



Avaliação clínica de cães tratados com flunixin meglumina, *Curcuma longa* e soro antibotrópico após envenenamento botrópico experimental (*Bothrops alternatus*)*

Clinical assessment of dogs treated with flunixin meglumine, *Curcuma longa* and specific antivenom after experimental botropic envenoming (*Bothrops alternatus*)

Manuela Maria Barbosa dos Santos¹, Marília Martins Melo², Denise Oliveira Jácome¹, Keila Margarida Ferreira³, Júlio César Cambráia Veado², Letícia Castelo Branco Figueiredo⁴ & Rafael Otávio Cançado Motta⁴

RESUMO

No Brasil, 90% dos acidentes ofídicos são originados pela serpente do gênero *Bothrops*. Distúrbios hemostáticos, edema e necrose são as principais manifestações clínicas observadas, podendo ocorrer também hemorragia, falência renal e choque. O objetivo deste trabalho foi verificar as alterações clínicas provocadas pelo envenenamento experimental por *Bothrops alternatus* em cães, após tratamento com soro antibotrópico, flunixin meglumina e *Curcuma longa* (10%). Foram utilizados 12 cães adultos, sem raça definida, inoculados com 0,3mg/kg do veneno via IM na face caudal da coxa esquerda, tratados 2 horas após o envenenamento, divididos em três grupos de 4 animais, sendo: Grupo I - soro antibotrópico diluído em solução fisiológica 0,9%, dose única suficiente para neutralizar 0,3mg/kg do veneno, via IV; Grupo II - flunixin meglumina 1,1mg/kg via IM, uma vez ao dia, por 5 dias; Grupo III - extrato aquoso de *Curcuma longa* (10%), tópica no local da injeção do veneno, 3 vezes ao dia, por 5 dias. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos na avaliação dos parâmetros clínicos: tempo de perfusão capilar, temperatura retal, frequência cardíaca e frequência respiratória. Observou-se aumento ($p < 0,05$) da frequência cardíaca e queda ($p < 0,05$) da temperatura retal em todos os grupos em relação ao momento controle, que podem ser explicados pela perda de sangue ocasionada pelo envenenamento botrópico. Todos os animais apresentaram dor, hipertermia e edema do membro inoculado, apatia e anorexia. Cães dos grupos II e III apresentaram hematoquesia, e um animal do grupo III apresentou petéquias e equimoses na mucosa oral.

Descritores: soro antibotrópico, flunixin meglumina, *Curcuma longa*, *Bothrops* sp., cão.

ABSTRACT

In Brazil, serpents of *Bothrops* genus cause 90% of the ophidian accidents. Hemostatic disturbs, edema and necrosis are the principal clinical manifestations observed; also, can be observed, hemorrhage, renal failure and shock. The aim of this study was to verify the clinical alterations caused by experimental botropic envenoming (*Bothrops alternatus*) in dogs, after treatment with specific antivenom, flunixin meglumine and *Curcuma longa* (10%). Twelve adult dogs were inoculated in the middle third of the lateral side of thigh with 0.3mg/kg of venom, IM. The dogs were divided into three groups of four animals and the treatment was done two hours after venom inoculation: Group I - specific antivenom diluted in saline (one dosage sufficient to neutralize the venom), IV; Group II - flunixin meglumine (1.1mg/kg, IM, once a day for five days); Group III - topical application of aqueous extract of *Curcuma longa* (10%) (three times a day, for five days). It wasn't observed significant differences among the groups concerning the following clinical parameters: capillary refill time, temperature, heart rate, respiratory frequency. All groups showed increase ($p < 0.05$) of heart rate and decrease ($p < 0.05$) of temperature in relation to control moment, and it was due to blood loss caused by botropic envenoming. All dogs showed pain, hyperthermia and edema of the limb inoculated with venom, apathy and didn't want to eat. Dogs of groups II and III showed hematochezia, and one dog of group III petechiae and ecchymoses on oral mucous.

Key words: antivenom, flunixin meglumine, *Curcuma longa*, *Bothrops* sp., dog.

