

INCIDÊNCIA DE NECROSE CUTÂNEA EM CÃES APÓS O ENVENENAMENTO BOTRÓPICO EXPERIMENTAL, SUBMETIDOS A DIFERENTES TRATAMENTOS

Cutaneous necrosis incidence in dogs submitted to experimental Bothrops envenomation under different treatments

Marília Martins **Melo**¹; Paulo Gabriel Pereira da **Silva Junior**¹; Manuela Maria Barbosa dos **Santos**¹; Rodrigo Cardoso **Rabelo**¹; Ana Maria **Dantas-Barros**²; Maria **Lúcia**³

¹Escola de Veterinária, DCCV, UFMG; ²Faculdade de Farmácia, Farmacognosia UFMG; ³ Escola de Veterinária, UNIFENAS

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi verificar a incidência de necrose no envenenamento botrópico após utilização de diferentes tratamentos. Venenos de *Bothrops moojeni* e *Bothrops alternatus* (0,3mg/kg) foram inoculados (IM) em 32 cães divididos em sete grupos, tratados com soro antibotrópico, flunixin meglumina, extrato aquoso de *Curcuma longa* e extrato hidroalcoólico de *Kalanchoe brasiliensis*.

Palavras-chave: *Bothrops*, soro antibotrópico, *Curcuma longa*, *Kalanchoe brasiliensis*, necrose, cão.

ABSTRACT

The aim of this work was evaluated the necrosis incidence in *Bothrops* envenomation after different treatments. *B. alternatus* and *B. moojeni* venoms. (0,3mg/kg) were inoculated in 32 dogs divided in seven groups and treated with specific antivenon, flunixin meglumine, aqueous extract of *Curcuma longa* and *Kalanchoe brasiliensis*.

Keywords: *Bothrops*, antivenon, *Curcuma longa*, *Kalanchoe brasiliensis*, necrosis, dog.

INTRODUÇÃO

O veneno botrópico é capaz de causar um quadro sistêmico e local nos cães. A necrose, cuja frequência nestes acidentes é de 15,7% é a manifestação clínica local mais séria (Rosenfeld, 1971). Ocorre devido à ação direta das miotoxinas sobre a membrana plasmática das células musculares, além da ação indireta, resultante de isquemia, causada pelas metaloproteinases, que degradam os vasos sanguíneos, induzindo a um extravasamento e déficit na perfusão muscular (Gutiérrez, 1990). Após aplicação do soro antibotrópico, a reversão dos efeitos sistêmicos é bem sucedida, porém, a neutralização dos efeitos locais muitas vezes não é obtida. Esta ineficácia na antagonização do soro antibotrópico não se deve a ausência de anticorpos no local da picada, mas devido à rápida liberação de mediadores químicos endógenos (Gutiérrez & Lomonte, 1989). Vários tratamentos estão sendo estudados na tentativa da reversão do quadro local. A flunixin meglumina, um antiinflamatório não esteróide, é utilizado pelas suas atividades analgésica, antipirética, além da antiinflamatória, agindo como inibidor reversível da enzima ciclooxigenase (McKellar et al. 1991). Extratos de plantas são pesquisados, buscando isolar um antiinflamatório ou mesmo inativar a ação do veneno ofídico (Mors, 1991). Plantas como *Kalanchoe brasiliensis* e *Curcuma longa* são utilizadas no tratamento de feridas e processos inflamatórios (Ammon et al., 1992, Mourão et al., 1999). Objetivou-se nesta pesquisa avaliar a incidência de necrose no envenenamento botrópico em cães após diferentes tratamentos.

MATERIAL E MÉTODOS

Veneno botrópico liofilizado, diluído em solução fisiológica de cloreto de sódio 0,9%, na proporção de 3mg para cada 10ml de salina, foi inoculado (0,3mg/kg p.v.) por via intramuscular em trinta e dois cães, de ambos os sexos, sem raça definida, com peso médio de 10kg. Dos 32 cães, 15 receberam o veneno de *Bothrops alternatus*, na região intra-escapular e foram divididos em três grupos, com cinco animais cada, recebendo os seguintes tratamentos: Grupo I – aplicação tópica de salina (0,9%) três vezes ao dia, durante quatorze dias; Grupo II – aplicação tópica de extrato hidroalcoólico de *Kalanchoe brasiliensis* (100%) três vezes ao dia, durante quatorze dias; Grupo III – soro antibotrópico, 1ml para cada 5,0mg de veneno inoculado, via EV, em dose única. Cinco cães receberam o veneno de *Bothrops moojeni* na região intra-escapular e foram tratados com salina (0,9%), uso tópico três vezes ao dia, durante quatorze dias (Grupo IV). Doze cães receberam o veneno de *B. alternatus* na face caudal da coxa esquerda, e foram divididos em três grupos, com quatro animais cada: Grupo V – flunixin meglumina, 1,1mg/kg, 24h, durante cinco dias, via IM; Grupo VI – aplicação tópica de extrato aquoso de *Curcuma longa* (33%) três vezes ao dia durante cinco dias; Grupo VII – soro antibotrópico, 1ml para cada 5,0mg de veneno inoculado, via EV, em dose única. Avaliou-se a ocorrência e o diâmetro da necrose em todos os animais.



