

Natália Maria Braga Simão

**Intoxicação experimental por veneno de sapo em cães
anestesiados: estudos clínico e laboratorial.**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista – UNESP, Campus de Botucatu, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária, Área de Clínica Veterinária.

Orientadora: Profa. Ass. Dra. Michiko Sakate

Botucatu – SP
2007

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Natália Maria Braga Simão

**Intoxicação experimental por veneno de sapo em cães
anestesiados: estudos clínico e laboratorial.**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista – UNESP, Campus de Botucatu, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária, Área de Clínica Veterinária.

Orientadora: Profa. Ass. Dra. Michiko Sakate

Botucatu – SP
2007

FICHA CATALOGRAFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCN. AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECARIA RESPONSÁVEL *ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE*

Simão, Natália Maria Braga

Intoxicação experimental por veneno de sapo em cães anestesiados: estudos
clínico e laboratorial / Natália Maria Braga Simão – Botucatu [s.n.], 200 .

Dissertação (mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 200

Orientador Prof^a. Ass. Dr^a. Michiko Sakate

Assunto CAPES 0 010

1. Clínica veterinária.
2. Intoxicação – Estudos experimentais.
3. Venenos – Análise.

CDD 630.89

Palavras chave Avaliação clínica · Avaliação laboratorial · Cães ·
Intoxicação · Veneno de sapo.

DEDICATÓRIA

“A Deus, por tornar todas as coisas dessa vida possíveis”.

Aos meus pais, Clóvis e Eliane,
pelos ensinamentos, educação e
ao amor que me oferecem.

À Profa. Ass. Dra. Michiko Sakate,
Pelo apoio, confiança, compreensão
e amizade construída.

Aos animais, meu eterno agradecimento!!!

AGRADECIMENTOS

Aos meus irmãos, Priscila, Eduardo e Letícia, pela compreensão.

Ao Celso, pelo apoio, paciência e amor a mim dedicado.

À amiga Annelise, companheira de experimento, pela paciência, pelas horas de sono na faculdade, por me hospedar sempre em sua casa. Agradeço por tudo. Obrigada!!!

Ao Anderson, pelos sustos e risadas na faculdade de madrugada, para colher sangue dos cães do experimento.

Ao Rodrigo Marucio, por anestesiá-los durante o experimento.

À residente Renata do Laboratório Clínico Veterinário, pela realização das amostras.

À Profa. Lídia Raquel de Carvalho, pela análise estatística dos dados.

Aos funcionários da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu, ao Sr. Luiz pelo zelo com os cães, e à Cristina do Laboratório de Toxicologia pelo auxílio.

À Dra. Adriana, da Faculdade de Medicina da UNESP de Botucatu, pela realização de hemogasometrias.

À Fundunesp, pelo auxílio pesquisa.

Muito Obrigada!!!

“Em qualquer dificuldade ou impedimento, não te esqueças de usar um pouco mais de paciência, amor, renúncia e boa vontade, em favor de teu próprio bem-estar.

O segredo da vitória, em todos os setores da vida, permanece na arte de aprender, imaginar, esperar e fazer mais um pouco”.

André Luiz

“A compaixão em relação aos animais é tão intimamente ligada à bondade que se pode em verdade dizer: ninguém é verdadeiramente bom se for cruel com os animais. A compaixão em relação aos animais vem da mesma fonte que a compaixão em relação às pessoas”.

Schopenhauer

SUMÁRIO

RESUMO	viii
LISTA DE ABREVIATURAS	ix
1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA	2
2. OBJETIVOS	14
Objetivo Geral	14
Objetivos Específicos	14
3. MATERIAL E MÉTODOS	16
Animais	16
Obtenção do veneno	16
Conservação do veneno	17
Padronização da dose de veneno utilizada	17
Avaliação prévia dos animais	18
Indução anestésica	18
Intoxicação dos cães	19
Tratamento	19
Registro clínico-laboratorial	19
Pressão sanguínea	20
Hemograma	20
Bioquímica sérica	21
Hemogasometria	21
Urina	21
Análise estatística	26
4. RESULTADOS	28
Sinais Clínicos	28
Eritrograma	31
Hemácias	31
Hemoglobina	32
Volume Globular	33
Proteína Plasmática Total	34
Leucograma	36
Leucócitos	36
Segmentados	37
Linfócitos	39
Eosinófilos	40

Monócitos _____	41
Exames Bioquímicos _____	43
Uréia _____	43
Creatinina _____	44
Alanina aminotransferase _____	45
Fosfatase Alcalina _____	47
Urinálise _____	48
Hemogasometria _____	50
pH _____	50
NaHCO ₃ _____	51
pCO ₂ _____	52
pO ₂ _____	53
5. DISCUSSÃO _____	56
Considerações Iniciais _____	56
Sinais Clínicos _____	56
Eritrograma _____	57
Leucograma _____	58
Exames Bioquímicos _____	58
5.5.1 Uréia e Creatinina _____	58
5.5.2 ALT e FA _____	59
5.6 Urinálise _____	59
5.7 Hemogasometria _____	61
6. CONCLUSÃO _____	64
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS _____	67
7. APÊNDICE _____	72

SIMÃO, N. M. B. Intoxicação experimental por veneno de sapo em cães anestesiados: estudos clínico e laboratorial. Botucatu, 2007, 95p. Dissertação de Mestrado em Medicina Veterinária, Área de Clínica Veterinária – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, 2007. Universidade Estadual Paulista.

RESUMO

O presente trabalho teve como objetivo avaliar os aspectos clínico e laboratorial de cães intoxicados com veneno de sapo. Foram utilizados 20 cães, adultos, sem raça definida, machos e fêmeas, sadios, divididos em dois grupos: controle (n=5) e intoxicados com veneno de sapo (n=15). Os cães foram submetidos à indução anestésica com tiopental sódico IV e mantidos em anestesia volátil com isoflurano a 3% durante o período de avaliação e registro de dados, que foi de duas horas e meia. Neste período, os animais do grupo controle receberam apenas placebo (solução fisiológica) e os animais do grupo intoxicado receberam uma alíquota do veneno de sapo por sonda orogástrica. Durante a avaliação, foi observada a presença dos sinais clínicos, tais como: sialorréia, irritação da mucosa oral, evacuação, micção, coloração das mucosas e temperatura corpórea. Também foi colhido material para avaliação hematológica, urinálise, bioquímica sérica e hemogasometria. Os resultados mostraram que a intoxicação por bufotoxina causa gastroenterite evidente e alterações neurológicas com sinais variáveis. O veneno de sapo não causa lesão renal, podendo ser considerado não nefrotóxico nas condições do presente experimento. Os animais intoxicados apresentaram uma leve alteração hepática medida pelos valores de ALT e FA. E a hemogasometria mostrou que podem ocorrer várias alterações do equilíbrio ácido-básico.

Palavras-chave: intoxicação, veneno de sapo, avaliação laboratorial, avaliação clínica, cães.

SIMÃO, N. M. B. Experimental intoxication by toad venom in dogs anesthetized: clinical and laboratorial evaluation. Botucatu, 2007, 95p. Dissertação de Mestrado em Medicina Veterinária, Área de Clínica Veterinária – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, 2007. Universidade Estadual Paulista.

ABSTRACT

The purpose of this study was to evaluate the clini

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
CO₂	Dióxido de carbono
DP	Desvios-padrão
<i>et al.</i>	e colaboradores
FA	Fosfatase alcalina
Fab	Anticorpo digoxina-específico
g	Gramas
g/dL	Gramas por decilitro
NaHCO₃	Bicarbonato de sódio
IV	Intravenosa
K	Potássio
kg	Quilograma
mg/dL	Miligramas por decilitro
mg/kg	Miligramas por quilo
mL	Mililitros
mmol/L	Milimol por litro
mmHg	Milímetros de mercúrio
mpm	Movimentos por minuto
Na	Sódio
ng/mL	Nanogramas por mililitros
O₂	Oxigênio
PCO₂	Pressão de Dióxido de Carbono
pO₂	Pressão de Oxigênio
UI/L	Unidades internacionais por litro
VPC	Complexo ventricular prematuro
μL	Microlitros

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

Os sapos (ordem *Anura*, família *Bufo*, gênero *Bufo*) possuem distribuição geográfica mundial, com predileção pelas áreas de climas tropical e temperado úmido (Monti & Cardello, 1994).

No Brasil, existem várias espécies de *Bufo*, mas não são todas que apresentam secreções com toxicidade suficiente para levar o cão intoxicado a óbito (Bedford, 1974). Dentre essas espécies, podem ser citadas: *B. ictericus*, *B. schneideri*, *B. rufus* e *B. marinus* (Zelnik, 1965).

Muitas espécies de anfíbios produzem secreções glandulares na pele que previnem seu ressecamento, controlam o crescimento de microorganismos e os defendem de predadores. Essas secreções têm efeito citotóxico e algumas também podem causar hemólise (Oehme *et al.*, 1980).

Os sapos secretam substâncias por glândulas existentes na pele que os protegem de animais que tentam mordê-los. Cães, especialmente filhotes, estão propensos a brincar com esses sapos, assim, podem entrar em contato com o material secretado podendo sofrer intoxicações (Oehme *et al.*, 1980).

Os sapos, apesar de não possuírem aparelho de inoculação para o veneno, são considerados venenosos, pois possuem, na superfície de suas peles, glândulas produtoras de veneno de alta toxicidade (Russel, 1986). Dentre estas, encontram-se as paratóides, bilaterais, que se situam na região pós-orbital e são especializadas na produção e armazenamento do veneno que possui aspecto leitoso. Nas espécies mais perigosas, essas glândulas são extremamente bem desenvolvidas, com dimensões de aproximadamente 7 X 3 cm cada e são capazes de estocar quantidades consideráveis de veneno (Chen & Chen, 1933; Russel, 1986; Oehme *et al.*, 1980). Além destas glândulas, ainda estão presentes, por toda a superfície corpórea dos sapos, as glândulas mucosas. Estas secretam também substância tóxica, embora suas concentrações não sejam tão altas quanto às secreções das glândulas paratóides (Chen & Chen, 1933; Micuda, 1968; Bedford, 1974; Oehme *et al.*, 1980; Duellman &

Trueb, 1986; McFarland, 1999; Miranda, 1990) e estão sob controle do sistema nervoso simpático (McFarland, 1999).

As secreções tóxicas das glândulas de veneno foram consideradas, por alguns autores, com propriedade de ação antipredatória, sendo esta o único mecanismo de defesa dos sapos desprovidos de espinhos, garras ou dentes afiados, embora andar, saltar e bufar também sejam formas de defesa desses animais (Monti & Cardello, 1994; Duellman & Trueb, 1986). A secreção da pele destes anfíbios é importante como proteção contra microrganismos que poderiam se desenvolver no muco que cobre a sua pele, a qual possibilita a respiração cutânea, trocas eletrolíticas e termorregulação (Russel, 1986; Monti & Cardello, 1994). Alguns predadores são imunes ao veneno de sapo, como por exemplo, algumas espécies de serpentes (Duellman & Trueb, 1986).

Os cães são as vítimas mais comuns, dos acidentes com veneno de sapo, devido a sua natureza inquisitiva, sendo atraídos pelo movimento lento do sapo, principalmente no período noturno (Macdonald, 1990). Esses podem intoxicar-se abocanhando ou ingerindo o sapo, que injeta o veneno na mucosa oral do predador, podendo a substância ser absorvida pelas mucosas do trato gastrointestinal, ou através de ferimentos na pele, e exerce sua ação tóxica (Knowles, 1968; Miranda, 1990; Monti & Cardello, 1994; McFarland, 1999).

Os acidentes com veneno de sapo em cães ocorrem, em sua grande maioria, na zona rural, sendo que nas cidades, estes podem ocorrer, principalmente onde houver lagos, represas, rios e riachos, habitats naturais dos sapos. Esses acidentes têm maior incidência nas estações mais quentes do ano, quando os sapos são mais ativos (Micuda, 1968).

A composição química do veneno de sapo é muito complexa e variada entre as espécies pertencentes ao gênero *Bufo* (Chen & Chen, 1933; Micuda, 1968; Eubig, 2001). Portanto, a maioria dos estudiosos da biologia destes animais considera essa composição como sendo o melhor método para classificação taxonômica deste grupo de anfíbios. Além disso, o veneno dos anfíbios constitui uma fonte importante de informações para a biofarmacologia. A

pele do sapo é usada há mais de 3000 anos pelos chineses e japoneses como complemento no tratamento de problemas cardíacos e respiratórios e também como diuréticos (Micuda, 1968; McFarland, 1999). O profundo conhecimento desses venenos poderá contribuir para a síntese de compostos quimicamente ativos, com possíveis empregos na área de saúde (Monti & Cardello, 1994).

O veneno de sapo, apesar de sua estrutura complexa, possui dois grandes grupos de substâncias ativas: as aminas biogênicas e os derivados esteroidais (Zelnik, 1965).

As aminas biogênicas que se destacam pela importância toxicológica são adrenalina, noradrenalina, serotonina, bufoteninas, dihidrobufoteninas e bufotioninas. Os derivados esteróides agem de forma semelhante aos digitálicos, causando inibição da bomba de sódio e potássio das células da musculatura cardíaca, e podem ser citados os bufodienólides e as bufotoxinas (Zelnik, 1965; Chen & Kovarikova, 1967; Eubig, 2001; Hoffman & Lefkowitz, 1991).

De acordo com a toxicodinâmica dos componentes do veneno de sapo, estes podem ser classificados em duas categorias:

1) aminas biogênicas (compostos básicos)

Adrenalina: agonista do sistema nervoso autônomo simpático, atua sobre receptores α_1 causando vasoconstrição de pele e vísceras, β_1 eleva a frequência cardíaca e aumenta a força de contração do miocárdio, e β_2 causa vasodilatação na musculatura e broncodilatação (Hoffman & Lefkowitz, 1991; McFarland, 1999; Eubig, 2001).

Noradrenalina: agonista do sistema nervoso autônomo simpático, atua sobre receptores α_1 e β_1 . Gera os mesmos efeitos acima descritos para adrenalina (Hoffman & Lefkowitz, 1991; McFarland, 1999; Eubig, 2001).

Serotonina: 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 (McFarland, 1999).