* Trabalho originado da Dissertação de Mestrado do primeiro autor (Especialidade: Clínica e Cirurgia Veterinária). ¹ Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária da Escola de Veterinária de Belo Horizonte, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). ² Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinárias - UFMG. ³ Bolsista IC-CNPq. ⁴ MV autônomo. CORRESPONDÊNCIA: M. M. B. Santos [e-mail: manubarbosa@hotmail.com; Fax +31 3371 22 02] Rua Conselheiro Joaquim Caetano 933; 30460-540 Belo Horizonte, MG - Brasil.

INTRODUÇÃO

Os aspectos clínicos do acidente botrópico são manifestações no local da picada como edema, dor, equimose e sangramento, e alterações sistêmicas como a incoagulabilidade sangüínea, que pode ser acompanhada de fenômenos hemorrágicos como gengivorragia, hematúria e sangramento em ferimentos recentes [6,24]. Manifestações clínicas como dor intensa, hipertermia, edema e necrose do membro acometido, apatia e anorexia foram observadas em cães por diversos autores [25,34, 35]. O único tratamento disponível para o acidente causado por *Bothrops* consiste na administração do soro específico. No entanto, os efeitos locais provocados por estes venenos são apenas parcialmente neutralizados. Assim, na busca de um tratamento auxiliar que minimize os efeitos diretos da ação do veneno e do quadro inflamatório local que se forma, este trabalho teve por objetivo testar os efeitos terapêuticos da flunixinina meglumina e do extrato aquoso da *Curcuma longa* a 10%, devido a suas conhecidas propriedades antiinflamatórias. A flunixinina meglumina é indicada por Novaes e colaboradores [17], em 1997, como tratamento opcional nos acidentes com serpentes do gênero *Bothrops* em bovinos por ser eficaz na redução do edema e evitar o aparecimento da necrose. A *Curcuma longa* é uma das mais importantes plantas medicinais conhecida por possuir substâncias, como a curcumina e o ar-turmerone, que protegem o homem e os animais contra venenos de serpentes [16]. Considerando também que são poucas as informações na literatura sobre as alterações clínicas (tempo de perfusão capilar - TPC -, temperatura retal - TR -, frequência cardíaca - FC - e frequência respiratória - FR - decorrentes do acidente ofídico nos cães, o conhecimento destas torna-se importante.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram utilizados 12 cães adultos, 10 machos e 2 fêmeas, sem raça definida, com peso médio de $17,62 \pm 4,94$ kg. Os animais foram alojados nos canis do Centro Experimental de Pequenos Animais (CEPA) do Hospital Veterinário da Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais, em Belo Horizonte.

Após exames clínicos e verificação de ausência de alterações que pudessem interferir com o ex-

perimento, os animais receberam uma dose de vacina sextupla¹ e anti-helmíntico². Foram banhados com produto carrapaticida³ e sarnicida⁴. No período da realização do trabalho receberam ração comercial⁵ uma vez ao dia e água à vontade.

O veneno da serpente *B. alternatus* (Figura 1), liofilizado e refrigerado, foi diluído na proporção de 3,0mg em 1mL de solução fisiológica de cloreto de sódio 0,9%, e administrado na dose de 0,3mg/kg de peso corporal [26] em todos os animais via intramuscular na face caudal da coxa esquerda, com agulha hipodérmica (25x7). Antes da inoculação foi realizada a tricotomia e anti-sepsia local. Os tratamentos foram iniciados 2 horas após a inoculação do veneno.

Foram constituídos três grupos experimentais, com quatro animais cada, de acordo com o tratamento instituído:

Grupo I - animais tratados com soro antibotrópico⁶ na dose de 1,0mL para cada 5,0mg de veneno inoculado (dose correspondente à capacidade mínima de neutralização do soro antibotrópico utilizado), diluído em solução fisiológica 0,9% em partes iguais, via intravenosa;

Grupo II - animais tratados com o antiinflamatório Flunixinina meglumina⁷ na dose de 1,1mg/kg de 24/24 horas por cinco dias, via intramuscular;

Grupo III - animais tratados com extrato aquoso a 10% da planta *C. longa*, tópico no local da injeção do veneno, três vezes ao dia por cinco dias.

