

EFEITOS DO SORO ANTIBOTRÓPICO NAS ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS INDUZIDAS EM CÃES PELO VENENO DE *Bothrops moojeni*¹

Edivar Pereira dos Santos²

Elmiro Santos Resende³

Paulo Vítor Portella da Silveira⁴

Djalma José Fagundes⁵

Santos EP, Resende ES, Silveira PVP, Fagundes DJ. Efeitos do soro atibotrópico nas alterações hemodinâmicas induzidas em cães pelo veneno de *Bothrops moojeni*. Acta Cir Bras [serial online] 2000 Jan-Mar;15(1). Available from: URL: <http://www.scielo.br/acb>.

RESUMO: Para determinar o efeito do soro antibotrópico nas alterações hemodinâmicas utilizou-se 16 cães machos mestiços, sedados e mantidos intubados sob respiração espontânea. O soro antibotrópico foi eficaz para neutralizar a ação hipotensora, bem como evitou a queda do débito cardíaco e elevação da resistência vascular pulmonar, sem elevação da resistência vascular sistêmica, da frequência cardíaca e da pressão em capilar pulmonar nas condições experimentais acima assinaladas.

DESCRIPTORES: Soro antibotrópico. Hipotensão. Choque. Cães.

INTRODUÇÃO

Estima-se que ocorram no mundo 30.000 à 40.000 mortes anuais como consequência de picadas por serpentes venenosas; o maior número de casos ocorre na Birmânia e no Brasil¹⁴.

As ações do veneno incluem as atividades: necrosante⁷; coagulante, hemorrágica⁹ e hipotensora¹¹.

A capacidade de neutralização do soro não depende da farmacocinética do veneno e soro, mas é proporcional a concentração e o poder neutralizante dos anticorpos presentes no soro⁶.

Considerando que as serpentes do gênero *Bothrops* são responsáveis pela maior parte dos acidentes ofídicos na região do Triângulo Mineiro e que, apesar da mortalidade relativamente baixa de 1%, considerável parcela desses pacientes apresenta hipotensão arterial importante e choque, foi elaborada esta pesquisa experimental no sentido de elucidar as ações do soro antibotrópico sobre as alterações hemodinâmicas em animais sob ação do veneno da serpente do gênero *Bothrops*.

Para concluir a experiência piloto deparou-se com várias dificuldades:

Services on Demand

Article

-  Article in xml format
-  Article references
-  How to cite this article
-  Curriculum ScienTI
-  Automatic translation
-  Send this article by e-mail

Indicators

-  Cited by SciELO
-  Access statistics

Related links

Share

More 

More

 Permalink

MÉTODO

EXPERIÊNCIA PILOTO

Utilizou-se 5 cães para completar a experiência piloto.

AMOSTRA

ANIMAIS

Utilizou-se 16 cães machos, adultos, mestiços, selecionados e cedidos pelo Centro de Controle de Zoonoses e Vigilância Sanitária de Uberlândia.

Os cães foram submetidos a jejum de véspera e tinham livre acesso à água no dia do experimento para evitar uma possível desidratação.

DISTRIBUIÇÃO DOS GRUPOS

Os animais foram distribuídos em dois grupos de 8 cães:

GRUPO A – Inoculação de veneno de cobra, com peso médio de $13,437 \pm 1,41$ Kg.

GRUPO B – Inoculação de soro antibotrópico e veneno de cobra, com peso médio de $14,375 \pm 2,75$ Kg.

PROCEDIMENTOS

ANESTESIA

Empregou-se pentobarbital sódico, na dose de 30 mg/kg de peso corpóreo, administrados até perda dos reflexos ciliares e doses complementares conforme necessidade. Intubação orotraqueal, cânula 34 French com balão inflável e mantidos com respiração espontânea.

ATO CIRÚRGICO

Colocação de eletrodos pela transfixação da pele e tecido subcutâneo do tórax, abdome e região coxofemoral para monitoração cardíaca.