Bufotenina, Dihidrobufotenina e Bufotionina: possuem efeitos alucinógenos por ação no sistema nervoso central (Zelnik, 1965; Chen & Kovarikova, 1967; Monti & Cardello, 1994). Quando absorvidas, em quantidade suficiente, podem causar convulsões, depressão, tremores, hiperestesia, hipertermia, vômitos e diarreia (Eubig, 2001). As bufoteninas têm sido usadas na medicina moderna, para simular estados de doenças psicóticas, com o objetivo de estudos psiquiátricos (MacFarland, 1999).

2) derivados esteróides

Colesterol, Ergosterol e γ -Sistosterol: constituem a fração considerada neutra do veneno (Zelnik, 1965).

Bufodienólides e Bufotoxinas: possuem ação semelhante aos digitálicos (Balarz *et al.*, 1986; Duellman & Trueb, 1986; Brownlee *et al.*, 1990), ou seja, inibem a bomba de sódio e potássio das células da musculatura cardíaca por se ligarem a receptores presentes na enzima Na-K-ATPase (McFarland, 1999). Assim, aumentam a concentração de sódio intracelular e, conseqüentemente inibem a entrada deste íon em troca da saída de íon cálcio que por sua vez, tem sua concentração intracelular aumentada. O aumento da concentração de cálcio intracelular causa incremento na força de contração cardíaca e redução da frequência de batimentos cardíacos por ação reflexa (ação vagal). Entretanto, este último efeito tende a ser suplantado pelas ações da adrenalina e noradrenalina (catecolaminas). Além disso, esses compostos do veneno reduzem a velocidade de condução do impulso elétrico cardíaco, do nódulo sinusal ao nódulo atrioventricular, com disparo de focos ectópicos ventriculares e conseqüentes contrações ventriculares prematuras, que podem levar à fibrilação ventricular (Chen & Kovarikova, 1967; Balarz *et al.*, 1986; Eubig, 2001; Camplesi, 2006).

Os efeitos do veneno de sapo aparecem quase imediatamente após o acidente, já que sua toxina é rapidamente absorvida pelas mucosas bucal e gástrica. A maior parte dos proprietários relata a presença de sapos nos jardins e a tentativa de seu animal em mordê-los (Oehme *et al.*, 1980; Mcdonald, 1990).

Apesar disso, segundo Micuda (1968), podem ocorrer casos de mortes tardias, principalmente em animais jovens, idosos ou muito debilitados.

Os animais intoxicados por veneno de sapo podem apresentar somente irritação local ou sinais sistêmicos que, eventualmente, culminam com a morte do cão, o que pode ocorrer em até 15 minutos após o aparecimento dos sintomas. Esta diversidade do quadro clínico depende de alguns fatores, entre os quais, a espécie de sapo, pois, sabe-se que algumas espécies de sapo possuem veneno mais potente que outras; variação regional entre a mesma espécie de sapo, provavelmente por influências ambientais, como dieta, clima e adaptações evolutivas; ocorrência de vômito e sialorréia, que servem como vias de eliminação de veneno; potência do veneno; quantidade de veneno absorvida; espécie animal acometida; porte e suscetibilidade individuais do animal acidentado entre outros (Knowles, 1968; Otani *et al.*, 1969; Oehme *et al.*, 1980; Eubig, 2001).

Segundo Peterson e Roberts (2001), a toxicidade do veneno de sapo é variável e tamanho e dose dependentes. Sapos grandes possuem glândulas paratíoides maiores e conseqüentemente possuem maior volume de excreção. A maioria dos sinais clínicos de uma intoxicação severa ocorre em animais com baixo peso corpóreo que entram em contato com sapos grandes.

Os sinais clínicos de intoxicação por veneno de sapo são similares àqueles por “overdose” de glicosídeos cardíacos (Oehme *et al.*, 1980; McFarland, 1999).

Assim sendo, os sinais e sintomas clínicos da intoxicação por veneno de sapo podem ser divididos em três grupos, de acordo com a gravidade dos sintomas: leve, moderado e grave. Em casos leves, os animais apresentam irritação da mucosa oral e sialorréia. Nos casos moderados os sinais são, além da irritação da mucosa oral e sialorréia, vômito, depressão, fraqueza, ataxia, sinais neurológicos como andar em círculo, anormalidades do ritmo cardíaco, evacuação e micção espontâneas. Nos quadros graves pode haver ainda diarreia, dor abdominal, decúbito esternal, pupilas não responsivas à luz, convulsões, edema pulmonar, cianose, podendo evoluir para o óbito (Knowles,

1968; Otani *et al.*, 1969; Bedford, 1974; Palumbo & Perry, 1983; McFarland, 1999; Camplesi, 2006).

Outros sinais encontrados na intoxicação por veneno de sapo são o balançar incoordenado da cabeça, hiperemia da mucosa bucal, polipnéia e diarreia freqüentemente hemorrágica (Micuda, 1968; Macdonald, 1990).

Os sinais sistêmicos na intoxicação por veneno de sapo são, principalmente, de natureza cardíaca assemelhando-se à intoxicação digitálica, devido à ação dos bufodienólides e bufotoxinas (Knowles, 1964; Zelnik, 1965; Chen & Kovarikova, 1967; Oehme *et al.*, 1980). As alterações eletrocardiográficas observadas consistem em gradual deterioração dos padrões normais do ritmo cardíaco e surgimento de arritmias, que podem evoluir para taquicardia ventricular multiforme. Se o cão intoxicado por veneno de sapo com essa alteração não for tratado, pode evoluir para fibrilação ventricular e morte (Palumbo *et al.*, 1975; Russel, 1979; Palumbo & Perry, 1983; Oliveira, 1998; Sakate & Oliveira, 2000; 2001; Camplesi, 2006).

Em um estudo feito por Peterson e Roberts (2001), as anormalidades neurológicas foram observadas em mais de 50% dos cães intoxicados pelo

marcados pelo elevado nível de potássio sérico (hipercalemia), podem-se associar com uma intoxicação aguda por veneno de sapo.

A literatura relata, de forma geral, baixa mortalidade de cães intoxicados por veneno de sapo, desde que sejam tratados adequadamente, pois existem relatos de 100% de mortalidade para animais não tratados nos acidentes ocorridos na região da Flórida (Knowles, 1964; Palumbo *et al.*, 1975; Russel, 1979; Palumbo & Perry, 1983; Micuda, 1968; McFarland, 1999). Nesta região, os sapos da espécie *B. marinus* e *B. alvarius* causam, em média, 40 casos de envenenamento em pequenos animais por ano (Oehme *et al.*, 1980). Esta casuística deve-se, possivelmente, à dieta do sapo, ao clima favorável e a fatores genéticos, que propiciam à produção de uma toxina mais potente que aquela produzida por sapos da mesma espécie no Havaí. Nesta região, a taxa de mortalidade de cães não tratados é de aproximadamente 5% comparado com 100% na Flórida (Palumbo & Perry, 1983). Observaram-se que cães braquicefálicos são mais sensíveis, sendo afetados com maior gravidade (Micuda, 1968).

O diagnóstico clínico de intoxicação por veneno de sapo é feito a partir da anamnese, na qual pode haver relato de contato entre o paciente e um sapo ou relato da presença de sapos nos locais freqüentados pelo cão (Michael, 1992). Estes relatos são suficientes para o início imediato do tratamento de um animal que já apresenta algum sinal clínico (Palumbo & Perry, 1983). Deve-se considerar que, pelos hábitos noturnos do sapo, esses acidentes são mais comuns à noite (Micuda, 1968; Perry & Bracegirdle, 1973).

Segundo McDonald (1990), deve-se diferenciar a intoxicação por veneno de sapo, de intoxicações por estricnina, metaldeído e organofosforados.

Pode ocorrer reação cruzada entre a bufotoxina e a digoxina sérica, esta dosada por reação de imunofluorescência, e a mensuração desta substância poderá auxiliar no diagnóstico definitivo de intoxicação por bufotoxina em pequenos animais (Peterson e Roberts, 2001).

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. Num caso descrito por Chern *et al.* (1991), um homem de 31 anos que se alimentou de uma sopa de sapo cozido e foi internado apresentando alterações neurológicas e cardíacas, inconsciência e hipotermia, a dosagem de digoxina sérica chegou a 2,1 ng/mL no primeiro dia e foi diminuindo gradativamente conforme o passar dos dias, chegando a 0,4 ng/mL após sete dias de tratamento.

O fragmento de anticorpo digoxina-específico (Fab) tem sido utilizado, ainda em doses empíricas, em pessoas que desenvolvem sintomas após ingerir produtos contendo secreções glandulares de sapo (Eubig, 2001). O uso desta substância é o mais significativo avanço recentemente encontrado para o tratamento de intoxicações por digitálicos em humanos (Antman *et al.*, 1990; Eubig, 2001).

O tratamento com Fab é baseado em um simples mecanismo de ação. Após a infusão intravenosa, o fragmento de Fab se liga à digoxina intravascular livre, formando um composto farmacologicamente inerte, que é rapidamente eliminado pelos rins. Da mesma forma, os anticorpos Fab se difundem do interior dos vasos para se ligar a digoxina livre no espaço extravascular. Esses eventos produzem um gradiente de concentração que facilita o egresso da digoxina do espaço intracelular (e mais especificamente do interior dos miócitos) para os espaços extracelular e intravascular, onde será prontamente neutralizada pelo Fab. Isso minimiza os efeitos tóxicos da digoxina na bomba Na-K-ATPase no miocárdio, e este conseqüentemente retoma o funcionamento da bomba, diminuindo a cardiotoxicidade (Bryson, 1989).

Esta substância Fab pode ser de grande valor no tratamento de pacientes que exibem intoxicações graves por veneno de sapo, com arritmias, hipercalemia ou sinais neurológicos, mas o uso desse produto pode ser inviabilizado pelo seu custo elevado (Eubig, 2001). O Fab digoxina-específico para o tratamento de intoxicação por veneno de sapo ainda é pouco relatado e necessita de melhores estudos (Chi *et al.*, 1998).

Como diagnóstico diferencial, as outras causas que provoquem os sinais clínicos similares aos causados pela intoxicação por veneno de sapo devem ser

consideradas. Questionar sobre o uso recente de pesticidas como carbamatos e piretróides; ingestão acidental de medicamentos simpatomiméticos como a pseudoefedrina, anfetamina, teofilina, agentes β -bloqueadores ou β -agonistas ou um dos muitos antidepressivos existentes. Também verificar possível exposição a plantas como *Rhododendron* spp, *Nerium oleander* e *Digitalis purpurea*. Sinais orais, como sialorréia e hiperemia da mucosa, podem ser causados por ingestão de agentes aromatizantes, produtos de limpeza cáusticos e também plantas dos gêneros *Dieffenbachia* e *Philodendron* que podem conter oxalato de cálcio insolúvel. Desordens convulsivas, traumas e hipertermia maligna também provocam sinais semelhantes (Eubig, 2001).

Em relação ao tratamento, pode-se encontrar, na literatura, uma grande variedade de terapias citada para intoxicação por veneno de sapo. Há muita divergência na escolha do tratamento (Palumbo & Perry, 1983), entretanto, parece ser de comum acordo a escolha da terapêutica com propranolol (β -bloqueador adrenérgico não seletivo), com a intenção de controlar as arritmias; atropina (bloqueador muscarínico) para reduzir as secreções pulmonares e a sialorréia; pentobarbital sódico (barbitúrico de longa duração) que, além de possuir ação anticonvulsivante, possibilita a intubação orotraqueal e a lavagem da cavidade oral (Palumbo *et al.*, 1975; Russel, 1979; Palumbo & Perry, 1983). A lavagem da cavidade oral é altamente eficaz, para a retirada das secreções tóxicas que ainda não foram absorvidas (Palumbo & Perry, 1983). A lavagem da mucosa oral com água abundante, normalmente com uma mangueira de jardim, e administração de atropina para controle da sialorréia e diminuição das secreções pulmonares, são as condutas imediatas indicadas por grande parte dos autores (Oehme *et al.*, 1980; Macdonald, 1990; McFarland, 1999). A atropina tem efeito inotrópico positivo, pois bloqueia a ação vagal. Por essas razões, a atropina, se bem utilizada, pode ser benéfica neste tipo de intoxicação.

Entretanto, sabe-se que a atropina não é um antídoto específico para o envenenamento (Palumbo & Perry, 1983). O uso de atropina para diminuir a sialorréia é contra-indicado por outros autores, por diminuir a eliminação do veneno por meio da sialorréia (Sakate & Oliveira, 2000), pelo fato de favorecer o

aparecimento de arritmias (Eubig, 2001) e por agravar quadros de taquicardia ou potencializar taquicardia ventricular (Peterson & Roberts, 2001).

Alguns autores indicam gluconato de cálcio na intoxicação por bufotoxina, por via intravenosa, mas alguns dos efeitos desse medicamento podem piorar o quadro, induzindo arritmias cardíacas, bloqueio cardíaco e fibrilação ventricular, o que pode levar o animal a óbito. Uma das ações atribuídas ao cálcio é a manutenção da permeabilidade das membranas celulares. Porém, a intoxicação por bufotoxina inibe a atividade da enzima ATPase nessas membranas, afeta a bomba de sódio-potássio, e aumenta a permeabilidade dessas ao cálcio. Esse efeito é agravado pela administração de cálcio adicional ou por depleção de potássio (Palumbo & Perry, 1983).

Diuréticos como a furosemida e agentes hiperosmolares como o manitol têm sido indicados para cães gravemente intoxicados, com sinais de colapso ou coma. A hipocalemia deve ser monitorada nesses pacientes (Eubig, 2001).

O uso de anti-histamínicos e corticóides pode ser considerado, por estes possuírem efeitos benéficos, como a redução dos efeitos lesivos da bufotoxina na mucosa oral e em outros órgãos, como a diminuição de edema perivascular no cérebro de cães intoxicados (Palumbo & Perry, 1983; Eubig, 2001).

A bufotoxina, devido a sua propriedade cardioativa, causa vários tipos de arritmias, e são indicados, como antiarrítmicos, agentes bloqueadores adrenérgicos. Fenoxibenzamina é indicada para bloqueio α -adrenérgico e propranolol para bloqueio β -adrenérgico. Quando o propranolol é administrado a um cão gravemente intoxicado por bufotoxina, imediatamente após o início da fibrilação ventricular, o traçado eletrocardiográfico demonstra a volta rápida do mesmo ao ritmo sinusal (Palumbo & Perry, 1983).