Os parâmetros clínicos (TPC, TR, FC, FR), o edema e a necrose foram avaliados antes da inoculação do veneno botrópico (T0) e após a inoculação nos seguintes tempos: 2 horas (T1), 6 horas (T2), 24 horas (T3) e assim por diante, com intervalos de 24 em 24 horas até o décimo quarto dia (T4 a T16). O grau de edema foi avaliado realizando medições com paquímetro, e a necrose medindo-se o seu diâmetro em centímetros com régua apropriada.

Para o preparo do extrato aquoso a 10% da planta *Curcuma longa*, foram coletados seus rizomas dos viveiros de plantas terapêuticas e tóxicas da Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais, em Setembro de 2000 (primavera no estado de Minas Gerais). Após lavagem com água destilada, foram pesados 32,7 gramas dos rizomas, triturados e extraídos com 327mL de água destilada por vinte e

quatro horas. Após este período, a solução foi filtrada em papel de filtro e armazenada em frasco de vidro para posterior utilização no tratamento tópico.

Os resultados obtidos do TPC, TR, FC, FR e edema foram delineados em parcelas subdivididas. Todos os resultados foram analisados utilizando-se o método estatístico *t* de *Student* para comparação de médias, com índice de significância $p < 0,05$ [22].

RESULTADOS

Todos os animais apresentaram dor intensa imediatamente após a inoculação do veneno demonstrada pela recusa dos mesmos em se apoiar e deitar sobre o membro inoculado. Observaram-se hipertermia e edema firme. O edema, inicialmente circunscrito, se estendeu para todo o membro inoculado nas primeiras duas horas, atingindo os órgãos genitais, vulva e testículos 48 horas após a inoculação (Figura 2). Observou-se diferença significativa ($p < 0,05$) entre os tempos em todos os grupos, tendo sido observada uma

regressão do edema desenvolvido a partir do sexto dia após a inoculação do veneno. Não foi observada diferença significativa entre os tratamentos na recuperação do edema (Tabela 1), porém, os maiores valores de grau de edema foram observados no grupo II do segundo ao quarto dia após a inoculação do veneno.

Observou-se necrose no ponto de inoculação em todos os animais dos grupos I e II e em dois animais do grupo III. A necrose foi observada seis horas após a inoculação do veneno nos animais do grupo II, vinte e quatro horas após a inoculação do veneno nos animais do grupo I, e cinco dias após a inoculação do veneno nos animais do grupo III. Seis horas após a inoculação do veneno observou-se área de 4cm e 1cm de diâmetro em dois animais do grupo II, respectivamente, e seis dias após a inoculação do veneno estas áreas mediam 10cm de diâmetro. A área de necrose observada nos animais do grupo I foi de no máximo 1cm e dos animais do grupo III, 2cm de diâmetro.

Os animais apresentaram apatia e anorexia após o envenenamento experimental. Porém, continuaram a ingerir água. Essas alterações ocorreram com maior gravidade nos animais dos grupos II e III que não receberam o soro antibotrópico. Os animais



Foto: Marcelo C. C. Malta

Figura 1. Serpente *Bothrops alternatus* Duméril, 1854. Fundação Zôo-Botânica de Belo Horizonte.



Foto: Manuela M. B. dos Santos

Figura 3. Petéquias e equimoses na mucosa oral em cão do grupo III (*Curcuma longa*) 24 horas após a inoculação do veneno de *Bothrops alternatus*.



Foto: Manuela M. B. dos Santos

Figura 2. Equimose e edema do membro inoculado e testículos em cão do grupo II (Flunixinina Meglumina) 24 horas após a inoculação do veneno de *Bothrops alternatus*.

do grupo I se alimentaram no mesmo dia da inoculação do veneno. Vinte e quatro horas após já apoiavam esporadicamente o membro inoculado. Apresentaram também parâmetros clínicos (TPC, TR, FC, FR), fezes e urina normais. Os animais dos grupos II e III voltaram a se alimentar apenas 48h após a inoculação e ainda não apoiavam o membro inoculado.

Os animais tratados com a flunixinina meglumina apresentaram diarreia sanguinolenta 24 horas após a inoculação, observada até o sexto dia após a inoculação do veneno. Dois animais do grupo III, tratados com extrato aquoso de *C. longa* a 10% apresentaram apatia profunda e hipotermia (TR: 36°C) entre 24-48 horas após a inoculação do veneno. Um deles apresentou também diarreia sanguinolenta 72 horas após a inoculação e outro apresentou petéquias e equimoses na mucosa oral 24 horas após a inoculação (Figura 3). Para evitar o óbito desses animais, estes receberam aquecimento com aquecedor elétrico e solução fisiológica 0,9% aquecida, via intravenosa.