Dissecção de veia braquial direita e colocação de cateter siliconizado 6 French, para hidratação. Dissecção de veia jugular externa na linha imaginária que liga a cartilagem cricóide ao processo mastóideo do osso temporal, aplicação de cateter Swan-Ganz duplo Lúmen 7,0 French até atingir a artéria pulmonar, orientado pelo polígrafo Dixtal, para aferição de pressões e débito cardíaco por termodiluição.

Dissecção de veia e artéria femorais no terço proximal da coxa direita e colocação de cateter siliconizado 8 French para infusão de soro antibotrópico, veneno, medidas de pressões intra-arterial e coleta de amostras de sangue heparinizado para realização de gasometrias.

MEDIDAS HEMODINÂMICAS

O registro pressórico foi obtido em polígrafo Dixtal e as leituras de débito cardíaco em debitômetro Hewlett Packard.

Após o preparo cirúrgico os animais foram hidratados com solução de cloreto de sódio a 0,9% em um volume em mililitros equivalentes a 5% de seu peso corpóreo expresso em gramas. A mesma solução foi utilizada para manutenção na dose de 20 ml/kg/h durante a realização do experimento.

Seguiu-se um período de estabilização de 40 minutos.

GRUPO A (VENENO)

Realizou-se medidas hemodinâmicas em condições basais (CB) e de controle aos 15 minutos (C1) das pressões arteriais sistêmicas (PAS), pressão arterial pulmonar (PAP), pressão capilar pulmonar (PCP), débito cardíaco (DC), frequência cardíaca (FC) e temperatura (T).

Em seguida administrou-se na veia cava inferior peçonha bruta de *Bothrops moojeni*, 0,3 mg/kg de peso corporal, mantida sob refrigeração, coletada de um animal adulto capturado na região do Triângulo Mineiro. A dose foi diluída em 50 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9% e infundida durante 10 minutos com bomba de infusão contínua.

Realizou-se determinações hemodinâmicas imediatamente após a infusão do veneno, 15, 30 e 60 minutos após a infusão do mesmo. Coleta de sangue arterial com anticoagulante para gasometria nos períodos controle aos 15 e 60 minutos após infusão do veneno.

GRUPO B (SORO E VENENO)

Realizou-se medidas em condições basais (CB), das pressões arteriais sistêmicas (PAS), pressão arterial pulmonar (PAP), pressão capilar pulmonar (PCP), débito cardíaco (DC), frequência cardíaca (FC) e temperatura (T).

Administrou-se na veia cava inferior soro antibotrópico, produzido pelo Instituto Butantan, volume dez vezes a dose preconizada para neutralização da peçonha e 15 minutos após registrou-se medidas hemodinâmicas. Em seguida administrou-se na veia cava inferior peçonha bruta de *Bothrops moojeni*, 0,3 mg/kg de peso corpóreo, mantida sob refrigeração, coletada de um animal adulto capturado na região do Triângulo Mineiro. A dose foi diluída em 50 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9% infundida durante 10 minutos com bomba de infusão contínua.

Realizou-se determinações hemodinâmicas imediatamente após a infusão do veneno, 15, 30 e 60 minutos após a infusão do veneno. Coletas de sangue arterial com anticoagulante para gasometria nos períodos de controle aos 15 e 60 minutos após a infusão do veneno. Todos animais foram sacrificados após o término de cada experimento.

RESULTADOS

Os dados coletados em relação as medidas hemodinâmicas estão nos [gráficos de I a VII](#).