A anestesia com pentobarbital aumenta a sobrevivência do cão intoxicado por veneno de sapo. Em um experimento, cães que receberam bufotoxina e foram anestesiados, toleraram uma dose de veneno que provavelmente seria fatal em cães não anestesiados (Palumbo & Perry, 1983; Oehme *et al.*, 1980).

À necropsia, o encontro de partes de sapo no interior do trato gastrointestinal é considerado evidência confirmatória de envenenamento por

bufotoxina, no entanto, outras alterações, embora inespecíficas, compreendem: processo inflamatório do trato gastrointestinal, que pode ser hemorrágico decorrente da ação irritativa do veneno de sapo (Perry & Bracegirdle, 1973); e congestão, edema e hemorragia pulmonares, conseqüências de alterações cardíacas provocadas pela ação do veneno (Humphreys, 1988).

A recente elucidação do mecanismo de ação, e a bioquímica da bufotoxina nas intoxicações por veneno de sapo, além de novas opções de terapia, têm sido muito importantes para as medicinas humana e veterinária (McFarland, 1999).

Sabe-se que o veneno de sapo provoca neurotoxicidade, mas existem poucos trabalhos sobre este tema, tornando uma necessidade a exploração clínico-laboratorial no animal intoxicado por veneno de sapo.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Este trabalho teve como objetivos os estudos clínico e laboratorial de cães intoxicados experimentalmente por veneno de sapo (gênero *Bufo schneideri*).

2.2 Objetivos Específicos

- 1- Verificar os sinais clínicos desenvolvidos por cães anestesiados e intoxicados por veneno de sapo;
- 2- Avaliar se cães intoxicados por veneno de sapo apresentam alterações hematológicas;
- 3- Avaliar se existe lesão renal em cães intoxicados por veneno de sapo, por meio da dosagem de testes de função renal como a uréia e creatinina séricas e a urinálise tipo 1;
- 4- Avaliar se cães intoxicados por veneno de sapo apresentam alterações na função hepática, por meio da dosagem de alanina aminotransferase (ALT) e da fosfatase alcalina (FA);
- 5- Avaliar se cães intoxicados por veneno de sapo apresentam alterações do equilíbrio ácido-básico, por meio da hemogasometria.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Animais

Foram utilizados 20 cães, sem raça definida, machos e fêmeas, adultos, pesando aproximadamente 10 kg de peso vivo e hígidos segundo às características descritas por Radostits *et al* (2002). Os animais foram divididos em dois grupos, um grupo controle com cinco animais e outro grupo de animais intoxicados com 15 animais. Os cães foram provenientes do Biotério Central da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, campus de Botucatu, e foram mantidos em jaulas individuais, do Hospital Veterinário da FMVZ – UNESP, recebendo água e ração “ad libitum” até 24 horas antes do experimento.

3.2 Obtenção do veneno

O veneno foi colhido de 20 sapos da espécie *Bufo schneideri* (antigo *Bufo paracnemis*), provenientes do Laboratório de Herpetologia – Departamento de Zoologia do Instituto Biológico, UNESP - campus de Botucatu, estado de São Paulo (Figura 1).

A extração do veneno foi realizada por compressão manual das glândulas paratóides dos sapos, localizadas na região pós-orbital. Antes da coleta, a região foi lavada com água corrente, e em seguida com água destilada, e depois foi seca com papel toalha. O sapo foi colocado no interior de uma caixa de isopor parcialmente tampada com um vidro e a extração foi feita comprimindo as glândulas, uma de cada vez, na direção do vidro (Figura 2). O veneno se aderiu ao vidro, devido a sua viscosidade, e este era então removido com o auxílio de uma espátula (Figura 3).

O veneno de sapo após coletado, foi armazenado em frascos de vidro obtendo-se um “pool”, que foi homogeneizado visando eliminar variações na toxidez da secreção de cada sapo doador. Este foi encaminhado ao Departamento de Microbiologia e Imunologia do Instituto de Biociências (IB),

UNESP – Campus de Botucatu, onde foi realizada a liofilização do veneno, em Liofilizador convencional EdWards do Brasil®, a -30°C , durante 3 dias.

Foram realizadas quatro coletas, e o veneno era colhido de cinco sapos de cada vez. Obteve-se um total de 4,788 gramas de veneno, ou seja, uma média de 0,2225 grama de veneno por sapo.

3.3 Conservação do veneno

O “pool” de veneno, depois de homogeneizado e liofilizado, foi pesado em balança digital e dividido em alíquotas iguais, equivalentes a 70% da quantidade de veneno de um sapo. Cada parcela foi acondicionada em tubos de ensaio de 20 mL, e conservada a 5°C .

A quantidade total de veneno “in natura” (4,788 gramas), reduziu o seu peso após a liofilização, devido à dessecação. Assim, depois de liofilizado, restaram 2,858 gramas de veneno, equivalente a 0,1429 grama de veneno liofilizado por sapo. Cada alíquota (dose/cão) representou 0,1003 grama de veneno.

3.4 Padronização da dose de veneno utilizada

Foram realizados cinco pilotos para padronizar a dose de veneno a ser utilizada durante o experimento. Os cães foram anestesiados e submetidos à intoxicação com alíquotas de diferentes quantidades de veneno de sapo e avaliados quanto aos sinais e sintomas apresentados e quanto ao registro eletrocardiográfico.

Nos dois primeiros animais, foi utilizada a dose de 100%, ou seja, a quantidade total de veneno de um sapo, baseado no experimento de Oliveira (1998). Porém, esses animais foram a óbito e a dose foi reduzida para 50%. Com a dose de 50% do veneno, foram realizados dois pilotos, sendo que um apresentou sintomatologia clínica branda e poucos complexos ventriculares prematuros (VPCs) ao eletrocardiograma, sem necessidade de tratamento, e o outro não apresentou sintoma cardíaco. Então optou-se por aumentar a dose, até que se obtivesse sintomatologia cardíaca, porém sem provocar o óbito. Essa

dose encontrada, para a espécie de sapo utilizada, foi de 70% da quantidade de veneno de um sapo.

3.5 Avaliação prévia dos animais

Os cães foram submetidos a um minucioso exame físico, avaliando o estado geral, mensuração da temperatura corporal, análise da coloração das mucosas, estado de hidratação, palpação abdominal e auscultação cardio-pulmonar.

Foram realizadas análises laboratoriais como hemograma, urinálise e hemogasometria e análise eletrocardiográfica um dia antes dos animais serem utilizados para o experimento. Os cães que apresentaram anormalidades ao exame físico segundo as características descritas por Radostits *et al* (2002) ou aos exames laboratoriais não foram utilizados.

3.6 Indução anestésica

Foi utilizada anestesia, para diminuir o sofrimento dos animais e também para poder introduzir a sonda orogástrica para administrar o veneno de sapo.

No início do experimento foi utilizada como medicação pré-anestésica a clorpromazina, mas esta foi suspensa devido à diminuição do limiar de convulsão, e de suas ações antiarritmogênicas, o que alteraria os resultados obtidos com a intoxicação.

Os anestésicos utilizados nos cães deste experimento foram de pouca interferência sobre as atividades cardiovasculares, para que não fossem atribuídas, ao veneno de sapo, alterações cardiocirculatórias provocadas pelo anestésico.

Após jejum de 12 horas para sólidos e líquidos, os cães foram submetidos ao seguinte protocolo anestésico (Massone, 1994):

- indução anestésica direta com tiopental sódico, 25mg/kg IV
- manutenção anestésica com isoflurano a 3%.

Durante todo o período anestésico os cães foram mantidos em colchão térmico para controle da temperatura corpórea, que foi mantida entre 37 e 38°C.

Foi utilizada a ventilação controlada pelo aparelho de anestesia inalatória em todos os cães, mantendo a frequência respiratória entre 10 e 15 movimentos por minuto (mpm). Os cães que apresentaram respiração contra o aparelho, eram transferidos para respiração espontânea.

3.7 Intoxicação dos cães

As alíquotas de veneno foram ressuspensas em 10 mL de água destilada e administradas a cada animal por sonda orogástrica. Os cães do grupo controle receberam somente 10 mL de solução fisiológica (Figura 4).

3.8 Tratamento

Os animais foram submetidos ao tratamento com propranolol, na dose de 0,5 mg/kg de peso vivo, via IV, sempre que apresentavam taquicardia ventricular multiforme, no registro eletrocardiográfico.

3.9 Registro clínico-laboratorial

Cada animal permaneceu anestesiado durante duas horas e meia, e a cada 10 minutos, a pressão arterial, a frequência e o ritmo cardíacos foram aferidos. Todos os sinais e sintomas descritos por Palumbo *et al.* (1975) também foram observados e anotados, como a presença ou não de sialorréia, irritação da mucosa oral, evacuação e micção, alterações respiratórias, coloração das mucosas e temperatura corpórea. Durante este período, os animais foram mantidos com fluidoterapia intravenosa com solução de Ringer com Lactato de sódio, com velocidade aproximada de uma gota a cada 4 segundos.

Foi colhido sangue dos animais nos tempos pré-determinados, como mostra a Tabela 1.

Tabela 1–Tempos de coleta de material para exames laboratoriais dos animais intoxicados com veneno de sapo

TEMPOS	T0	T1	T2	T3	T4	T5
	Basal (antes da administração do veneno)	2 horas após administração do veneno	4 horas após Administração do veneno	6 horas após administração do veneno	12 horas após administração do veneno	24 horas após administração do veneno

3.9.1 Pressão sanguínea

Foram mensuradas as pressões diastólica, sistólica e média a cada 10 minutos, através de método invasivo, durante todo o período que o animal permaneceu anestesiado e acompanhamento posterior até retorno aos valores normais (Figura 5).

3.9.2 Hemograma

Foi utilizado para a colheita de sangue para hemograma e proteína plasmática total o vacutainer para hemograma de 5 mL¹.

A contagem do número total de hemácias e leucócitos foi realizada em contador automático de células². A determinação da hemoglobina foi pelo método da cianometahemoglobina e o volume globular, pelo método do microhematócrito³. O cálculo dos índices hematimétricos foi realizado segundo Jain (1993) e a morfologia e a contagem diferencial de leucócitos foram realizadas em 100 células em esfregaços sanguíneos corados pelo método tipo panótipo rápido⁴. A determinação da proteína plasmática total foi realizada por refratometria⁵ (Jain, 1986).

¹ Vacutainer para hemograma - BD

² Contador automático de células – Cell Dyn 3500 R – Abbott diagnostic – USA

³ Centrífuga MH – Celm

⁴ Hematocor - Biolog®

⁵ Refratômetro Atago – SPR – T2

A colheita de amostras para o hemograma foi realizada em três tempos, T0, T1 e T5 (Tabela 2).

3.9.3 Bioquímica sérica

Foram realizadas dosagens de uréia plasmática, creatinina, fosfatase alcalina (FA) e alanina aminotransferase (ALT).

As amostras sanguíneas para realização dos exames bioquímicos foram colhidas em vacutainer com tampa amarela (com gel separador de soro) e deixadas em repouso por 30 minutos. A partir de então foram centrifugadas e armazenadas em alíquotas de 0,3 mL em eppendorfs a -20°C até o momento de processamento. Após o descongelamento das amostras, estas foram processadas no mesmo dia para mensuração de uréia p

3.9.5 Urina

Para urinálise tipo 1, a colheita da urina foi realizada por meio de cistocentese nas fêmeas, após tricotomia e anti-sepsia do local, e por meio de sonda uretral nos machos. Foram colhidos 10 mL de cada animal, e foram observados os aspectos físicos, químicos e de sedimento⁹, segundo Osborn, 1995.

A colheita foi realizada nos períodos T0, T1 e T5 (Tabela 2).

Tabela 2 - Cronograma de colheita dos exames laboratoriais dos cães intoxicados com o veneno de sapo

Tempo	Hemograma	Bioquímica sérica	Urinálise	Hemogasometria
T0 (Basal)	X	X	X	X
T1 (2 horas)	X		X	X
T2 (4 horas)				X
T3 (6 horas)		X		X
T4 (12 horas)		X		X
T5 (24 horas)	X	X	X	

Após o período de registro das alterações clínico-laboratoriais, os animais receberam tratamento convencional e de suporte.

Durante a realização do projeto “piloto” para padronização da dose de veneno de sapo a ser utilizada, dois cães foram a óbito. Após padronização da dose em 70% da quantidade de veneno de um sapo, nenhum outro animal foi a óbito. Ao final do experimento e do tratamento de suporte, 75 % dos cães (total de 15 animais) foram castrados e doados em feira de animais realizada pela Associação de Proteção aos Animais juntamente com a FMVZ, UNESP de Botucatu. Os outros 5 cães foram utilizados no curso de graduação e pós-graduação de Medicina Veterinária da FMVZ – UNESP, Botucatu, para fins didáticos e experimentais.

⁹ COMBUR TEST – Roche Diagnostics

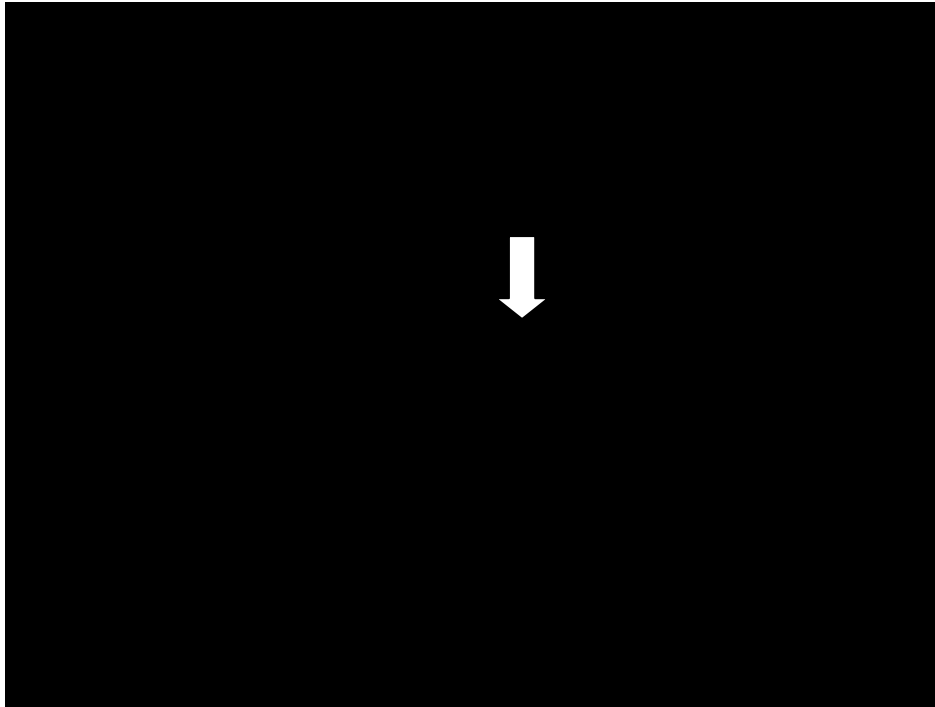


Figura 1 – Sapo da espécie *Bufo schneideri* utilizado para coleta do veneno, usado no experimento, demonstrando a glândula paratóide (seta).