Dois animais, um do grupo II e um do grupo III, apresentaram transudação serossanguínea no membro inoculado entre 24-72 horas após a inoculação do veneno. Um animal do grupo II apresentou também sangramento nasal 4 horas após a inoculação do

veneno. Todos os animais apresentaram sinal de hemorragia no local da colheita de sangue, havendo grande formação de hematomas nos animais dos grupos II e III. Todos os animais apresentaram também alterações da coagulabilidade sangüínea.

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos quanto à frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura retal e tempo de perfusão capilar (Tabelas 2 a 5). Observou-se aumento significativo ($p < 0,05$) da frequência cardíaca em todos os grupos após a inoculação do veneno botrópico, sendo que apenas em T2 (6 horas após a inoculação) os valores se encontraram acima dos parâmetros normais para a espécie (Tabela 2). Pôde-se observar aumento da temperatura retal seis horas (T2) após a inoculação do veneno nos animais do grupo I sem significado estatístico (Tabela 4). Observou-se, posteriormente, uma queda da temperatura retal em todos os grupos, sendo que os valores mantiveram-se dentro da normalidade.

Duas horas após a inoculação do veneno, os animais do grupo I apresentaram aumento do TPC, diferenciando-se ($p < 0,05$) dos grupos II e III, e seis horas após a inoculação do veneno, o grupo II apresentou também aumento do TPC, diferenciando-se ($p < 0,05$) dos grupos I e III (Tabela 5).

Tabela 1. Valores médios do edema (cm) de 12 cães, antes e após envenenamento botrópico experimental.

Tempo Grupo	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12	T13	T14	T15	T16
I	0,600 (CDE-a)	1,550 (Aa)	1,100 (Ba)	1,100 (Bb)	1,075 (Bbc)	0,850 (BCb)	0,700 (CDa)	0,650 (CDa)	0,375 (DEF-a)	0,300 (EFG-a)	0,275 (EFG-a)	0,175 (FGa)	0,075 (FGa)	0,075 (FGa)	0,025 (Ga)	0 (Ga)
II	0,700 (Ba)	0,925 (Bb)	1,400 (Aa)	1,700 (Aa)	1,500 (Aa)	1,500 (Aa)	0,875 (Ba)	0,175 (Cb)	0,050 (Ca)	0,025 (Ca)	0 (Ca)	0 (Ca)	0 (Ca)	0 (Ca)	0 (Ca)	0 (Ca)
III	0,325 (CDa)	0,925 (Bb)	1,275 (Aa)	1,275 (Ab)	1,275 (Aac)	0,950 (ABb)	0,800 (Ba)	0,450 (Cab)	0,225 (CDa)	0,100 (CDa)	0,050 (Da)	0,050 (Da)	0,050 (Da)	0,050 (Da)	0,050 (Da)	0,025 (Da)

Médias seguidas de letras maiúsculas iguais não diferem estatisticamente entre os tempos dentro de cada grupo ($p < 0,05$).
Médias seguidas de letras minúsculas iguais não diferem estatisticamente entre os grupos para cada tempo ($p < 0,05$).

Tabela 2. Valores médios da frequência cardíaca - FC(bpm) - de 12 cães, antes e após envenenamento botrópico experimental.

Tempo Grupo	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9
I	98 (Aa)	121 (CDa)	135,5 (Da)	126 (Da)	126 (Da)	101,5 (ABa)	119 (BCa)	104,5 (ABCa)	104,5 (ABCa)	101,5 (ABa)
II	112,5 (Aa)	109 (Aa)	146,5 (Ca)	122 (ABa)	122,5 (ABa)	135 (BCb)	121,5 (ABa)	121 (ABa)	122 (Aba)	111 (Aa)
III	102 (Aa)	113,5 (ABCa)	143 (Da)	127 (CDa)	122 (BCa)	122 (BCab)	120,5 (BCa)	121 (BCa)	106,5 (Aba)	101 (Aa)

Médias seguidas de letras maiúsculas iguais não diferem estatisticamente entre os tempos dentro de cada grupo ($p < 0,05$).
Médias seguidas de letras minúsculas iguais não diferem estatisticamente entre os grupos para cada tempo ($p < 0,05$).