As ações do veneno de *Bothrops moojeni* não resultou em alterações significantes que viessem modificar os dados da frequência cardíaca ([gráfico 1](#))

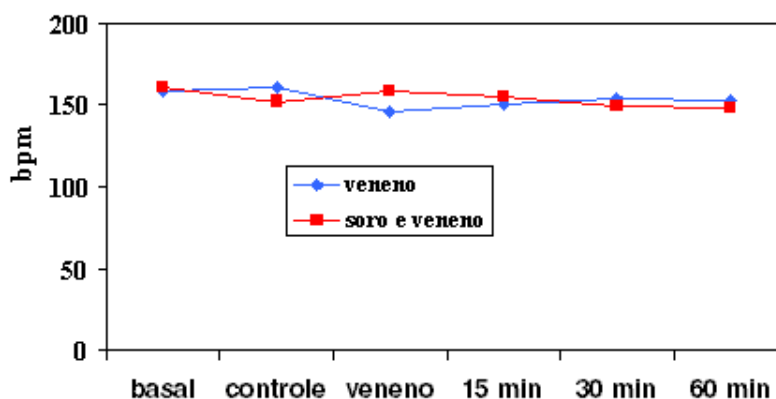


Gráfico 1 – Média da frequência cardíaca (em bpm), nos grupos A e B, nos diversos tempos do experimento.
Grupo A – Veneno - Grupo B – Soro e Veneno

Os cães que receberam injeções de veneno botrópico apresentaram hipotensão arterial intensa imediatamente após infusão do veneno e manteve até o final do experimento. Os cães que receberam soro antibotrópico prévio não apresentaram hipotensão ([gráfico 2](#)).

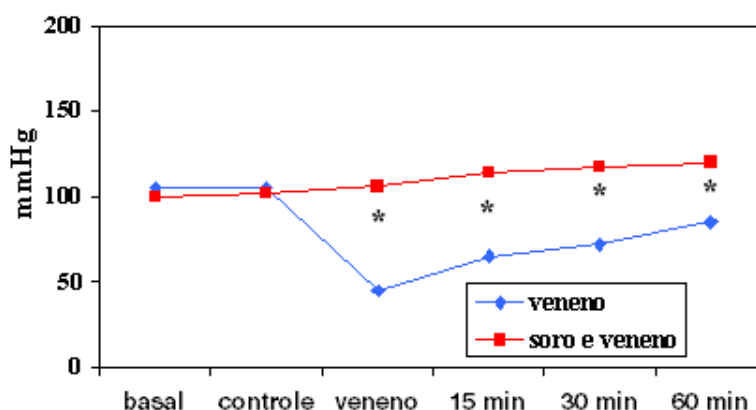


Gráfico 2 – Pressão arterial média sistêmica (em mmHg), nos grupos A e B, nos diversos tempos do experimento.
Grupo A – Veneno - Grupo B – Soro e Veneno - * significante

Houve aumento da pressão arterial média pulmonar especialmente 15 min após injeção do veneno. O soro antibotrópico evitou a ocorrência de hipertensão na artéria pulmonar ([gráfico 3](#)).

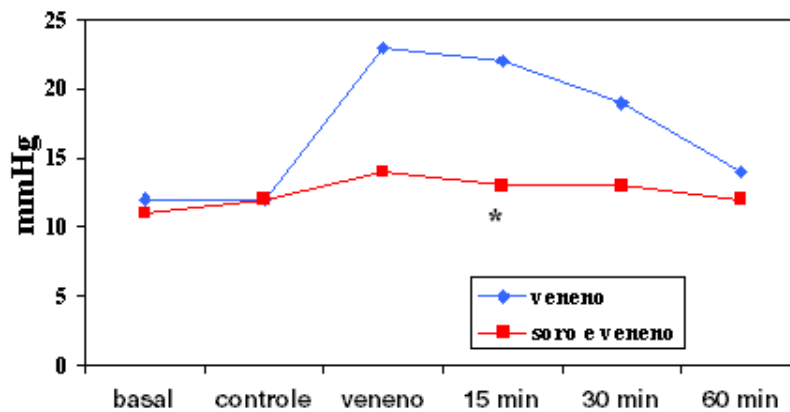


Gráfico 3 – Valores da pressão arterial média pulmonar (em mmHg), nos grupos A e B, nos diversos tempos do experimento.
Grupo A – Veneno - Grupo B – Soro e Veneno - * significante

Apesar do aumento da pressão na artéria pulmonar não alterou a pressão ao nível de capilares pulmonares ([gráfico 4](#)).