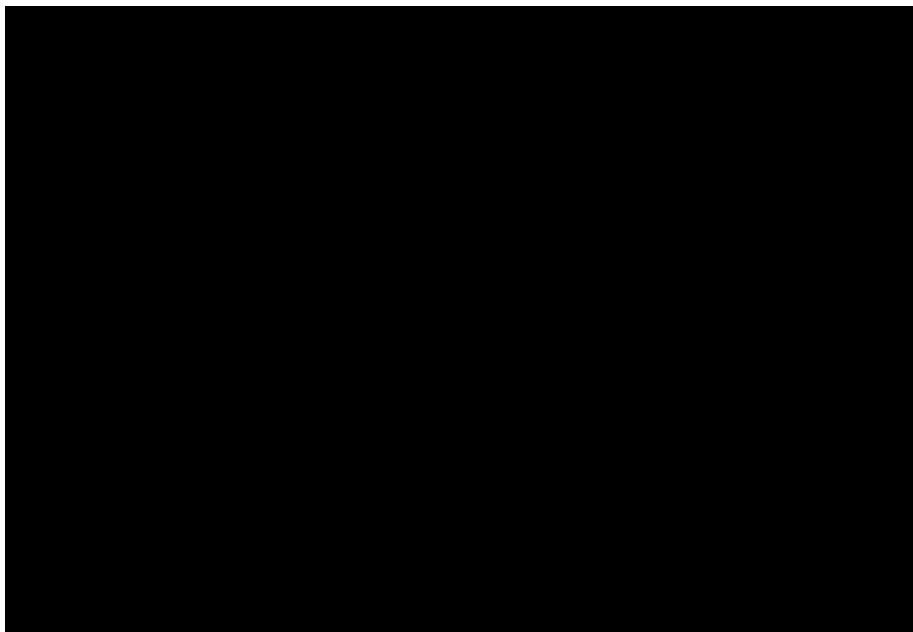


Figura 2 – Compressão manual da glândula paratóide para coleta de veneno em direção ao vidro.

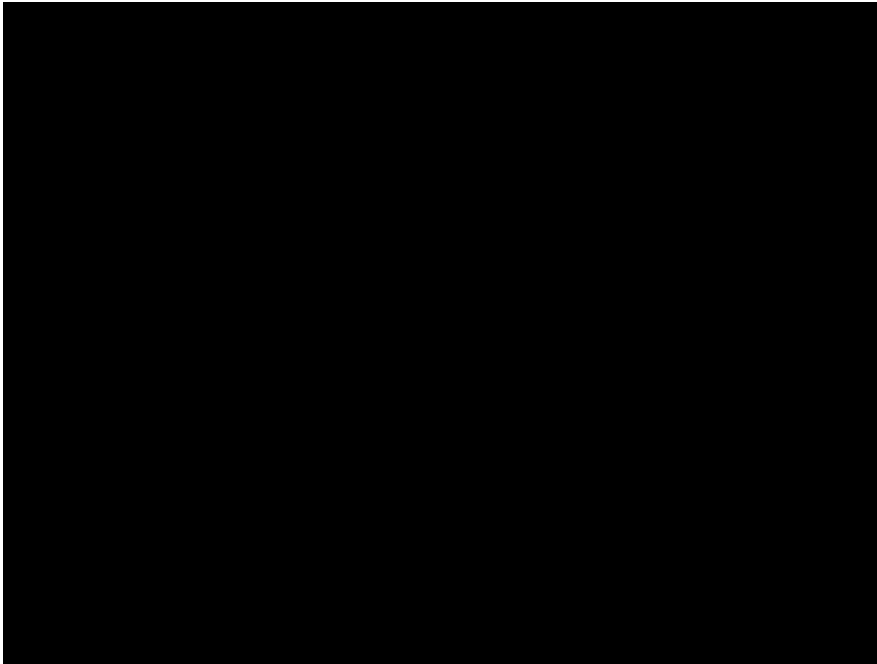


Figura 3 - O veneno aderido ao vidro, e removido com o auxílio de uma espátula.

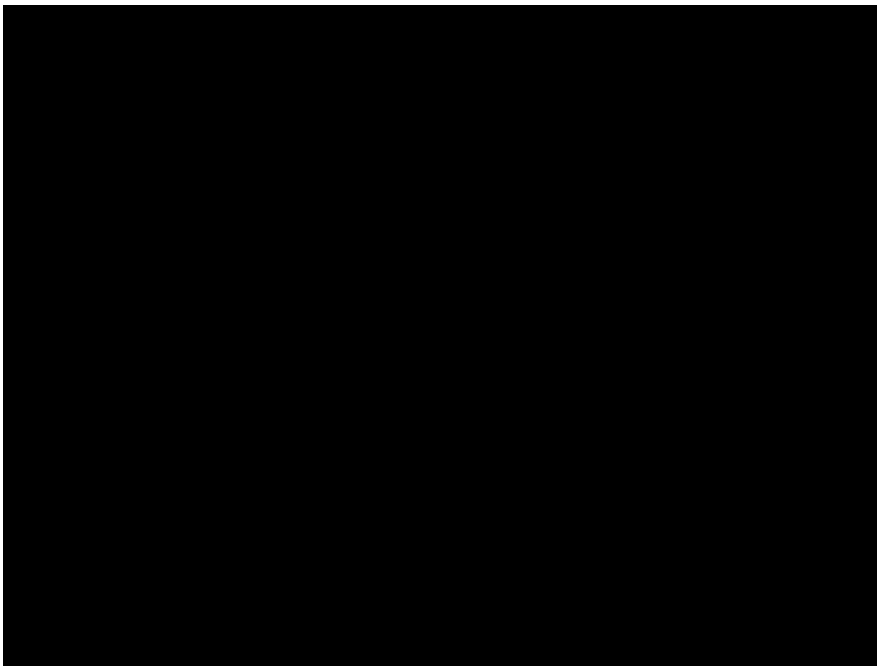


Figura 4 – Veneno liofilizado ressuspenso em 10mL de água destilada para administração por sonda orogástrica nos cães do grupo Intoxicado.

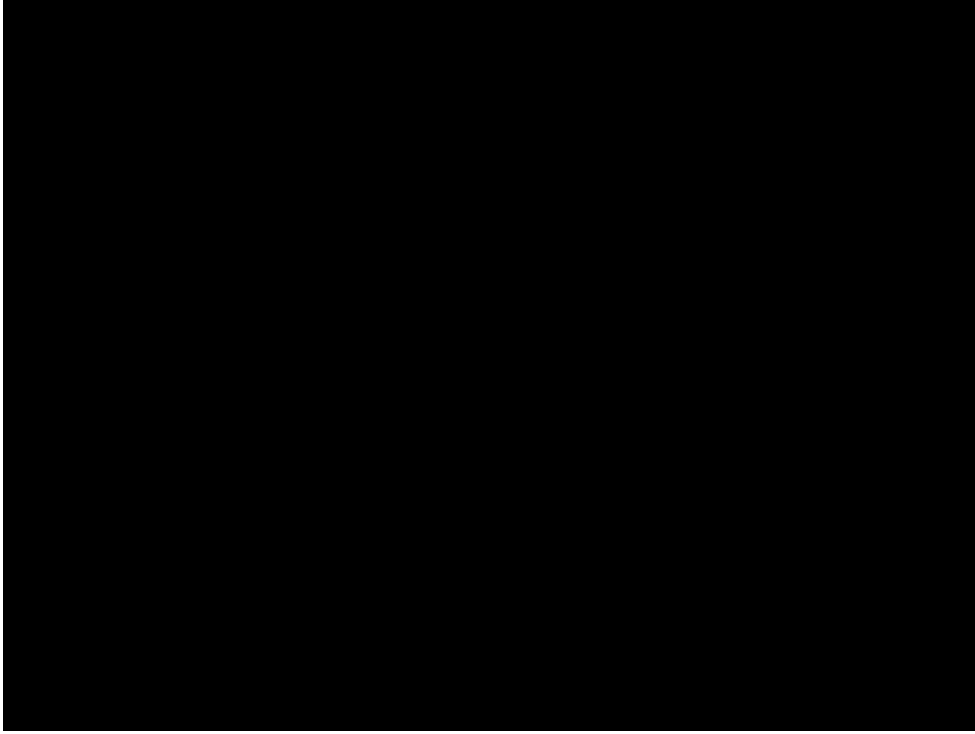


Figura 5 – Canulação da artéria femoral para avaliação da pressão arterial por método invasivo durante o período de registro clínico.

3.10 Análise Estatística

Para todas as variáveis, foi utilizada a análise de variância de perfil para comparação dos grupos, momentos e interação momentos x grupo, seguidas do método de Tukey, quando havia algum efeito significativo (Morrison, 1990).

O nível de significância utilizado foi de 5%.

4. RESULTADOS

4.1 Sinais Clínicos

Grupo Controle

Os cães do grupo controle, durante o período em que permaneceram sob anestesia, não apresentaram nenhuma alteração dos sinais clínicos, e retornaram à consciência logo após o desligamento do aparelho de anestesia inalatória. Os cães deste grupo não apresentaram micção ou defecação espontânea durante o período de anestesia. A temperatura corpórea destes animais foi controlada com colchão térmico e mantida em torno de 37 - 38° C.

Os cães ficaram em observação até 48 horas após a anestesia, todos se alimentaram normalmente, permaneceram em bom estado geral e apresentaram

Seis animais (40%) apresentaram congestão e hiperemia da mucosa oral.

Todos os cães (100%) do grupo intoxicado com veneno de sapo apresentaram alterações neurológicas, e estas permaneceram em até 96 horas após a administração do veneno. Os sinais clínicos como midríase, nistagmo, depressão, taquipnéia e estupor estavam presentes em todos os cães deste grupo (100%) (Figura 7).

Oito cães (55%) do grupo intoxicado com veneno de sapo apresentaram micção e/ou defecação espontânea durante a anestesia.

12 cães (80%) intoxicados com veneno de sapo recuperaram-se em 48 horas, mas, três animais (20%), tiveram a recuperação total em até 96 horas após a administração do veneno, principalmente em relação aos sinais neurológicos.

Os animais dos grupos controle e intoxicado com veneno de sapo não tiveram alteração da temperatura corpórea, pois, foi usado colchão térmico, que permitiu a manutenção da temperatura em torno de 37 - 38^o C.

Os cães foram mantidos em respiração controlada, e 13 cães (86%) do grupo intoxicado por veneno de sapo apresentaram respiração contra o aparelho, havendo a necessidade de mudar para respiração espontânea a partir de 30 minutos após a administração do veneno. Todos estes cães apresentaram valores acima dos iniciais utilizados (10 a 15 movimentos por minuto), chegando a 60 movimentos por minuto (hiperventilação).

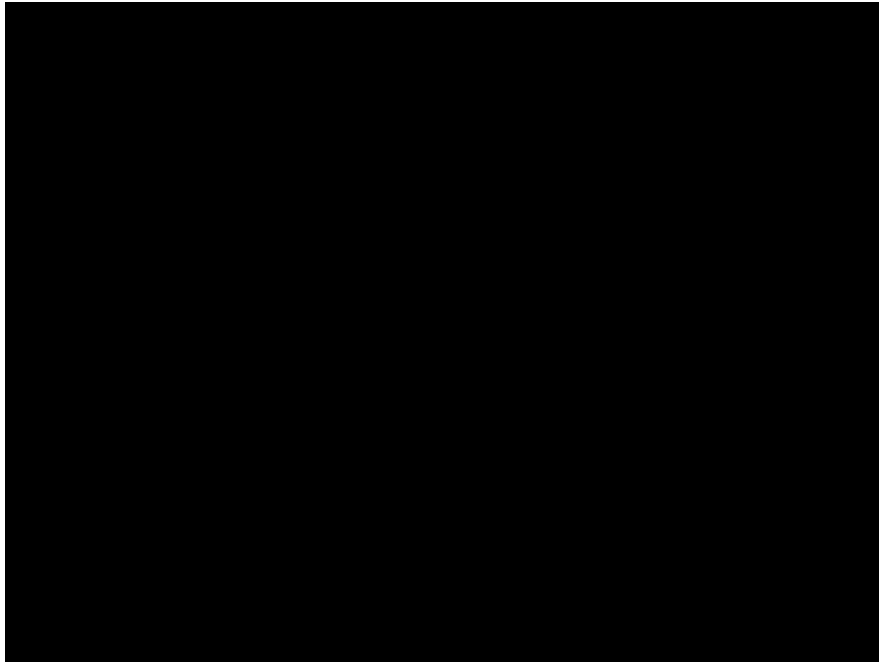


Figura 6 – Cão do grupo Intoxicado apresentando intensa sialorréia após a administração do veneno.