Tabela 3. Valores médios da frequência respiratória - FR (mpm) - de 12 cães, antes e após envenenamento botrópico experimental.

Tempo Grupo	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9
I	19,75 (Aa)	17,25 (Aa)	21,50 (Aa)	20,00 (Aa)	23,5 (Aa)	20,00 (Aa)	23,00 (Aa)	23,00 (Aa)	25,5 (Aa)	26,5 (Aa)
II	30,75 (ABCa)	24,50 (ABa)	24,50 (ABa)	23,75 (ABa)	21,50 (ABa)	28,00 (ABCa)	30,00 (ABCa)	27,00 (ABCa)	36,00 (Ca)	31,50 (BCa)
III	22,00 (Aa)	21,75 (Aa)	28,50 (ABCa)	29,00 (ABCa)	30,00 (ABCa)	34,00 (Bca)	24,5 (ABa)	37,00 (Ca)	30,00 (ABa)	33,00 (BCa)

Médias seguidas de letras maiúsculas iguais não diferem estatisticamente entre os tempos dentro de cada grupo ($p < 0,05$).
Médias seguidas de letras minúsculas iguais não diferem estatisticamente entre os grupos para cada tempo ($p < 0,05$).

Tabela 4. Valores médios da temperatura retal - TR (°C) - de 12 cães, antes e após envenenamento botrópico experimental.

Tempo Grupo	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9
I	39,23 (ABCa)	39,38 (ABCa)	39,78 (Ca)	39,38 (ABCa)	39,45 (Ba)	38,90 (ABa)	39,50 (BCa)	38,85 (ABa)	39,00 (ABa)	38,78 (Aa)
II	39,23 (Aa)	39,05 (Aa)	39,10 (Aa)	38,93 (Aa)	39,28 (Aa)	39,15 (Aa)	39,30 (Aa)	38,93 (Aa)	38,75 (Aa)	38,75 (Aa)
III	39,40 (ABa)	39,45 (Ba)	39,23 (ABa)	38,80 (ABa)	38,83 (ABa)	39,20 (ABa)	38,98 (ABa)	38,78 (ABa)	38,85 (ABa)	39,03 (ABa)

Médias seguidas de letras maiúsculas iguais não diferem estatisticamente entre os tempos dentro de cada grupo ($p < 0,05$).
Médias seguidas de letras minúsculas iguais não diferem estatisticamente entre os grupos para cada tempo ($p < 0,05$).

Tabela 5. Valores médios do tempo de perfusão capilar - TPC (segundos) - de 12 cães, antes e após envenenamento botrópico experimental.

Tempo Grupo	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9
I	2 (Aa)	3 (Bb)	2 (Aa)	2,5 (ABa)	2,5 (ABa)	2,25 (Aa)	2 (Aa)	2 (Aa)	2 (Aa)	2 (Aa)
II	2,5 (Aa)	2 (Aa)	3,25 (Bb)	2,5 (Aa)	2,5 (Aa)	2 (Aa)	2 (Aa)	2 (Aa)	2 (Aa)	2 (Aa)
III	2,25 (Aa)	2,25 (Aa)	2,5 (ABa)	3,0 (Ba)	2,5 (Aa)	2 (Aa)	2 (Aa)	2 (Aa)	2 (Aa)	2 (Aa)

Médias seguidas de letras maiúsculas iguais não diferem estatisticamente entre os tempos dentro de cada grupo ($p < 0,05$).
Médias seguidas de letras minúsculas iguais não diferem estatisticamente entre os grupos para cada tempo ($p < 0,05$).