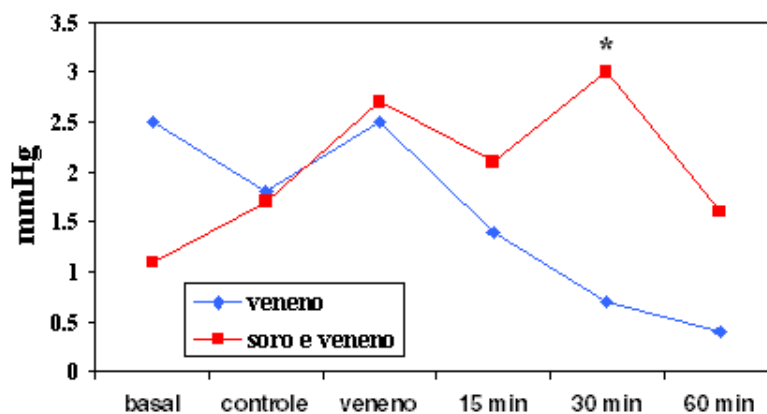


Gráfico 4 – Valores da pressão capilar pulmonar (em mmHg), nos grupos A e B, nos diversos tempos do experimento.
Grupo A – Veneno - Grupo B – Soro e Veneno - * significante

A injeção de veneno da serpente *Bothrops moojeni* resultou na queda de débito cardíaco até o final do experimento. Nos cães que receberam injeção prévia de soro antibotrópico não se manifestaram diminuição de débito ([gráfico 5](#)).

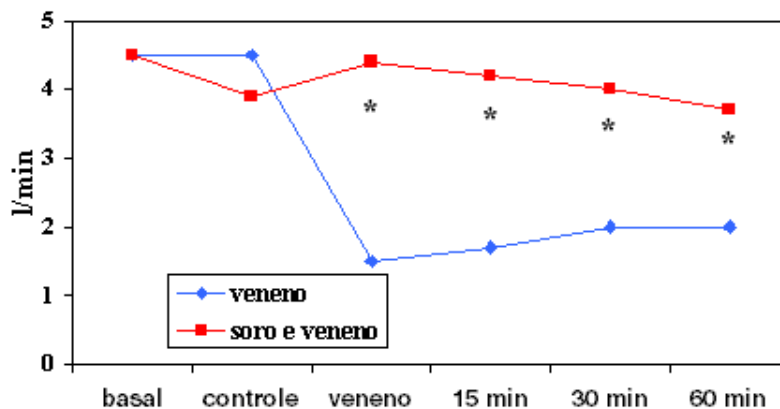


Gráfico 5 – Valores do débito cardíaco (em l/min), nos grupos A e B, nos diversos tempos do experimento.

Grupo A – Veneno - Grupo B – Soro e Veneno - * significante

No grupo veneno não houve aumento da resistência vascular sistêmica total. Houve discreto aumento aos 30 min e 60 minutos nos cães que receberam injeção prévia de soro antiofídico ([gráfico 6](#)).

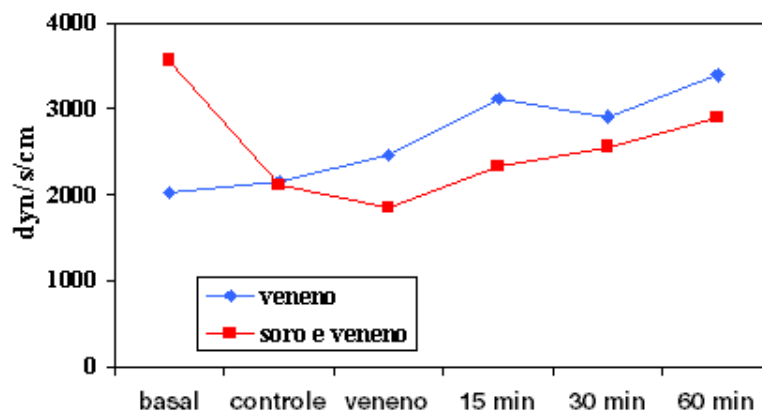


Gráfico 6 – Valores da resistência vascular sistêmica (dyn/s/cm⁻⁵), nos grupos A e B, nos diversos tempos do experimento.