RESULTADOS E DISCUSSÃO

Trinta minutos após a aplicação do veneno, todos os animais apresentaram edema em graus variados. A atividade edematogênica dos venenos botrópicos é evidente nos modelos experimentais e a maioria dos componentes do veneno desencadeia um processo inflamatório de maneira indireta, liberando ou induzindo a liberação de autacóides no organismo. Vários mediadores parecem estar envolvidos, incluindo fator de necrose tumoral, histamina, bradicinina, prostaglandinas, leucotrienos e eicosanóides derivados do ácido araquidônico. Desse modo a origem multifatorial do edema, complexidade dos mecanismos do processo inflamatório e a diversidade de ações que podem apresentar os venenos de distintas espécies de *Bothrops*, como o desenvolvimento de necrose, representam um obstáculo importante para uma abordagem terapêutica adequada. Dos quinze animais que receberam o veneno de *B. alternatus* entre as escápulas, dois (13,3%) apresentaram necrose: 1°) um animal tratado com o soro antibotrópico (GIII) apresentou necrose inter-escapular (1,5cm de diâmetro), no 5° dia após o envenenamento. Esta necrose evoluiu rapidamente, e no 7° dia havia uma grande área de 10cm de diâmetro, com vários pontos de ulceração. Somente no 21°, a lesão havia envolvido totalmente; 2°) um animal tratado com o extrato hidroalcoólico de *K. brasiliensis* (GII), seis dias após a inoculação do veneno apresentou necrose inter-escapular (0,7cm de diâmetro), que atingiu área total de 8cm ao final do 8° dia. A regressão completa foi notada no 14° dia. Apesar do grupo II, ter apresentado a menor média de grau de edema com ocorrência mais tardia e recuperação mais rápida quanto comparada aos outros grupos, este tratamento não foi eficaz na prevenção da necrose, apresentando a mesma proporção (20%) que o grupo tratado com soro antibotrópico (GIII). Nos cães que receberam o veneno de *B. moojeni* (GIV) na região inter-escapular não foi observada necrose local. Dos doze animais que receberam veneno de *B. alternatus* na face caudal da coxa, dez apresentaram necrose (83,3%). Todos os animais tratados com flunixin meglumina (GV) mostraram área de necrose (2,5cm de diâmetro) seis horas após a inoculação do veneno, sendo observado uma área total de necrose de 13cm a partir do 5° dia, que se manteve até o 14° dia. As prostaglandinas são mediadores do processo inflamatório e a inibição de sua síntese ou ação diminui a dor e o edema associado com a injúria. Porém, esta ação exercida pela flunixin meglumina não foi suficiente para o controle do edema e necrose. Também todos os animais tratados com soro antibotrópico (GVII) apresentaram necrose (1,0cm de diâmetro) a partir das 48 horas após a inoculação do veneno, que se manteve até o 7° dia. Dois animais tratados com o extrato aquoso de *C. longa* (GVI) apresentaram área de necrose (2,0cm de diâmetro), no 6° dia após a inoculação do veneno e após o último dia de tratamento tópico (5° dia). Estes resultados concordam com Takahira (1999), que demonstrou que o veneno de *B. alternatus* possui maior atividade necrosante quando comparado ao veneno de *B. moojeni*. Também, é importante salientar, que locais diferentes de inoculação de veneno também podem levar a diferentes respostas, devido a perfusão tecidual. Com relação ao tratamento, observou-se nos animais que receberam veneno na parte interna da coxa e foram tratados com *C. longa* uma menor incidência de necrose, além de menor área. O efeito satisfatório do extrato aquoso de *C. longa* sobre a necrose, possivelmente se deve aos componentes capazes de inativar toxinas e enzimas proteolíticas do veneno botrópico, como o ar-turmerone. Deve ser ressaltado, que estes pequenos pontos de necrose só apareceram quando o tratamento foi suspenso. Dos nove animais tratados com soro antibotrópico, cinco apresentaram necrose concordando com Gutiérrez et al. (1998), que os soros antiofídicos falham em reverter os danos locais do envenenamento botrópico, devido a rápida resposta inflamatória desenvolvida no local da picada.

CONCLUSÃO

Independente do local inoculado (interescapular ou face interna da coxa), o veneno de *B. alternatus* foi capaz de causar uma maior incidência de necrose do que veneno de *B. moojeni*.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMMON, H.P.T. et al. Curcumin: a potent inhibitor of leukotriene B4 formation in rat peritoneal polymorphonuclear neutrophils (PMNL). *Planta Medica*, v.58, p.226, 1992.
2. GUTIÉRREZ, J.M. Local pathological effects induced by *Bothrops* snake venoms. *Mem. Inst. Butantan*, n.52, p.37-38, 1990.
3. GUTIÉRREZ, J.M.; LOMONTE, B. Local tissue damage induced by *Bothrops* snake venoms: a review. *Mem. Inst. Butantan*, n.51, p.211-223, 1989.
4. MCKELLAR, Q.A.; GALBRAITH, E.A.; SIMMONS, R.D. Pharmacokinetics and serum thromboxane inhibition of two NSAIDs when administered to dogs by the intravenous or subcutaneous route. *Journal of small animal Practice*, v.32, p.335-340, 1991.
5. MORS, W.B. Plants active against snake bite. *Memória do Instituto Oswaldo Cruz*, v.86, n.2, p.193, 1991.
6. MOURÃO, R.H.V. et al. Antiinflammatory activity and acute toxicity (LD₅₀) of the juice of *Kalanchoe brasiliensis* (Comb.) leaves picked before and during blooming. *Phytoterapy research*, v.13, p.352-354, 1999.
7. ROSENFELD, G. Syntomatology, pathology and treatment of snake bites in South America, America. IN: Bucherl, W. & Buckley E.E. ed. *Venomous Animals and their venoms*, 2:345-403, 1971.
8. TAKAHIRA, R.K. Perfil hematológico, hemostático, bioquímico e histopatológico do envenenamento experimental de cães por *Bothrops alternatus* Duméril, 1854 e *Bothrops moojeni* Hoge, 1966. 1999. 195f. Tese (Doutorado em Clínica Veterinária) – Universidade Estadual Paulista.