DISCUSSÃO

O edema e a dor no membro inoculado apresentados pelos animais se deve ao processo inflamatório causado pelas frações proteolíticas do veneno. O edema é inicialmente circunscrito, estendendo-se para os órgãos genitais devido ao extravasamento de líquido para o espaço extravascular. A necrose tecidual é também decorrente da atividade proteolítica do veneno e, ainda, da isquemia conseqüente às alterações circulatórias que se

processam [3,7,20,28]. O efeito satisfatório da *Curcuma longa* observado nos animais do grupo III na recuperação das lesões locais, principalmente a necrose, se deve aos seus componentes capazes de inativar as toxinas e enzimas proteolíticas e hemorrágicas do veneno de *B. alternatus*, como o ar-turmerone, e aos componentes com ação antiinflamatória, como a curcumina [1,4,18,29-33]. O uso de plantas no tratamento de acidentes por serpentes já foi reconhecido há bastante tempo, mas somente nos últimos vinte anos tem merecido atenção cien-

tífica, sendo assim, pouco se conhece da atividade dos compostos químicos identificados nessas plantas e do possível mecanismo de ação destes compostos. O mecanismo de ação da curcumina como agente antiinflamatório não está completamente elucidado; existem indicações de que esta interage fortemente com macromoléculas biológicas como proteínas séricas, albumina e ácido hialurônico, e provavelmente inibe as vias lipooxigenase e prostaglandina sintetase [16].

A flunixinina meglumina é um antiinflamatório não-esteróide utilizado pelas suas propriedades analgésica, antiinflamatória e antipirética, neste trabalho não foi observado efeito analgésico satisfatório da flunixinina meglumina [21,36] nos animais do grupo II. Esta também não se mostrou efetiva para o controle da necrose causada pelo veneno botrópico.

A diarreia sanguinolenta, observada nos animais do grupo II, pode ser explicada pela ação do veneno botrópico e pelos efeitos colaterais do antiinflamatório flunixinina meglumina sobre a mucosa gástrica e intestino delgado, causando irritação local e inibição da síntese de prostaglandinas protetoras da mucosa gástrica [5,8,14,15].

O veneno botrópico possui também componentes que afetam a hemostasia, causando mudanças na coagulação do sangue e da função plaquetária. A maioria desses componentes possui propriedades anticoagulantes (conversão do fibrinogênio em fibrina, ativação da protrombina e do Fator X), levando ao consumo dos fatores de coagulação, tornando o sangue incoagulável [9,10,13,23,27]. Essas ações do veneno explicam, em parte, as manifestações hemorrágicas apresentadas pelos animais. O aparecimento de petéquias, equimoses e transudação sangüínea pode ser atribuído às metaloproteínases hemorrágicas, responsáveis pela degradação das proteínas da matriz extracelular e também pelo efeito citotóxico sobre as células endoteliais [2,9-13].

O aumento da frequência cardíaca e a queda da temperatura retal observados em todos os grupos podem ser explicados pela perda de sangue ocasionada pelo envenenamento botrópico. Diferente do observado neste trabalho, nos estudos de Pérez *et al.* [19] realizados em 1997, os cães apresentaram bradicardia e dispnéia, podendo estes efeitos serem resultantes da dose de veneno de *B. alternatus* inoculada ser de 3mg/kg e da idade dos animais estar entre 30-65 dias, aumentando a severidade do envenenamento.

Podemos concluir que o veneno botrópico causa alterações sistêmicas e locais, caracterizadas por edema, dor, equimose, necrose e sangramento. A soroterapia é fundamental para a neutralização destas ações e para impedir o agravamento do envenenamento sistêmico. Cria-se a expectativa do uso do extrato aquoso de *Curcuma longa* a 10% associado a terapia convencional para a recuperação dos animais acometidos uma vez que esta demonstrou efeito satisfatório sobre a necrose decorrente da atividade proteolítica do veneno. Não é indicado o uso da flunixinina meglumina como tratamento complementar no envenenamento por *Bothrops alternatus* em cães pois não foi observado efeito analgésico e antiinflamatório satisfatório nos animais deste estudo.

AGRADECIMENTOS

À CAPES, à Socil Guyomarc'h e à Schering Plough Veterinária.

NOTAS INFORMATIVAS

- 1 Tissuvax 6 - Coopers Brasil LTDA.
- 2 Endal - Schering Plough, Indústria Brasileira.
- 3 Butox - Hoeschst Roussel Vet. - Brasil.
- 4 Sabão Sarnasol - Schering Plough, Indústria Brasileira.
- 5 Socil Guyomarc'h, Royal Canin - Brasil.
- 6 Soro antibotrópico - Fundação Ezequiel Dias (FUNED), BH-MG - Brasil.
- 7 Banamine - Schering Plough, Indústria Brasileira.