Grupo A – Veneno - Grupo B – Soro e Veneno

Os cães que receberam injeção de veneno da serpente *Bothrops moojeni* apresentaram aumento da resistência vascular pulmonar. Na injeção prévia de soro antiofídico não houve alteração significativa da resistência vascular pulmonar pela injeção do veneno ([gráfico 7](#)).

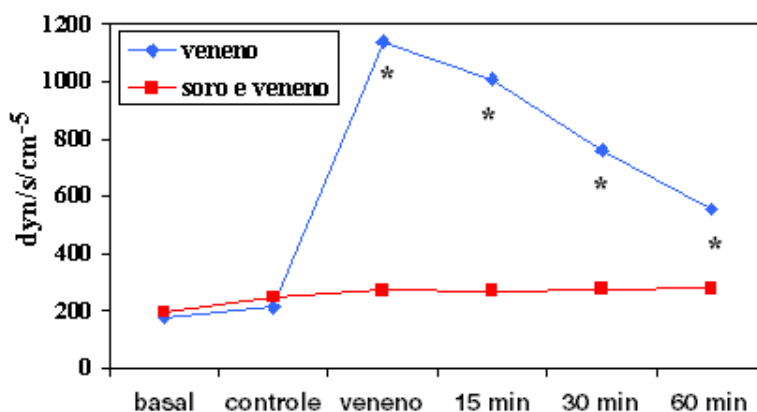


Gráfico 7 – Valores da resistência vascular pulmonar (dyn/s/cm⁻⁵),

nos grupos A e B, nos diversos tempos do experimento.
Grupo A – Veneno - Grupo B – Soro e Veneno - * significante

DISCUSSÃO DO MÉTODO:

Para concluir a experiência piloto deparou-se com várias dificuldades:

Além da dose, a velocidade de infusão do veneno determinou óbito na maioria dos cães. Desta maneira, optou por diluição em solução fisiológica ao abrigo da luz e tempo de infusão mínimo de 10 minutos.

A escolha do cão mestiço se deve a maior resistência orgânica para suportar as agressões do veneno de cobra e parâmetros hemodinâmicos conhecidos.

A divisão em dois grupos de animais teve como objetivo verificar as alterações e compará-las em cada grupo.

Para tornar a amostra mais homogênea utilizou-se cães machos adultos por não apresentar variações hormonais que poderiam alterar os resultados decorrentes de eventual prenhez.

A necessidade de um período longo de sedação, 180 minutos, optou-se pelo hipnótico pentobarbital sódico.

Os cães foram mantidos com respiração espontânea para evitar alterações hemodinâmicas decorrentes de pressão positiva intra-torácica pela insuflação proveniente de respiradores artificiais.

O peso dos animais é fator importante, porque cães com peso inferior a 11 kg de peso corpóreo impossibilita a aplicação de cateter Swan-Ganz 7.0 French.

Para manter a temperatura do cão em torno de 37° C utilizou-se bolsas térmicas sobre o animal.

O veneno de serpentes do gênero *Bothrops* determina, em várias espécies animais e inclusive no homem, alterações hemodinâmicas importantes, caracterizadas principalmente por queda da pressão arterial¹¹.

Serpentes do mesmo gênero de espécies e idades diferentes apresentam peçonhas com ações distintas^{12, 8}.

Em virtude disto, utilizamos veneno colhido de um único animal capturado em nossa região, visando eliminar estas diferenças. O veneno foi utilizado em sua forma bruta na tentativa de reprodução das condições próprias dos acidentes ofídicos.

Inexistem trabalhos que tenham analisado, em condições experimentais semelhantes as nossas, a ação hemodinâmica do veneno de *Bothrops moojeni* e administração prévia do soro antiofídico.