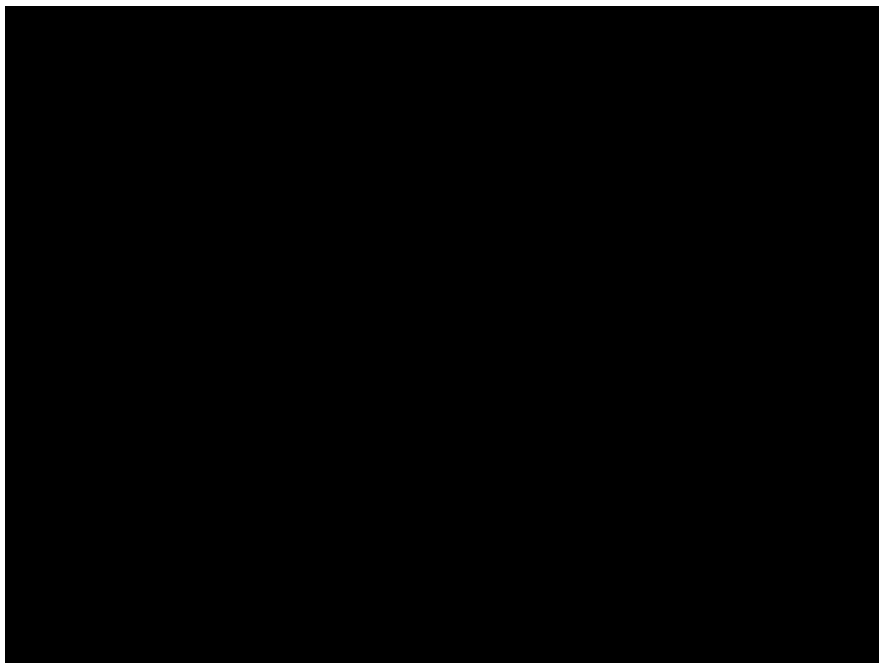


Figura 7 – Cão do grupo Intoxicado apresentando midríase e sialorréia após a administração do veneno.

4.2 Eritrograma

4.2.1 Hemácias

Os valores das hemácias dos cães do grupo controle variaram de 5,52 a $6,44 \times 10^6/\mu\text{L}$, apresentando média de $5,54 \times 10^6/\mu\text{L}$ no momento T0 (antes da administração da solução fisiológica - SF), média de $5,66 \times 10^6/\mu\text{L}$ no momento T1 (2 horas após a administração da SF) e média de $6,28 \times 10^6/\mu\text{L}$ no momento T5 (24 horas após a administração da SF), sendo que todos estes valores estão dentro da faixa de normalidade para a espécie de acordo com os valores de referências segundo Jain (1993).

Já os cães do grupo intoxicado com veneno de sapo apresentaram valores de hemácias entre 3,00 e $8,14 \times 10^6/\mu\text{L}$, com média de $5,75 \times 10^6/\mu\text{L}$ no momento T0 (antes da administração do veneno de sapo), média de $5,42 \times 10^6/\mu\text{L}$ no momento T1 (2 horas após a administração do veneno) e média de $5,60 \times 10^6/\mu\text{L}$ no momento T5 (24 horas após a administração do veneno).

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) entre os momentos e entre os grupos (Tabela 3).

Apesar de não haver diferença significativa, seis animais do grupo intoxicado com veneno de sapo (40%) apresentaram valores de hemácias abaixo dos valores de referência para a espécie segundo Jain (1993), no momento T5 (24 horas após a administração do veneno).

Tabela 3 – Média e desvio-padrão referentes aos valores do número de hemácias/mm³ de sangue segundo momento e grupo

Grupo	Momento			Média dos Grupos
	T0	T1	T5	
Controle	5.538.062,2 ±11.334,9	5.659.555,4 ±152.822,5	6.280.505,2 ±548.573,8	5.826.040,9 ±453.840,8
Intoxicado	5.750.145,5 ±479.123,7	5.419.872,3 ±1.201.752,7	5.605.480,0 ±1.277.021,9	5.591.832,6 ±1.034.474,5
Média dos momentos	5.697.124,7± 421.964,1	5.479.793,1± 1.039.427,6	5.774.236,3± 1.164.009,4	

p>0,05

Não houve efeito de grupos, de momentos e nem da interação momentos x grupos.

4.2.2 Hemoglobina

Os valores de hemoglobina dos cães do grupo controle variaram de 12,0 a 17,8g/dL, apresentando média de 14,46g/dL no momento T0 (antes da administração da SF), média de 12,1g/dL no momento T1 (2 horas após a administração da SF) e média de 14,54g/dL no momento T5 (24 horas após a administração da SF), sendo que todos estes valores estão dentro da faixa de normalidade para a espécie de acordo com os valores de referências segundo Jain (1993).

Já os animais do grupo intoxicado com veneno de sapo apresentaram valores de hemoglobina entre 12 e 20,1g/dL, com média igual a 13,05g/dL no momento T0 (antes da administração do veneno de sapo), média de 13,5g/dL no momento T1 (2 horas após a administração do veneno) e média de 14,0g/dL no momento T5 (24 horas após a administração do veneno).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Houve diferença significativa (p<0,05) entre os momentos no grupo controle,

sendo que o momento T1 apresentou valores mais baixos quando comparado com os outros 2 momentos (Tabela 4).

Tabela 4 – Média e desvio-padrão referentes aos valores da concentração da hemoglobina (g/dL) segundo momento e grupo

Grupo	Momento			Média dos Grupos
	T0	T1	T5	
Controle	14,5 ^a	12,1 ^b	14,5 ^a	13,7
	±2,2	±0,4	±2,0	±2,0
Intoxicado	13,0	13,5	14,0	13,5
	±1,6	±1,7	±2,3	±1,9
Média dos momentos	13,4	13,2	14,1	
	±1,8	±1,6	±2,2	

p<0,05

Letras minúsculas comparam médias de momentos em cada grupo.
Letras iguais não diferem entre si.

4.2.3 Volume Globular (VG)

Os valores de VG dos cães do grupo controle variaram de 35 a 51%, apresentando média de 42% no momento T0 (antes da administração da SF), média de 36,8 no momento T1 (2 horas após a administração da SF) e média de 41% no momento T5 (24 horas após a administração da SF), sendo que todos estes valores estão dentro da faixa de normalidade para a espécie de acordo com os valores de referências segundo Jain (1993).

Já os cães do grupo intoxicado com veneno de sapo apresentaram valores de VG entre 20 e 57%, com média igual a 38,9% no momento T0 (antes da administração do veneno de sapo), média de 37,7% no momento T1 (2 horas

após a administração do veneno) e média de 39,1% no momento T5 (24 horas após a administração do veneno).

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$) entre os grupos e nem entre os momentos em cada grupo (Tabela 5).

Apesar de não haver diferença significativa, quatro animais do grupo intoxicado com veneno de sapo (26%) apresentaram valores de VG abaixo dos valores de referência para a espécie segundo Jain (1993), nos momentos T1 (2 horas após a administração do veneno) e T5 (24 horas após a administração do veneno).

Tabela 5 – Média e desvio-padrão referentes aos valores de VG (%) segundo momento e grupo

Grupo	Momento			Média dos Grupos
	T0	T1	T5	
Controle	40,0	36,8	41,0	39,9
	±5,7	±1,1	±4,1	±4,5
Intoxicado	38,9	37,7	39,1	38,6
	±3,8	±7,4	±9,6	±7,2
Média dos momentos	39,7	37,5	39,6	
	±4,4	±6,4	±8,5	

$p>0,05$.

4.2.4 Proteína Plasmática Total (PT)

Os valores de PT dos cães do grupo controle variaram de 6,0 a 6,9g/dL, apresentando média de 6,5g/dL no momento T0 (antes da administração da SF), média de 6,18g/dL no momento T1 (2 horas após a administração da SF) e média de 6,12g/dL no momento T5 (24 horas após a administração da SF), sendo que

todos estes valores estão dentro da faixa de normalidade para a espécie de acordo com os valores de referências segundo Jain (1993).

Já os cães do grupo intoxicado com veneno de sapo apresentaram valores de PT entre 5 e 11,4g/dL, com média igual a 6,45g/dL no momento T0 (antes da administração do veneno de sapo), média de 6,24g/dL no momento T1 (2 horas após a administração do veneno) e média de 6,8g/dL no momento T5 (24 horas após a administração do veneno).

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$) entre os grupos e nem entre os momentos em cada grupo (Tabela 6).

Apesar de não haver diferença significativa, sete animais (46%) do grupo intoxicado com veneno de sapo apresentaram valores de PT abaixo da faixa de normalidade para a espécie de acordo com os valores de referências segundo Jain (1993), no momento T1 (2 horas após a administração do veneno) e um animal (6%) do grupo intoxicado com veneno de sapo apresentou valor acima da faixa de normalidade para a espécie de acordo com os valores de referências segundo Jain (1993), no momento T1 (2 horas após a administração do veneno). No momento T5 (24 horas após a administração do veneno), dois animais (13%) deste grupo apresentaram valores abaixo da faixa de normalidade para a espécie de acordo com os valores de referências segundo Jain (1993) e um animal (6%) do mesmo grupo apresentou valor acima da faixa de normalidade para a espécie de acordo com os valores de referências segundo Jain (1993).

Tabela 6– Média e desvio-padrão referentes aos valores de PT segundo momento e grupo

Grupo	Momento			Média dos Grupos
	T0	T1	T5	
Controle	6,5	6,2	6,1	6,3
	±0,4	±0,0	±0,1	±0,3
Intoxicado	6,5	6,2	6,8	6,5
	±0,6	±1,4	±1,4	±1,2
Média dos momentos	6,5	6,2	6,6	
	±0,5	±1,2	±1,3	

p>0,05.

4.3 Leucograma

4.3.1 Leucócitos

Os valores de leucócitos dos cães do grupo controle variaram de 6.000 a 17.000/ μL , apresentando média de 13.178/ μL no momento T0 (antes da administração da solução fisiológica - SF), média de 8.298/ μL no momento T1 (2 horas após a administração da SF) e média de 16.424/ μL no momento T5 (24 horas após a administração da SF), sendo que todos estes valores estão dentro da faixa de normalidade para a espécie de acordo com os valores de referências segundo Jain (1993).

Já os cães do grupo intoxicado com veneno de sapo apresentaram valores de leucócitos entre 3.990 e 18.690/ μL , com média igual a 7.585/ μL no momento T0 (antes da administração do veneno de sapo), média de 7.302/ μL no momento T1 (2 horas após a administração do veneno) e média de 12.428/ μL no momento T5 (24 horas após a administração do veneno).

Na comparação entre grupos houve diferença significativa nos momentos T0 (antes da administração do veneno de sapo) e T5 (24 horas após a administração do veneno), sendo que o grupo intoxicado apresentou valores significativamente menores que o grupo controle. Entre os momentos dentro do grupo controle houve diferença estatística no momento T1 (2 horas após a administração do veneno) comparado com os outros dois momentos; no grupo intoxicado com veneno de sapo houve diferença significativa no momento T5 (24 horas após a administração do veneno), em relação aos outros momentos conforme demonstra a Tabela 7.

Tabela 7 – Média e desvio-padrão referentes ao número total de leucócitos/mm³ de sangue segundo momento e grupo

Grupo	Momento			Média dos Grupos
	T0	T1	T5	
Controle	13.178,0(A;a) ±1.772,7	8.298,4(b) ±1.696,6	16.424,0(A;a) ±938,6	12.633,5 ±3.731,1
Intoxicado	7.585,3(B;b) ±1.922,0	7.301,7(b) ±2.322,3	12.427,7(B;a) ±4.343,0	9.104,9 ±3.814,8
Média dos momentos	8.983,5 ±3.091,4	7.550,9 ±2.185,4	13.426,8 ±4.151,6	

p<0,05

Letras iguais não diferem entre si

Letras minúsculas comparam médias de momentos em cada grupo

Letras maiúsculas comparam médias de grupos em cada momento.

4.3.2 Neutrófilos

Os valores de neutrófilos dos cães do grupo controle variaram de 60 a 69%, apresentando média de 64% no momento T0 (antes da administração da SF), média de 63% no momento T1 (2 horas após a administração da SF) e média de 68,6% no momento T5 (24 horas após a administração da SF), sendo

que todos estes valores estão dentro da faixa de normalidade para a espécie de acordo com os valores de referências segundo Jain (1993).

Já os cães do grupo intoxicado com veneno de sapo apresentaram valores de neutrófilos entre 30 e 87%, com média igual a 62,4% no momento T0 (antes da administração do veneno de sapo), média de 59,1% no momento T1 (2 horas após a administração do veneno) e média de 68,5% no momento T5 (24 horas após a administração do veneno).

Não houve diferença significativa ($p > 0,05$) entre os grupos e nem entre os momentos em cada grupo (Tabela 8).

Apesar de não haver diferença estatística, no momento T1 (2 horas após a administração do veneno), sete animais (46%) do grupo intoxicado com veneno de sapo apresentaram valores de neutrófilos abaixo da faixa de normalidade para a espécie de acordo com os valores de referências segundo Jain (1993) e um animal (6%) do grupo intoxicado com veneno de sapo apresentou valor acima da faixa de normalidade para a espécie de acordo com os valores de referências segundo Jain (1993). No momento T5 (24 horas após a administração do veneno), dois animais (13%) do grupo intoxicado com veneno de sapo apresentaram valores acima da faixa de normalidade para a espécie de acordo com os valores de referências segundo Jain (1993).

Tabela 8 – Média e desvio-padrão referentes aos valores de neutrófilos segundo momento e grupo

Grupo	Momento			Média dos Grupos
	T0	T1	T5	
Controle	64,0	63,0	68,6	65,2
	±3,2	±3,2	±0,5	±3,5
Intoxicado	62,4	59,1	68,5	63,4
	±3,4	±12,4	±7,4	±9,3
Média dos momentos	62,8	60,1	68,6	
	±3,3	±10,9	±6,4	

p>0,05.

4.3.3 Linfócitos

Os valores de linfócitos dos cães do grupo controle variaram de 12 a 30%, apresentando média de 21,2% no momento T0 (antes da administração da SF), média de 23,4% no momento T1 (2 horas após a administração da SF) e média de 20,6% no momento T5 (24 horas após a administração da SF), sendo que todos estes valores estão dentro da faixa de normalidade para a espécie de acordo com os valores de referências segundo Jain (1993).

Já os cães do grupo intoxicado com veneno de sapo apresentaram valores de linfócitos entre 1 e 34%, com média igual a 23,1% no momento T0 (antes da administração do veneno de sapo), média de 22,3% no momento T1 (2 horas após a administração do veneno) e média de 16,5% no momento T5 (24 horas após a administração do veneno).

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$) entre os grupos e nem entre os momentos (Tabela 9).