REFERÊNCIAS

- 1 Arora R.B., Basu N., Kapoor M.K. & Jain A.P. 1971. Antiinflammatory studies on *Curcuma longa* L. (turmeric). *Indian Journal of Medical Research*. 59: 1289-1291.
- 2 Borkow G., Lomonti B., Gutiérrez J.M. & Ovadia M. 1994. Effect of various Viperidae and Crotalidae snake venoms on endothelial cells *in vitro*. *Toxicon*. 32:1689-1695.
- 3 Cardoso J.L.C. 1990. Bothropic accidents. *Memórias do Instituto Butantan*. 52 (Supl): 43-44.
- 4 Ferreira L.A.F., Henriques O.B., Andreoni A.A.S., Vital G.R.F., Campos M.M.C., Habermehl G.G. & Moraes V.L.G. 1992. Antivenom and biological effects of ar-turmerone isolated from *Curcuma longa* (Zingiberaceae). *Toxicon*. 30: 1211-1218.

- 5 Forsyth S.F., Guilford W.G., Haslett S.J. & Godfrey J. 1998. Endoscopy of gastroduodenal mucosa after carprofen, meloxicam and ketoprofen administration in dogs. *Journal of Small Animal Practice*. 39: 421-424.
- 6 Guia de vigilância epidemiológica. 1991. Fundação Nacional de Saúde. Brasília. 5.ed. Cap. 5.1, p. 1-12.
- 7 Gutierrez J.M. & Lomonte B. 1989. Local tissue damage induced by *Bothrops* snake venoms. A review. *Memórias do Instituto Butantan*. 51: 211-223.
- 8 Howe L.M. 1998. Treatment of endotoxic shock: gluco-corticoids, lazaroids, nonsteroidals, others. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 28: 249-265.
- 9 Kamiguti A.S., Hay C.R.M., Theaston R.D.G. & Zuzel M. 1996. Review Article. Insights into the mechanism of haemorrhage caused by snake venom metalloproteinases. *Toxicon*. 34: 627-642.
- 10 Kouyoumdjian J.A. 1990. Intracranial haemorrhage after snake bite. *Memórias do Instituto Butantan*. 52 (Supl): 45-46.
- 11 Lomonte B., Gutiérrez J.M., Borkow G., Ovadia M., Tarkowski A. & Hanson L.A. 1994. An Activity of hemorrhagic metalloproteinase BaH-1 and myotoxin II from *Bothrops asper* snake venom on capillary endothelial cells *in vitro*. *Toxicon*. 32: 505-510.
- 12 Mandelbaum F.R. 1990. Snake venom haemorrhagic. *Memórias do Instituto Butantan*. 52 (Supl): 35-36.
- 13 Markland F.S. 1998. Review paper. Snake venoms and the hemostatic system. *Toxicon*. 36: 1749-1800.
- 14 Mathews K.A. 1996. Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics in pain management in dogs and cats. *Canine Veterinary Journal*. 37: 539-545.
- 15 Moraillon R. 1992. Emprego de antiinflamatórios não-esteróides em pequenos animais. *A Hora Veterinária*. 69: 42-47.
- 16 Mors W.B., Nascimento M.C., Pereira B.M.R & Pereira N.A. 2000. Plant natural products active against snake bite - the molecular approach. *Phytochemistry*. 55: 627-642.
- 17 Novaes A.P., Lucas S., Abe A.S., Fernandes W., Puerto G. & Almeida L. 1997. Envenenamento botrópico em bovinos: tratamento opcional. *Vet News*. 30:9-12.
- 18 Mukhopadhyay A., Basu N., Ghatak N. & Gujral P.K. 1982. Anti-inflammatory and irritant activities of curcumin analogues in rats. *Agents and Actions*. 12: 509-515.
- 19 Pérez O.C.A., Koscinczuk P., Flinta S.M., Maidana H.R. & Negrete M.S. 1997. *Bothrops alternatus* envenoming in young dogs. *Journal Venom Animals Toxins*. 3: 43-47.
- 20 Queiroz L.S., Santo Neto H., Assakura T., Reichl A.P. & Mandelbaum F.R. 1985. Pathological changes in muscle caused by haemorrhagic and proteolytic factors from *Bothrops jararaca* snake venom. *Toxicon*. 23: 341-345.
- 21 Reid J., Nolan A.M. & Welsh E.M. 1995. Estudos recentes sobre o uso de flunixin meglumine em cães. *A Hora Veterinária*. 86: 17-21.
- 22 Sampaio I.B.M. 1998. *Estatística aplicada à experimentação animal*. Belo Horizonte: Fundação de Ensino e Pesquisa em Medicina Veterinária e Zootecnia. 221p.
- 23 Sano-Martins I.S. 1990. Hematological disturbances induced by *Bothrops* venom. *Memórias do Instituto Butantan*. 52 (Supl): 39-40.
- 24 Sano-Martins I.S., Santoro M.L., Castro S.C.B., Fan H.W., Cardoso J.L.C. & Theakston R.D.G. 1997. Platelet aggregation in patients bitten by the Brazilian snake *Bothrops jararaca*. *Thrombosis Research*. 87: 183-195.
- 25 Sano-Martins I.S., Santoro M.L., Morena P., Souza e Silva M.C.C., Tomy S.C., Antonio L.C., Nishikawa A.K., Gonçalves I.L.C., Larsson M.H.A., Hagiwara M.K. & Kamiguti A.S. 1995. Hematological changes induced by *Bothrops jararaca* venom in dogs. *Brazilian Journal of Biology Research*. 28: 303-312.
- 26 Santos E.P., Resende E.S., Silveira P.V.P., Fagundes D.J. 2000. Efeitos do soro antibotrópico nas alterações hemodinâmicas induzidas em cães pelo veneno de *Bothrops moojeni*. *Acta Cirurgica Brasileira*. 15: 1-13.
- 27 Smolka M.B., Marangoni S., Oliveira B. & Novello J.C. 1998. Purification and partial characterization of a thrombin-like enzyme balterobin, from the venom of *Bothrops alternatus*. *Toxicon*. 36: 1059-1063.
- 28 Soerensen B. 1990. *Animais peçonhentos*. Rio de Janeiro: Atheneu, 138p.
- 29 South E.H., Exon J.H. & Hendrix K. 1997. Dietary curcumin enhances antibody response in rats. *Immunopharmacology Immunotoxicology*. 19: 105-119.
- 30 Souza C.R.A. 1993. *Cúrcuma*: caracterização, extração e estabilidade. 78f. Belo Horizonte, MG. Dissertação (Mestrado em Ciência de Alimentos) - Programa de Pós-Graduação em Ciência de Alimentos, Universidade Federal de Minas Gerais.
- 31 Srimal R.C. & Dhawan B.N. 1972. Pharmacology of duferuloyl methane (curcumin), a non-steroidal anti-inflammatory agent. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 25: 447-452.