A dose do veneno foi testada em ordem decrescente de 1 mg/kg de peso até 0,5 mg/kg de peso como DL 50, a utilização de 0,3 mg/kg de peso diminuiu a mortalidade.

O tempo de infusão do veneno inferior à 10 minutos apresentava mortalidade elevada.

A aplicação prévia do soro antiofídico volume dez vezes a dose preconizada para a neutralização do veneno, se deve a tentativa de inibir as alterações hemodinâmicas induzidas pelo veneno da serpente *Bothrops moojeni*.

DOS RESULTADOS:

1. FREQUÊNCIA CARDÍACA

No grupo A (veneno) a média da frequência cardíaca foi de 153 bpm e no grupo B (soro e veneno) de 154 bpm ([Gráfico 1](#)).

A análise de variância de Friedman não demonstra diferença significativa entre as fases estudadas.

Aplicando o teste de Mann-Whitney para comparar os dois grupos, verificou que estes se comportam igualmente.

A ausência de taquicardia sugere efeito parassimpático persistente ou ação direta do veneno nos barorreceptores.

2. PRESSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

No grupo A a média da pressão arterial média sistêmica foi de 79 mmHg

No grupo B a média da pressão arterial média sistêmica foi de 109 mmHg.

No grupo A a pressão arterial média sistêmica apresentou queda intensa e significativa após infusão do veneno: 15 e 30 minutos. O teste de comparações múltiplas mostrou serem as fases do experimento imediatamente

após infusão do veneno, 15 e 30 minutos menores que a obtida em condições basais e controle.

No grupo B a pressão arterial média sistêmica não apresentou queda após infusão do veneno. O teste de comparações múltiplas mostrou serem as fases do experimento 30 e 60 minutos após infusão do veneno maiores que a obtida em condições basais e controle.

Aplicando-se o teste de Mann-Whitney para comparar os dois grupos verificou que estes se diferiram em relação a pressão arterial média sistêmica: imediatamente após a infusão de veneno, 15, 30 e 60 minutos ([Gráfico 2](#)).

O emprego de soro antibotrópico no grupo B inibiu o efeito hipotensor do veneno da serpente *Bothrops moojeni* nos cães sedados com pentobarbital sódico.

Estudos realizados com peçonha de outras espécies do gênero *Bothrops* demonstraram que a pressão arterial cai significativamente 30 minutos após a infusão do veneno, permanecendo abaixo de seus valores basais até o final do experimento^{2, 10}.

O presente estudo revelou queda imediata da pressão arterial sistêmica quando comparada às condições basais.

Este comportamento da pressão arterial tem sido atribuído, em experimentos semelhantes, à liberação de bradicinina e consequentemente histamina. Apesar do efeito fugaz da bradicinina, estudos em venenos de *Bothrops jararaca* identificaram a presença de um fator potencializador desta substância¹³. Este fator revelou-se posteriormente como pertencente a uma família de peptídeos capazes de inibir a enzima catalizadora da degradação da bradicinina e formadora da angiotensina II (Quinase II)⁵. Desta forma, efeitos persistentes sobre a pressão arterial poderiam ser explicados. A redução da pressão arterial pode ser atribuída a alterações da resistência vascular sistêmica e do volume sistólico. Este último, por sua vez, é dependente do retorno venoso e da função contrátil do miocárdio.

3. PRESSÃO MÉDIA NA ARTÉRIA PULMONAR

No grupo A a média da pressão na artéria pulmonar foi de 17 mmHg.

No grupo B a média da pressão na artéria pulmonar foi de 12 mmHg.

A pressão arterial média pulmonar apresentou elevação significativa 15 minutos após infusão do veneno. O teste de comparações múltiplas mostrou níveis pressóricos maiores nas fases do experimento: imediatamente após infusão do veneno e 15 minutos após infusão do mesmo.

No grupo B, a análise estatística não mostrou aumento da pressão arterial pulmonar.

A aplicação do teste de Mann Whitney para comparar os dois grupos verificou valores inferiores na pressão arterial média pulmonar no grupo B aos 15 minutos após infusão do veneno ([Gráfico 3](#)).

