico dos acidentes escorpiónicos atendidos em Belo Horizonte, no serviço de toxicologia de Minas Gerais*. 2006. 127 f. Dissertação (Mestrado em Infectologia e Medicina tropical) - Escola de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2006.

CARDOSO, J. L. C; WEN, F. H. Acidentes por aranhas, escorpiões, abelhas e vespas. In: LEAO, R. N. Q.; BICHARA; C. N. C; MIRANDA, E. C. B. *Met al. Doenças infecciosas e parasitárias: enfoque amazônico*. Belém: UEPA: Instituto Evandro Chagas, 1997.

COLLACICO, K.; CHANQUETTI, A. M. S.; FERRARI, R. Acidente por loxosceles em cão - relato de caso. *Ensaio e Ciências: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde*. v. XII, n. 2, p.179-195, dezembro, 2008.

CORDEIRO, F. F. *Alterações clínicas e cardiopulmonares produzidas pelo envenenamento escorpiónico em cães*. 2003. 71 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2003.

CUPO, P.; AZEVEDO-MARQUES, M. M; HERING, S. E. Acidentes por animais peçonhentos: escorpiões e aranhas. *Medicina*, Rib. Preto, n. 36, p. 490-497, 2003.

FREIRE-MAIA, L.; FERREIRA, M. C.; SILVA, C. G. Hiperglicemia na intoxicação escorpiónica experimental em cão. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, v. 1, n. 57, p. 105-114, 1959.

FREIRE-MAIA, L.; FERREIRA, M. C. Estudo do mecanismo da hiperglicemia e da hipertensão arterial, produzidas pelo veneno de escorpião, no cão. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, v. 1, n. 59, p. 11-22, 1961.

GOMES, A.; BHATTACHARJEE, P.; MISHRA, R.; BISWAS, A. K.; DASGUPTA, S. C.; GIRI, B. Anticancer Potential of animal venoms and toxins. *Indian journal of experimental biology*, v. 48, p. 93-103, 2010.

HANSEN, D. T. K. *Prevalência de intoxicações de cães e gatos em Curitiba*. 2006. 72 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias: Patologia Animal) – Escola de Veterinária, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2006.

KING, G. F. Venoms as a platform for human drugs: translating toxins into therapeutics. *Expert Opin. Biol. Ther.*, p. 1-16, 2011.

LASSEN, E. D. Diagnóstico Laboratorial da lesão muscular. In: THRALL, M. A.; BAKER, D. C.; CAMPBELL, T. W. et al. *Hematologia e bioquímica clínica veterinária*. 1. ed. São Paulo: Roca, 2007. cap. 27, p. 391-393.

MELO, M. M.; JUNIOR, P. G. P. S.; JUNIOR, D. V.; LAGO, L. A. Escorpionismo. *Cad. Téc. Vet. Zootec.*, n. 44, p. 90-97, 2004a.

MELO, M. M.; JUNIOR, P. G. P. S.; JUNIOR, D. V.; LAGO, L. A.; HABERMEHL, G. G. Aracnismo. *Cad. Téc. Vet. Zootec.*, n. 44, p. 98-107, 2004b.

MENDES, T. M. *Antígenos para a produção de soro contra o veneno do escorpião Tityus serrulatus*. 2007. 242 f. Dissertação (Doutorado em Ciências Biológicas) – Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2007.

PINTO, M. C. L. *Tityus fasciolatus e Tityus serrulatus: caracterização eletrocardiográfica e laboratorial do envenenamento em ratos*. 2009. 52 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2009.

REEVES, M. P. A retrospective report of 90 dogs with suspected cane toad (*Bufo marinus*) toxicity. *Australian Veterinary Journal*, v. 82, n. 10, p. 608-611, 2004.

REZENDE, N. A.; DIAS, M. B.; CAMPOLINA, D.; CHAVÉZ-OLORTEGUI, C.; AMARAL, C. F. S. Standardization of an enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) for detecting circulating toxic venom antigens in patients stung by the scorpion *Tityus serrulatus*. *Rev. Inst. Med. Trop.*, v. 1, n. 31, p. 71-74, 1995.

RIBEIRO, E. L. *Avaliação clínica e laboratorial de cães submetidos ao envenenamento por Tityus serrulatus LUTZ E MELLO, 1922 (Scorpiones, Buthidae)*. 2008. 97 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2008.

RIBEIRO, E. L.; MELO, M. M.; PINTO, M. C. L.; LABARRÈRE, C. R.; GUIMARÃES, P. T. C.; PAES, P. R. O.; LEME, F. O. P. Hemograma de cães submetidos ao envenenamento experimental por *Tityus serrulatus*. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v. 61, n. 1, p. 135-143, 2009.

SAKATE, M. *Curso de atualização: animais peçonhentos*. In: GRUPO DE ESTUDOS EM PATOLOGIA, 2005, São João da Boa Vista. [São João da Boa Vista]: Fundação de Ensino Octávio Bastos, Grupo de Estudos em Patologia, 2005. Palestra.

SENN-RIBEIRO, A.; SILVA, P. H.; CHAIM, O. M.; GREMSKI, L. H.; PALUDO, K. S.; SILVEIRA, R. B.; GREMSKI, W.; MANGILI, O. C.; VEIGA, S. S. Biotechnological applications of brown spider (*Loxosceles* genus) venom toxins. *Biotechnology Advances*, v. 26, p. 210-218, 2008.

SIMÃO, N. M. B. *Intoxicação experimental por veneno de sapo em cães anestesiados: estudos clínico e laboratorial*. 2007. 94 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2007.

SONNE, L.; ROZZA, D. B.; WOLFFENBÜTTEL, A. N.; MEIRELLES, A. E. W. B.; PEDROSO, P. M. O.; OLIVEIRA, E. C.; DRIEMEIER, D. Intoxicação por veneno de sapo em um canino. *Ciência Rural*, v. 38, n. 6, p. 1787-1789, 2008.