Apesar de não haver diferença significativa, no momento T1 (2 horas após a administração do veneno), três animais (20%) do grupo intoxicado com

veneno de sapo apresentaram valores de linfócito abaixo da faixa de normalidade para a espécie de acordo com os valores de referências segundo Jain (1993) e três animais (20%) do grupo intoxicado apresentaram valores acima da faixa de normalidade para a espécie de acordo com os valores de referências segundo Jain (1993). No momento T5 (24 horas após a administração do veneno), dois animais (13%) do grupo intoxicado apresentaram valores abaixo da faixa de normalidade para a espécie de acordo com os valores de referências segundo Jain (1993) e um animal (6%) deste grupo apresentou valor acima da faixa de normalidade para a espécie de acordo com os valores de referências segundo Jain (1993).

Tabela 9 – Média e desvio-padrão referentes ao número absoluto de linfócitos/mm³ de sangue segundo momento e grupo

Grupo	Momento			Média dos Grupos
	T0	T1	T5	
Controle	21,2	23,4	20,6	21,7
	±6,1	±4,1	±5,9	±5,2
Intoxicado	23,1	22,3	16,5	20,6
	±6,7	±15,3	±7,9	±10,8
Média dos momentos	22,6	22,6	17,6	
	±6,4	±13,3	±7,5	

p>0,05.

4.3.4 Eosinófilos

Os valores de eosinófilos dos cães do grupo controle variaram de 2 a 10%, apresentando média de 4,8% no momento T0 (antes da administração da SF), média de 7,2% no momento T1 (2 horas após a administração da SF) e

média de 5,8% no momento T5 (24 horas após a administração da SF), sendo que todos estes valores estão dentro da faixa de normalidade para a espécie de acordo com os valores de referências segundo Jain (1993).

Já os cães do grupo intoxicado com veneno de sapo apresentaram valores de eosinófilos entre 1 e 13%, com média igual a 6,1% no momento T0 (antes da administração do veneno de sapo), média de 7,0% no momento T1 (2 horas após a administração do veneno) e média de 4,6% no momento T5 (24 horas após a administração do veneno).

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$) entre os grupos e nem entre os momentos (Tabela 10).

Apesar de não haver diferença significativa, no momento T1 (2 horas após a administração do veneno), um animal (6%) do grupo intoxicado com veneno de sapo apresentou valor abaixo da faixa de normalidade para a espécie de acordo com os valores de referências segundo Jain (1993) e quatro animais (26%) do grupo intoxicado com veneno de sapo apresentaram valores acima da faixa de normalidade para a espécie de acordo com os valores de referências segundo Jain (1993). No momento T5 (24 horas após a administração do veneno), dois animais (13%) deste grupo apresentaram valores abaixo da faixa de normalidade para a espécie de acordo com os valores de referências segundo Jain (1993) e um animal (6%) do mesmo grupo apresentou valor acima da faixa de normalidade para a espécie de acordo com os valores de referências segundo Jain (1993).

Tabela 10 – Média e desvio-padrão referentes aos valores de eosinófilos segundo momento e grupo

Grupo	Momento			Média dos Grupos
	T0	T1	T5	
Controle	4,8	7,2	5,8	5,9
	±2,0	±3,1	±2,7	±2,7
Intoxicado	6,1	7,0	4,6	5,9
	±3,3	±3,8	±3,3	±3,5
Média dos momentos	5,8	7,1	4,9	
	±3,0	±3,6	±3,1	

p>0,05.

4.3.5 Monócitos

Os valores de monócitos dos cães do grupo controle variaram de 3 a 10%, apresentando média de 8,2% no momento T0 (antes da administração da SF), média de 5,4% no momento T1 (2 horas após a administração da SF) e média de 5,4% também no momento T5 (24 horas após a administração da SF), sendo que todos estes valores estão dentro da faixa de normalidade para a espécie de acordo com os valores de referências segundo Jain (1993).

Já os cães do grupo intoxicado com veneno de sapo apresentaram valores de monócitos entre 4 e 20%, com média igual a 8,9% no momento T0 (antes da administração do veneno de sapo), média de 10,9% no momento T1 (2 horas após a administração do veneno) e média de 9,7% no momento T5 (24 horas após a administração do veneno).

Houve diferença estatisticamente significativa ($p<0,05$) entre as médias gerais dos grupos, sendo que o grupo intoxicado apresentou valores mais altos que o grupo controle (Tabela 11).

Apesar de não haver diferença significativa, no momento T1 (2 horas após a administração do veneno), nove animais (60%) do grupo intoxicado com

veneno de sapo apresentaram valores de monócitos acima da faixa de normalidade para a espécie de acordo com os valores de referências segundo Jain (1993). No momento T5 (24 horas após a administração do veneno), cinco animais (33%) do grupo intoxicado com veneno de sapo apresentaram valores acima da faixa de normalidade para a espécie de acordo com os valores de referências segundo Jain (1993).

Tabela 11– Média e desvio-padrão referentes aos valores de monócitos segundo momento e grupo

Grupo	Momento			Média dos Grupos
	T0	T1	T5	
Controle	8,2	5,4	5,4	6,3 ^B
	±2,5	±2,8	±1,1	±2,5
Intoxicado	8,9	10,9	9,7	9,8 ^A
	±1,7	±3,7	±4,0	±3,4
Média dos momentos	8,7	9,5	8,7	
	±1,9	±4,2	±4,0	

p<0,05

Letras maiúsculas comparam médias gerais dos grupos.

4.4 Exames Bioquímicos

4.4.1 Uréia

Os valores de uréia dos cães do grupo controle variaram de 21 a 46mg/dL, apresentando média de 23,4mg/dL no momento T0 (antes da administração da SF), média de 31,0mg/dL no momento T3 (6 horas após a administração da SF), média de 36,0mg/dL no momento T4 (12 horas após a administração da SF) e média de 32,4mg/dL no momento T5 (24 horas após a administração da SF), sendo que todos estes valores estão dentro da faixa de

normalidade para a espécie de acordo com os valores de referências segundo Kaneko (1997).

Já os cães do grupo intoxicado com veneno de sapo apresentaram valores de uréia entre 17 e 48mg/dL, com média igual a 26,9mg/dL no momento T0 (antes da administração do veneno de sapo), média de 32,9mg/dL no momento T3 (6 horas após a administração do veneno), média de 33,7mg/dL no momento T4 (12 horas após a administração do veneno) e média de 30,4mg/dL no momento T5 (24 horas após a administração do veneno).

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$) entre os grupos e nem entre os momentos em cada grupo (Tabela 12).

Apesar de não haver diferença significativa, no momento T4 (12 horas após a administração do veneno), um animal (6%) do grupo intoxicado com veneno de sapo apresentou valor abaixo da faixa de normalidade para a espécie de acordo com os valores de referências segundo Kaneko (1997). No momento T5 (24 horas após a administração do veneno), três animais (20%) do grupo intoxicado com veneno de sapo apresentaram valores abaixo da faixa de normalidade para a espécie de acordo com os valores de referências segundo Kaneko (1997).

Tabela 12 – Média e desvio-padrão referentes aos valores de uréia (mg/dL) segundo momento e grupo

Grupo	Momento				Média dos Grupos
	T0	T3	T4	T5	
Controle	23,4	31,0	36,0	32,4	30,7
	±2,9	±7,1	±9,7	±4,0	±7,6
Intoxicado	26,9	32,9	33,7	30,4	31,0
	±4,9	±7,9	±9,1	±8,5	±8,0
Média dos momentos	26,0	32,5	34,3	30,9	
	±4,6	±7,5	±9,0	±7,6	

$p>0,05$.

4.4.2 Creatinina

Os valores de creatinina dos cães do grupo controle variaram de 0,5 a 1,2mg/dL, apresentando média de 0,7mg/dL no momento T0 (antes da administração da SF), média de 0,6mg/dL no momento T3 (6 horas após a administração da SF), média de 0,8mg/dL no momento T4 (12 horas após a administração da SF) e média de 0,7mg/dL no momento T5 (24 horas após a administração da SF), sendo que todos estes valores estão dentro da faixa de normalidade para a espécie de acordo com os valores de referências segundo Kaneko (1997).

Já os cães do grupo intoxicado com veneno de sapo apresentaram valores de creatinina entre 0,4 e 0,9mg/dL, com média igual a 0,7mg/dL no momento T0 (antes da administração do veneno de sapo), média de 0,7mg/dL no momento T3 (6 horas após a administração do veneno), média de 0,6mg/dL no momento T4 (12 horas após a administração do veneno) e média de 0,7mg/dL no momento T5 (24 horas após a administração do veneno).

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$) entre os grupos e nem entre os momentos em cada grupo (Tabela 13).

Tabela 13 – Média e desvio-padrão referentes aos valores de creatinina (mg/dL) segundo momento e grupo

Grupo	Momento				Média dos Grupos
	T0	T3	T4	T5	
Controle	0,7	0,6	0,8	0,7	0,7
	±0,1	±0,1	±0,2	±0,1	±0,1
Intoxicado	0,7	0,7	0,6	0,7	0,7
	±0,1	±0,1	±0,1	±0,1	±0,1
Média dos momentos	0,7	0,7	0,7	0,7	
	±0,1	±0,1	±0,2	±0,1	

$p>0,05$.

4.4.3 Alanina aminotransferase (ALT)

Os valores de ALT dos cães do grupo controle variaram de 19,4 a 40,8UI/L, apresentando média de 23,5UI/L no momento T0 (antes da administração da SF), média de 26,7UI/L no momento T3 (6 horas após a administração da SF), média de 40,8UI/L no momento T4 (12 horas após a administração da SF) e média de 39,3UI/L no momento T5 (24 horas após a administração da SF), sendo que todos estes valores estão dentro da faixa de normalidade para a espécie de acordo com os valores de referências segundo Kaneko (1997).

Já os cães do grupo intoxicado com veneno de sapo apresentaram valores de ALT entre 13,1 e 87,5 UI/L, com média igual a 23,2UI/L no momento T0 (antes da administração do veneno de sapo), média de 40,4UI/L no momento T3 (6 horas após a administração do veneno), média de 38,3UI/L no momento T4 (12 horas após a administração do veneno) e média de 43,4UI/L no momento T5 (24 horas após a administração do veneno).

Não houve diferença significativa estatística ($p>0,05$) entre os grupos e nem entre os momentos em cada grupo (Tabela 14).

Apesar de não apresentar diferença significativa, no momento T3 (6 horas após a administração do veneno), dois animais (13%) do grupo intoxicado com veneno de sapo apresentaram valores acima da faixa de normalidade para a espécie de acordo com os valores de referências seg

Tabela 14 – Média e desvio-padrão referentes aos valores de ALT (UI/L) segundo momento e grupo

Grupo	Momento				Média dos Grupos
	T0	T3	T4	T5	
Controle	23,5	26,7	40,8	39,3	32,6
	±3,1	±1,1	±11,8	±6,3	±10,0
Intoxicado	23,2	40,4	39,6	43,4	36,6
	±5,3	±22,1	±20,9	±22,8	±20,3
Média dos momentos	23,3	37,0	39,9	42,4	
	±4,8	±20,0	±18,7	±19,9	

$p > 0,05$.

4.4.4 Fosfatase Alcalina (FA)

Os valores de FA dos cães do grupo controle variaram de 33,2 a 131,5UI/L, apresentando média de 71,7UI/L no momento T0 (antes da administração da SF), média de 67,2UI/L no momento T3 (6 horas após a administração da SF), média de 80,7UI/L no momento T4 (12 horas após a administração da SF) e média de 81,8UI/L no momento T5 (24 horas após a administração da SF), sendo que todos estes valores estão dentro da faixa de normalidade para a espécie de acordo com os valores de referências segundo Kaneko (1997).

Já os cães do grupo intoxicado com veneno de sapo apresentaram valores de FA entre 33,2 e 306,2UI/L, com média igual a 79,7UI/L no momento T0 (antes da administração do veneno de sapo), média de 105,6UI/L no momento T3 (6 horas após a administração do veneno), média de 124,9UI/L no momento T4 (12 horas após a administração do veneno) e média de 159,8UI/L no momento T5 (24 horas após a administração do veneno).

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) entre os grupos e nem entre os momentos em cada grupo (Tabela 15).

Apesar de não apresentar diferença significativa, no momento T3 (6 horas após a administração do veneno), dois animais (13%) do grupo intoxicado com veneno de sapo apresentaram valores acima da faixa de normalidade para a espécie de acordo com os valores de referências segundo Kaneko (1997). No momento T4 (12 horas após a administração do veneno), cinco animais (33%) deste grupo apresentaram valores acima da faixa de normalidade para a espécie de acordo com os valores de referências segundo Kaneko (1997) e no momento T5 (24 horas após a administração do veneno), oito animais (53%) do mesmo grupo apresentaram valores acima da faixa de normalidade para a espécie de acordo com os valores de referências segundo Kaneko (1997).

Tabela 15 – Média e desvio-padrão referentes aos valores de FA (UI/L) segundo momento e grupo

Grupo	Momento				Média dos Grupos
	T0	T3	T4	T5	
Controle	71,7	67,2	80,7	81,8	75,4
	±11,3	±22,5	±29,8	±35,2	±24,9
Intoxicado	79,8	105,6	125,0	159,8	117,5
	±40,3	±52,0	±64,3	±80,9	±66,6
Média dos momentos	77,7	96,0	113,9	140,3	
	±35,1	±48,9	±60,2	±79,3	

p>0,05.

4.5 Urinálise

Na avaliação da coloração da urina, todos os cães (100%), tanto do grupo controle quanto do grupo intoxicado com veneno de sapo, apresentaram urina de coloração amarela, normal para a espécie, segundo Osborne (1995).

Na avaliação do odor da urina, todos os cães (100%), dos dois grupos, apresentaram odor sui generis, normal para a espécie, segundo Osborne (1995).

Quanto ao aspecto da urina, todos os cães (100%), dos dois grupos, apresentaram aspecto límpido, normal para a espécie, segundo Osborne (1995).

Na avaliação do pH, glicose, acetona, sais biliares, bilirrubina, urobilinogênio, leucócitos, espermatozóides, muco e bactérias na urina, todos os cães (100%) tanto do grupo controle quanto do grupo intoxicado com veneno de sapo, apresentaram resultados normais para a espécie, segundo Osborne (1995).