4. PRESSÃO MÉDIA EM CAPILAR PULMONAR

No grupo A a média da pressão capilar pulmonar foi de 1,5 mmHg.

No grupo B a média da pressão capilar pulmonar foi de 2,0 mmHg.

A variância de Friedman tanto no grupo A quanto no B a pressão capilar média pulmonar não apresentou diferença significativa nas fases estudadas.

Aplicando-se o teste de Mann-Whitney para comparar os dois grupos verificou que aos 30 minutos após a infusão do veneno, valores maiores da pressão capilar pulmonar no grupo B ([Gráfico 4](#)).

5. DÉBITO CARDÍACO

No grupo A a média do débito cardíaco foi de 2,7 l/min.

No grupo B a média do débito cardíaco foi de 4,1 l/min.

O débito cardíaco no grupo A apresentou diminuição significativa até o final do experimento.

A análise estatística mostrou serem as fases do experimento imediatamente após a infusão do veneno, 15 e 30 minutos após infusão do mesmo menores e significantes que a obtida em condições basais.

No grupo B o débito cardíaco não apresentou queda, sugerindo inibição deste efeito causado pelo veneno da serpente *Bothrops moojeni*.

A análise de variância não demonstrou diferença significativa entre as fases estudadas.

Aplicando-se o teste de Mann-Whitney para comparar os dois grupos verificou valores menores e significantes do débito cardíaco no grupo A imediatamente após infusão do veneno, 15, 30 e 60 minutos após infusão do

veneno ([Gráfico 5](#)).

6. RESISTÊNCIA VASCULAR SISTÊMICA TOTAL

O cálculo da resistência vascular sistêmica no grupo A foi de $2677 \text{ dyn/s/cm}^{-5}$.

A análise de variância de Friedman não mostrou significância nas fases estudadas.

No grupo B a média da resistência vascular sistêmica foi de $2553 \text{ dyn/s/cm}^{-5}$.

A análise de variância apresentou valores maiores aos 30 e 60 minutos após a infusão do veneno que imediatamente após infusão do mesmo.

Aplicando-se o teste de Mann-Whitney para comparar os dois grupos verificou que não diferiram em relação ao cálculo da resistência vascular sistêmica ([Gráfico 6](#)).

7. RESISTÊNCIA VASCULAR PULMONAR

No grupo A a média da resistência vascular pulmonar foi de $642 \text{ dyn/s/cm}^{-5}$.

A análise de variância de Friedman mostrou valores maiores imediatamente após infusão do veneno e 15 minutos após infusão do mesmo que nos períodos de controle.

No grupo B a média da resistência vascular pulmonar foi de $257 \text{ dyn/s/cm}^{-5}$.

A análise estatística não apresentou diferença significativa nas várias fases do experimento.

Aplicando o teste de Mann-Whitney para comparar os dois grupos verificou que estes se diferiram em relação a resistência vascular pulmonar imediatamente após infusão do veneno, 15, 30 e 60 minutos após infusão do mesmo, valores maiores no grupo A ([Gráfico 7](#)).

CONCLUSÃO

O soro antibotrópico possui ação de inibir as alterações hemodinâmicas: hipotensão arterial sistêmica, queda do débito cardíaco e elevação da resistência vascular pulmonar, do veneno da serpente *Bothrops moojeni*, em cães sedados com pentobarbital sódico.