- 32 **Srivastava R., Puri V., Srimal R.C. & Dhawan B.N. 1986.** Effect of Curcumin on platelet aggregation and vascular proscyclin synthesis. *Drug Research*. 36: 715-717.
- 33 **Subba Rao D., Chandrasekhara N., Satyanarayana M.N. & Srinivasan M. 1970.** Effect of curcumin in serum and liver cholesterol levels in rats. *Journal of Nutrition*. 100: 1307-1316.
- 34 **Takahira R.K. 1999.** Perfil hematológico, hemostático, bioquímico e histopatológico do envenenamento experimental de cães por *Bothrops alternatus* Duméril, 1854 e *Bothrops moojeni* Hoge. 1966. 195f. São Paulo, SP. Tese (Doutorado em Clínica Veterinária) - Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista.
- 35 **Viana J.A. 1983.** Efeito da dexametasona sobre a necrose experimental causada pelo veneno botrópico em cães (*Bothrops moojeni*, HOGE, 1965). 29f. Belo Horizonte, MG. Dissertação (Mestrado em Clínica e Cirurgia Veterinárias) - Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais.
- 36 **Watson A.D.J., Nicholson A., Church D.B. & Pearson M.R.B. 1996.** Use of anti-inflammatory and analgesic drugs in dogs and cats. *Australian Veterinary Journal*. 74: 203-210.