Na avaliação da densidade da urina, os cães do grupo controle apresentaram valores de densidade entre 1.018 a 1.035, considerado normal para a espécie, segundo Osborne (1995). Já nos cães do grupo intoxicado com veneno de sapo, os valores da densidade da urina variaram de 1.008 a >1.040, considerados abaixo dos valores de referência para a espécie segundo Osborne (1995), em dois animais (13%) no T5 (24 horas após a administração do veneno) e apresentaram valores acima dos valores de referência para a espécie segundo Osborne (1995), em seis animais (40%) no T1 (2 horas após a administração do veneno) e em nove animais (60%) no T5 (24 horas após a administração do veneno).

Em relação a proteinúria, os cães do grupo controle apresentaram ausência de proteína na urina ou apenas traços, o que é considerado normal para a espécie segundo Osborne (1995). Já no grupo intoxicado, a proteinúria variou de negativo a 100mg/dL (++) , sendo que no momento T0, nove cães (60%) apresentaram 30mg/dL (+); no momento T1, seis cães (40%) apresentaram 30mg/dL (+) e um cão (6%) apresentou 100mg/dL (++) ; no momento T5, sete cães (46%) apresentaram 30mg/dL (+) e um cão (6%) apresentou 100mg/dL (++) .

Na avaliação do sangue oculto na urina, nos animais do grupo controle foi verificada a presença de três cruzeiros (+++) em um cão (6%) no momento T0 e uma cruz (+) em dois cães no momento T1. Já no grupo intoxicado no momento T0 foi verificada a presença de duas cruzeiros (++) em dois cães (13%), três cruzeiros (+++) em um cão (6%) e quatro cruzeiros (++++) em dois cães (13%). No momento T1, foi verificada a presença de duas cruzeiros (++) em um cão (6%) e quatro cruzeiros (++++) em quatro cães (26%). E no momento T5, foi verificada a presença

de uma cruz (+) em dois cães (13%), duas cruzes (++) em dois cães (13%) e quatro cruzes (++++) em dois cães (13%).

Na avaliação das hemácias na urina, nos animais do grupo controle, os valores variaram de 0 a 12 hemácias por campo, e nos animais do grupo intoxicado por veneno de sapo variaram de 0 a 130 hemácias por campo.

Na avaliação das células de descamação na urina, foram observadas, nos dois grupos, raras presenças de células vesicais, uretrais e pélvicas.

Quanto aos cilindros na urina, foi observada, nos dois grupos, desde a ausência de cilindros até a presença de cilindros hialinos e granulados em pequena quantidade (raros).

4.6 Hemogasometria

4.6.1 pH

Os valores do pH sanguíneo, no grupo controle, variaram de 7,35 a 7,45, sendo considerados valores dentro dos normais para cães segundo Di Bartola (2005).

Já no grupo intoxicado com o veneno de sapo, os valores do pH sanguíneo variaram de 7,27 a 7,54.

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) entre os grupos. Houve diferença significativa estatística ($p < 0,05$) entre os momentos no grupo intoxicado, sendo que o momento T5 deste grupo apresentou valores mais altos que os outros momentos (Tabela 16).

Apesar de não haver diferença estatística entre os grupos, os animais do grupo intoxicado apresentaram valores abaixo dos valores de referência para a espécie segundo Di Bartola (2005), em dois animais (13%) no T0 (antes da administração do veneno de sapo), sete animais (46%) no T1 (2 horas após a administração do veneno), cinco animais (33%) no T2 (4 horas após a administração do veneno) e quatro animais (26%) no T3 (4 horas após a administração do veneno); e apresentaram valores acima dos valores de

referência para a espécie segundo Di Bartola (2005), em dois animais (13%) no T0 (antes da administração do veneno de sapo), um animal (6%) no T1 (2 horas após a administração do veneno), dois animais (13%) no T3 (6 horas após a administração do veneno) e oito animais (53%) no T4 (12 horas após a administração do veneno).

Tabela 16 – Média e desvio-padrão referentes ao pH sanguíneo segundo momento e grupo

Grupo	Momento					Média dos Grupos
	T0	T1	T2	T3	T4	
Controle	7,4 ±0,0	7,4 ±0,0	7,4 ±0,0	7,4 ±0,0	7,4 ±0,0	7,4 ±0,0
Intoxicado	7,4 ^a ±0,1	7,4 ^a ±0,1	7,4 ^a ±0,0	7,4 ^a ±0,1	7,5 ^b ±0,0	7,4 ±0,1
Média dos momentos	7,4 ±0,1	7,4 ±0,1	7,4 ±0,0	7,4 ±0,1	7,5 ±0,0	

p<0,05

Letras minúsculas comparam médias de momentos em cada grupo

Letras iguais não diferem entre si.

4.6.2 Bicarbonato de sódio plasmático (NaHCO₃)

Os valores de bicarbonato plasmático, no grupo controle, variaram de 18,2 a 23,8mmol/L, sendo que todos os valores permaneceram dentro dos valores normais considerados para cães segundo Di Bartola (2005).

Já no grupo intoxicado com o veneno de sapo, os valores de bicarbonato plasmático variaram de 14,7 a 25,3 mmol/L.

Não houve diferença estatisticamente significativa (p>0,05) entre os grupos. Houve diferença significativa (p<0,05) entre os momentos no grupo intoxicado (Tabela 17).

Apesar de não haver diferença entre os grupos, os animais do grupo intoxicado apresentaram valores abaixo daqueles de referência para a espécie segundo Di Bartola (2005), em um animal (6%) no T1 (2 horas após a administração do veneno), dois animais (13%) no T2 (4 horas após a administração do veneno), três animais (20%) no T3 (6 horas após a administração do veneno) e um animal (6%) no T4 (12 horas após a administração do veneno).

Tabela 17 – Média e desvio-padrão referentes aos valores de bicarbonato sanguíneo segundo momento e grupo

Momento

momento T0, oito cães (53%) no momento T1, seis cães (40%) no momento T2 e dois cães (13%) no momento T3; e apresentaram valores abaixo dos valores de referência para a espécie segundo DiBartola (2005), em um cão (6%) no momento T3 e três cães (20%) no momento T4.

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$) entre os grupos. Houve diferença significativa ($p<0,05$) entre os momentos dentro do grupo controle em T0 e T2, e entre os momentos do grupo intoxicado em T3 e T4 (Tabela 18).

Tabela 18 – Média e desvio-padrão referentes aos valores de pCO₂ segundo momento e grupo

Grupo	Momento					Média dos Grupos
	T0	T1	T2	T3	T4	
Controle	38,8 ^a	35,2 ^{ab}	28,6 ^b	30,0 ^{ab}	33,7 ^{ab}	33,3
	±3,8	±3,1	±3,3	±1,5	±2,7	±4,6
Intoxicado	36,3 ^a	39,6 ^a	35,4 ^a	31,8 ^{bc}	28,9 ^c	34,4
	±3,6	±7,1	±6,1	±5,0	±3,8	±6,4
Média dos momentos	36,9	38,5	33,7	31,4	30,1	
	±3,7	±6,6	±6,2	±4,4	±4,1	

$p<0,05$

Letras minúsculas comparam médias de momentos em cada grupo

Letras iguais não diferem entre si.

4.6.4 Pressão de Oxigênio (pO₂)

Os valores de pO₂ plasmático, no grupo controle, variaram de 83,6 a 485,6mmHg, sendo que todos os valores estão dentro dos valores de referência para a espécie segundo DiBartola (2005).

Já no grupo intoxicado com o veneno de sapo, os valores de pO₂ plasmático variaram de 52,1 a 500,8 mmHg, apresentando valores abaixo dos valores de referência para a espécie segundo DiBartola (2005), sendo dois cães

(13%) no momento T1, quatro cães (26%) no momento T2, quatro cães (26%) no momento T3 e quatro cães (26%) no momento T4.

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$) entre os grupos. Houve diferença significativa ($p<0,05$) entre os momentos quando comparadas as médias gerais dos momentos, sendo que os momentos T2, T3 e T4 diferiram dos momentos T0 e T1 (Tabela 19).

Tabela 19 – Média e desvio-padrão referentes aos valores de pO_2 segundo momento e grupo

Grupo	Momento					Média dos Grupos
	T0	T1	T2	T3	T4	
Controle	426,1 ±43,3	409,3 ±49,5	98,8 ±8,8	90,6 ±4,7	95,1 ±6,9	224,0 ±163,8
Intoxicado	435,4 ±44,3	410,5 ±38,7	87,4 ±14,0	88,8 ±12,7	90,2 ±12,3	217,0 ±166,0
Média dos momentos	432,9 ^a ±43,0	410,2 ^a ±40,3	90,3 ^b ±13,7	89,3 ^b ±11,1	91,5 ^b ±11,3	

$p<0,05$

Letras minúsculas comparam médias gerais dos momentos

Letras iguais não diferem entre si.

5. DISCUSSÃO

5.1 Considerações Iniciais

A escolha do gênero *Bufo* foi baseada na importância dos acidentes causados por este anfíbio. Os sapos deste gênero são comuns no Brasil, devido às ótimas condições para sua sobrevivência. Assim, o envenenamento por sapo se trata de um problema para a saúde animal e também humana (Chi *et al.*, 1998; Sakate & Oliveira, 2000; Eubig, 2001). A gravidade do quadro clínico e o conseqüente risco de óbito são consideráveis (Eubig, 2001).

A espécie utilizada, *Bufo schneideri*, é uma espécie bastante comum na região de Botucatu, São Paulo, onde este trabalho foi realizado, e é responsável, juntamente com a espécie *Bufo ictericus*, pela maioria dos acidentes por veneno de sapo desta região (Nadaletto, 2005).

A dose de veneno utilizada (0,10g de veneno liofilizado/cão) corresponde a 70% da quantidade total de veneno que pode ser extraída das glândulas paratóides de um sapo adulto. Esta dose foi testada no experimento piloto, e foi observado que esta dose reproduz as alterações clínicas e laboratoriais de intoxicação por veneno de sapo, sem levar os animais a óbito, que foi o objetivo deste trabalho.

Os animais foram anestesiados durante o experimento, na tentativa de aliviar o sofrimento dos cães e evitar sinais neurológicos graves, como as convulsões, que são comuns na intoxicação por bufotoxina.

5.2 Sinais Clínicos

Os animais do grupo intoxicado com veneno de sapo apresentaram vários sinais clínicos compatíveis com os de intoxicação por bufotoxina. Os sinais foram principalmente de origens gastrointestinal e neurológico.

Os sinais gastrointestinais apresentados pelos cães intoxicados com bufotoxina foram sialorréia intensa, hiperemia e congestão da mucosa oral, vômitos freqüentes de conteúdo amarelado e diarreia pastosa. Esses sinais clínicos foram desaparecendo em 48 horas após a administração do veneno de

sapo *Bufo schneideri*, sem tratamento específico. Estes resultados estão de acordo com aqueles descritos por Knowles (1968), Otani *et al.*, (1969), Bedford (1974), Palumbo & Perry (1983), McFarland (1999) e Camplesi (2006).

Os sinais neurológicos foram bastante evidentes e estavam presentes em 100% dos animais intoxicados neste trabalho, com sinais variáveis. Os sinais neurológicos mais comumente observados foram midríase não responsiva, nistagmo, estupor, taquipnéia, opistótono e ataxia. Como os animais foram anestesiados e permaneceram sob anestesia durante duas horas e meia, os sinais neurológicos foram observados somente após o período anestésico. Os sinais permaneceram em até 96 horas após a administração do veneno de sapo em alguns animais. Os dados encontrados no presente trabalho concordam com aqueles descritos na literatura (Knowles, 1968; Otani *et al.*, 1969; Bedford, 1974; Palumbo & Perry, 1983; Macdonald, 1990; McFarland, 1999).

A variação tanto na gravidade quanto no tipo do quadro clínico deve-se a vários fatores, como a espécie de sapo, a região onde se encontra este sapo (clima, dieta e adaptação evolutiva), potência do veneno, susceptibilidade individual, entre outros (Knowles, 1968; Otani *et al.*, 1969; Oehme *et al.*, 1980; Eubig, 2001; Camplesi, 2006).

5.3 Eritrograma

Na avaliação do eritrograma, observou-se diminuição da contagem das hemácias em 53% dos cães do grupo intoxicado com veneno de sapo e do volume globular em 40% cães do grupo intoxicado, possivelmente devido à anorexia apresentada por esses cães após a intoxicação e à ocorrência de gastroenterite, que esteve presente em todos os animais (100%) deste grupo. A diminuição do volume globular deve-se possivelmente também pela fluidoterapia, na qual os cães foram submetidos durante a realização do experimento. Não há dados na literatura para que possa realizar a discussão baseada nos mesmos.

O aumento da proteína plasmática total, que foi observado em 6% dos cães do grupo intoxicado com veneno de sapo, possivelmente se deve a hipovolemia (desidratação), devido à ocorrência de perdas hídricas como êmese

e fezes pastosas conseqüente à gastroenterite provocada pelo veneno de sapo. Elevação da concentração sérica de proteínas totais são achados laboratoriais associados à desidratação (Rebar *et al.*, 2003). Em 26% dos cães, também do grupo intoxicado com veneno de sapo, foi observada a diminuição da proteína plasmática total. Essa diminuição pode ter ocorrido devido ao jejum pré-anestésico de 12 horas ao qual os animais foram submetidos e pela ocorrência de hipo/anorexia nesses cães após a intoxicação experimental. A diminuição da proteína total plasmática está descrita na literatura por Russell (1979), Palumbo & Perry, (1983) e por Peterson e Roberts (2001), concordando com os resultados encontrados neste experimento.

5.4 Leucograma

Na avaliação do leucograma, foi observada a ocorrência de leucopenia, devido a neutropenia em aproximadamente 40% dos cães do grupo intoxicado com veneno de sapo. Observou-se também a ocorrência de linfopenia em 26% dos cães do grupo intoxicado com veneno de sapo e monocitose em 66% dos cães do grupo intoxicado. Esses achados concordam com os dados de Russell (1979), Palumbo & Perry (1983) e Peterson & Roberts (2001), que encontraram leucopenia por neutropenia em cães intoxicados experimentalmente por veneno de sapo.

As alterações encontradas no leucograma de alguns cães intoxicados com veneno de sapo são compatíveis com leucograma de estresse, comum em casos de intoxicações onde ocorre a liberação de cortisol endógeno. Ferreira Neto *et al.*(1981), descrevem a destruição dessas células sangüíneas pelos hormônios adrenocorticais e também cita que a monocitose relativa pode ocorrer nas leucopenias e neutropenias.