REFERÊNCIAS

1. Ameno SK, Ameno CF, Kiryu T, Ijiri, I. IgG subclass distribution of Anti-Horse serum antibodies and natural venom antibodies produced in response to anti venom injection or snake bite in humans. *Toxicon* 1990;28:347-0.
2. Campos JS. Ação do veneno *Bothrops insularis* sobre a tensão arterial. *F Med* 1981;82:9-13.
3. Franceschi JP. Systemic activities of *Bothropic* venoms. *Mem Inst Butantan* 1990;52.
4. Gené JÁ, Roy A, Rojas G, Gutierrez JM, Cerdas L. Comparative study on coagulant, defibrinating, fibrinolytic and fibrinogenolytic activities of Costa Rica Crotaline snake venoms and their neutralization by polyvalent antivenom. *Toxicon* 1989;8:841-8.
5. Goodman & Gilman's - Inhibitors of angiotensin converting enzyme: the pharmacological basis of therapeutics. 7.ed. Macmillan Publishing Company, 1985.
6. Gutierrez JM, Rojas G, Lamont B, Gené JA, Chaves F, Alvarado J, Rojas E. Standardization of assays for testing the neutralizing ability of antivenoms. *Toxicon* 1990;28:1127-32.
7. Jorge MT, Ribeiro LA. Acidentes por serpentes peçonhentas do Brasil. *Ver Ass Med Bras* 1990;36:66-77.
8. Kamiguti AS, Cardoso JLC. Haemostatic changes caused by the venoms of south American snakes. *Toxicon* 1989;27:955-63.
9. Nahas L, Kamiguti AS, Rzeppa HW, Sano IS, Matsunaga S. Effect of heparin on the coagulant action of snake venoms. *Toxicon* 1975;13:457-63.
10. Peraldo, CL. Alterações hemodinâmicas e pulmonares do envenenamento Botrópico; estudo experimental em cães. São Paulo: Escola Paulista de Medicina; 1988.
11. Rocha SM., Beraldo WT, Rosenfeld G. Bradykinin a hypotensive smooth muscle stimulating factor released plasma globulin by snake venoms and by trypsin. *Adolfo Lutz Inst* 1949;february.

12. Rosenfeld G, Hampe OG, Kelen EMA. Coagulant and fibrinolytic activity of animal venoms; determination of coagulant and fibrinolytic index of different species. Mem Instit Butantan 1959;29:143-63.
13. Russel FE, Pufer HW. Pharmacology of snake venoms. Clin Toxicol 1970;3:433-44.
14. Sanford JP. Snake bites in Wyngaarden. In: JB, SMITH LH. Cecil text book of med. 17.ed. Philadelphia: Saunders; 1985. p.1841-3.
15. Santos EP. Efeitos do soro antibotrópico nas alterações hemodinâmicas induzidas em cães pelo veneno de *Bothrops moojeni*. São Paulo: Escola Paulista de Medicina; 1996.

Santos EP, Resende ES, Silveira PVP, Fagundes DJ. Effect bothropic antivenom on haemodynamics changes induced in dog by the *Bothrops moojeni* poison. Acta Cir Bras [serial online] 2000 Jan-Mar;15(1). Available from: URL: <http://www.scielo.br/acb>.

SUMMARY: The hemodynamics effect of the *Bothrops moojeni* poison (*B. m.p.*) were measured on sixteen male cross-bread dogs, divided in two groups of eight dogs each. All dogs were sedated and kept by an oro-tracheal tube on spontaneous ventilation. The antivenom solution was able to neutralize the hypotensive effect and also to prevent the drop of cardiac frequency caused by *B. m.p.* in dogs. No dogs presented alterations on the cardiac frequency.

SUBJECT HEADINGS: Bothrops Antivenom. Hypotensive Effect. Dogs.

Endereço para correspondência:

Dr. Edivar Pereira dos Santos
Rua Tupaciguara, 400,1001
Uberlândia-MG
38400-618

Data do recebimento: 01/08/99
Data da revisão: 15/09/99
Data da aprovação: 21/10/99

1. Trabalho apresentado na Disciplina de Técnica Operatória e Cirurgia Experimental da Universidade Federal de São Paulo.
2. Professor Adjunto de Cirurgia Torácica – UFU.
3. Professor Adjunto de Cardiologia – UFU.
4. Professor Assistente do Departamento de Clínica Médica – UFU.
5. Professor Adjunto de Técnica Operatória e Cirurgia Experimental – UNIFESP.



**Al. Rio Claro, 179/141
01332-010 São Paulo SP Brazil
Tel./Fax: +55 11 3287-8814**



sgolden@terra.com.br