5.5 Exames Bioquímicos

5.5.1 Uréia e Creatinina

O valor de uréia abaixo dos valores de referência segundo Kaneko (1997), encontrado em 20% dos cães do grupo intoxicado com veneno de sapo, possivelmente se deve a baixa ingestão protéica, pelo jejum pré-anestésico e pela anorexia dos cães após a intoxicação. Níveis dietéticos de proteína baixos ou marginais levam à redução da concentração plasmática de uréia (Kerr, 2003).

Os valores de creatinina dentro dos valores de referência, e os valores de uréia que foram somente encontrados em alguns cães e abaixo dos valores de referência segundo Kaneko (1997), sugerem que a bufotoxina não causa alteração na função renal, podendo ser considerada não nefrotóxica.

5.5.2 Alanina aminotransferase (ALT) e Fosfatase Alcalina (FA)

A enzima ALT com valores levemente aumentados foram encontrados em 33% dos cães do grupo intoxicado com veneno de sapo e isso possivelmente se deve a metabolização da bufotoxina que é hepática, e também pelo tiopental, que foi utilizado para indução anestésica, que é hepatotóxico (Ettinger, 1997; Kerr, 2003).

Os valores de FA levemente aumentados em 46% dos cães do grupo intoxicado com veneno de sapo se devem possivelmente também pelo tiopental. Algumas drogas podem estimular a produção de certas enzimas, em particular, os barbitúricos podem aumentar a atividade da FA e ALT (Kerr, 2003).

5.6 Urinálise

Na avaliação da urina por meio da urinálise de rotina, variáveis utilizadas para avaliar as qualidades físicas da urina como coloração, odor e aspecto, não sofreram alterações ao longo do experimento, mantendo-se dentro dos valores normais para a espécie segundo Osborne (1995). Em relação à densidade urinária específica, os valores obtidos nos cães do grupo controle variaram dentro

da faixa de normalidade para a espécie segundo Osborne e Finco (1995). Já nos cães do grupo intoxicado, foi observada densidade urinária acima dos valores de referência em 40% dos cães no momento T1 e em 60% dos cães intoxicados no momento T5. Essa concentração de urina, provavelmente, seja de origem pré-renal, ocorrendo devido a uma hipovolemia, diminuição da perfusão renal devido ao procedimento anestésico e a baixa ingestão hídrica pelos animais, tanto antes do experimento devido ao jejum pré-anestésico quanto após, onde foram observadas êmese, fezes pastosas e hiporexia. Também foram observados valores baixos de densidade urinária em 13% dos cães do grupo intoxicado. Essa diluição da urina pode ser devido a fluidoterapia intensiva realizada nesses cães durante o procedimento experimental.

Em relação aos aspectos químicos da urina, não foram observadas alterações durante nas avaliações de pH, glicose, acetona, sais biliares, bilirrubina, urobilinogênio, leucócitos, espermatozóides, muco e bactérias, sendo que todos os cães (100%), dos dois grupos, apresentaram esses parâmetros dentro da normalidade para a espécie, segundo Osborne e Finco (1995), demonstrando novamente a não nefrotoxicidade do veneno de sapo.

Na avaliação da presença ou não de proteína na urina, os cães do grupo controle apresentaram resultados negativos ou apenas traços de proteínas, e os cães do grupo écio

etrap, are anóieacã seigfo 296.604 (a) 9.30629949 29642 (a) 16783

urina, pois hemoglobina são detectadas como proteína na urinálise de rotina (Stockham, 2002).

Em relação a sangue oculto e hemácias na urina, estes estiveram presentes tanto nos animais do grupo controle quanto nos animais do grupo intoxicado. Esses resultados podem ter origem iatrogênica, causados pela forma de coleta das amostras de urina, a qual foi realizada por meio de cateterização ou por cistocentese. (Ettinger, 1997; Ferreira Neto *et al*, 1981; Stockham, 2002).

Em relação às células de descamação na urina, foi observada nos dois grupos, a presença de células vesicais, uretrais e pélvicas em pouca quantidade (raras). Células epiteliais são constantemente renovadas na mucosa do trato urinário e são repostas por novas células. Então, essas células mortas são descartadas e expelidas na urina de animais saudáveis (Stockham, 2002).

Na avaliação dos cilindros na urina, foi observada nos dois grupos, desde a ausência de cilindros até a presença de raros cilindros hialinos ou granulados. Cilindros são formados no lúmen dos túbulos renais por deposição de proteínas, células intactas e debris celulares. Cilindros em pequena quantidade são formados durante a descamação das células epiteliais tubulares que ocorre diariamente. Os cilindros encontrados em animais saudáveis normalmente são os cilindros hialinos e granulados finos (Osborne e Finco, 1995; Stockham, 2002).

5.7 Hemogasometria

Na avaliação do pH sanguíneo, os cães do grupo controle mostraram valores dentro da faixa de normalidade para a espécie segundo DiBartola (2005). Já nos animais do grupo intoxicado, foi observada tanto uma diminuição do pH, mais evidente nos momentos T1, T2 e T3, quanto uma elevação deste parâmetro, mais evidente no momento T4. A diminuição do pH sanguíneo é uma alteração comum em casos de intoxicação por bufotoxina, e na maioria das vezes é de origem metabólica, causada por uma diminuição do bicarbonato sanguíneo (Ettinger, 1997), mas também pode ser de origem ventilatória, devido ao acúmulo de dióxido de carbono (DiBartola, 2005). O dióxido de carbono é considerado

potencialmente ácido, devido a sua habilidade em se ligar com a água e originar ácido carbônico (DiBartola, 2005). Desta forma, os resultados obtidos nos três primeiros momentos do presente experimento, concordam com a literatura citada, pois foi observada acidose metabólica e respiratória. Já a elevação do pH, ocorrida no momento final (24 horas após a administração do veneno), possivelmente foi ocasionada devido a alcalose respiratória compensatória, com a finalidade de corrigir a acidose, tanto metabólica quanto respiratória, instalada devido aos efeitos do veneno de sapo.

Em relação ao bicarbonato plasmático, os animais do grupo controle obtiveram valores dentro da faixa de normalidade para a espécie segundo DiBartola (2005). Nos animais do grupo intoxicado, foi observado diminuição dos valores de bicarbonato, sendo que 26% dos cães apresentaram valores abaixo dos índices de referência para a espécie segundo DiBartola (2005). De acordo com os resultados encontrados no presente estudo, observou-se a instalação de um quadro de acidose metabólica nestes animais do grupo intoxicado. Esses resultados concordam com a literatura, na qual descreve que a acidose metabólica é comum em casos de intoxicações (Ettinger, 1997).

Os valores de $p\text{CO}_2$ mostraram-se elevados em 20% dos cães do grupo controle, e em 86% dos cães grupo intoxicado, o que mostra um quadro de hipoventilação significativo, o que levou ao acúmulo de CO_2 , caracterizando acidose respiratória. Essa hipoventilação levou a diminuição da $p\text{O}_2$, o que pode causar hipóxia tecidual. Em relação a $p\text{O}_2$, nos cães do grupo controle, todos os resultados estavam dentro da faixa de normalidade para cães, segundo DiBartola (2005). Já nos animais do grupo intoxicado, 60% dos cães apresentaram valores abaixo dos valores normais para a espécie. A hipoventilação desses animais possivelmente se deve a depressão respiratória causada pela anestesia, inclusive com apnéia transitória após administração do tiopental, o que ocorreu em alguns animais (Massone, 1994).

Em contrapartida, foi observada diminuição da $p\text{CO}_2$ em 60% dos animais do grupo controle e em 26% dos animais do grupo intoxicado. Essa diminuição se deve à hiperventilação, que pode ter sido causada pelo organismo

para compensar a acidose metabólica, causando uma alcalose respiratória compensatória. Além disso, esta alteração na frequência respiratória pode ter sido causada pela ação dos componentes do veneno (bufoteninas e bufotioninas) sobre o sistema nervoso central, estimulando o centro bulbar, o que leva a um aumento da frequência respiratória (Zelnik, 1965; Chen & Kovarikova, 1967; Monti & Cardello, 1994). Nos animais do grupo controle essa hiperventilação possivelmente ocorreu como mecanismo compensatório do organismo após apnéia transitória causada pela administração de tiopental sódico, usado para a indução anestésica por via intravenosa.

6. CONCLUSÃO

Perante as condições nas quais este experimento foi realizado, pode-se concluir que:

1 – a intoxicação experimental, com 0,1003 g de veneno liofilizado (0,17g de veneno “in natura”) de sapo da espécie *Bufo schneideri* é suficiente para causar quadro clínico de intoxicação por bufotoxina.

2 – os sinais neurológicos são evidentes e variáveis.

3 – a intoxicação por veneno de sapo causa uma gastroenterite evidente.

4 – as alterações observadas no eritrograma são inespecíficas.

5 – o veneno de sapo não causa lesão renal, podendo ser considerado não nefrotóxico nas condições do presente experimento.

6 – o veneno de sapo causa alteração hepática medida pelos valores de ALT e FA.

7 – o veneno de sapo causa várias alterações do equilíbrio ácido-básico.

7. Referências Bibliográficas

ANTMAN, E.M.; WENGER, T.L.; BUTLER, V.P. Treatment of 150 cases of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments. **Circulation**, v.81, p.1744, 1990.

BALARZ, T.; HANIG, J.P.; HERMAN, E.H. Toxic responses of cardiovascular system. In: CASARETT, L.J.; DOULL, J. **Toxicology: the basic science of poisons**. 3. ed. New York: Macmillan, 1986. p.402.

BEDFORD, P.G.C. Toad venom toxicity and its clinical occurrence in small animals in the United Kingdom. **Vet. Rec.**, v.94, p. 613-614, 1974.

BRYSON, P.D. Cardiac Glycosides. In: Comprehensive review in Toxicology. Rockville: Aspen, 1989.

BROWNLEE, A.A.; JOHNSON, P.L.; MILLS, I.H. Actions of bufalin or cinobufalin, two bufadienolides respectively more active and less active than ouabain, on ouabain binding and ^{86}Rb uptake by human erythrocytes. **Clin. Sci.**, v.78, p.169-174, 1990.

CAMPLESI, A.C. **Intoxicação experimental por veneno de sapo: estudos clínico, laboratorial, eletrocardiográfico e da resposta ao tratamento com propranolol em cães**. 2006. 102f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu.

CHEN, K.K.; CHEN, A.L. Notes on the poisonous secretions of twelve species of toads. **Pharmacol. Exp. Ther.**, v.47, p.281-293, 1933.

CHEN, K.K.; KOVARIKOVA, A. Pharmacology and toxicology of toad venom. **Pharmacol. Exp. Ther.**, v.56, p.1535-1541, 1967.

CHERN, M-S; RAY, C-Y; WU, D. Biologic intoxication due to digitalis-like substance after ingestion of cooked toad soup. **Am. J. Cardiol.**, v. 67, p. 443-444, 1991.

- CHI, H-T; Hung, D-Z; HU, W-H; YANG, D-Y. Prognostic implication of hiperkalemia in toad toxin intoxication. **Human Exp. Toxicol.**,v.17p. 343-346, 1998.
- DI BARTOLA, S. P. **Fluid Therapy in Small Animal Practice**. 2a. ed. Philadelphia: W. E. Saunders, 2005. 611p.
- DUELLMAN, W.E.; TRUEB, L. Introduction to the amphibian. In: DUELMANN, W. E. **Biology of amphibians**. New York: MacCraw-Hill, 1986. p.1-9.
- ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**, 4. ed. São Paulo: Editora Manole, 1997. v. 1, 1495p.
- ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**, 4. ed. São Paulo: Editora Manole, 1997. v. 4, p. 1983.
- EUBIG, P. A. Bufo species toxicosis: Big toad, big problem. **Vet. Med.**, p. 595-599, 2001.
- FERREIRA NETO, J. M.; VIANA, E. S.; MAGALHÃES, L. M. **Patologia Clínica Veterinária**. 2ª. ed. Belo Horizonte: Gráfica Rabelo Ltda, 1981. 292p.
- HOFFMAN, B.F.; LEFKOWITZ, R.J. Catecolaminas e drogas simpatomiméticas. In:GOODMAN, L.S.; GILMAN, A. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. p. 123-144.
- HUMPHREYS, D. J. **Veterinary toxicology**, 3.ed. London: Balliere Tindall, 1988. p 315-316.
- JAIN, N. C. **Schalm's veterinary hematology**, 4.ed. Philadelphia: Lea & Febinger, 1986. 1221p.
- JAIN, N. C. **Essentials of veterinary hematology**, Philadelphia: Lea & Febinger, 1993. 417p.
- KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. **Clinical biochemistry of domestic animals**, 5. ed. San Diego: Academic Press, 1997. 932 p.
- KERR, M. G. **Exames Laboratoriais em Medicina Veterinária Bioquímica Clínica e Hematologia**. 2. ed. São Paulo: Editora Roca LTDA, 2003. 436p.
- KNOWLES, R.P. The poison toad and the canine. **Vet. Med. Small Anim. Clin.**, p.39-42, 1964.

- KNOWLES, R.P. Toad poisoning in dogs. **Am. Vet. Med. Assoc.**, v. 153, p. 1202, 1968.
- MACDONALD, B. Terrier toad toxicity syndrome. **Austr. Vet. Practit**, v.20. n. 2, p. 118, 1990.
- MASSONE, F. **Anestesiologia veterinária-farmacologia e técnicas**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994. 252 p.
- MCFARLAND, P.J. Toad Toxicity. **Aust. Vet. Pract.** v.29, n.3, p. 98-103, 1999.
- MICHAEL, E. M. Toxicologia. In: ETTINGER, S.J. **Tratado de medicina interna veterinária**. 3.ed. São Paulo: Manole, 1992. v.1, p.496-497.
- MICUDA, J. Toad poisoning. In: HOSKINS, H.P. **Canine medicine**, Santa Barbara : American Veterinary Publications, 1968. p. 260-261.
- MIRANDA, I.M. Principais lagartos, anfíbios e animais aquáticos de interesse médico. In: SOERENSEN, B. **Animais peçonhentos**. 2.ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 1990. p. 85-86.
- MONTI, R.; CARDELO, L. Bioquímica do veneno de anfíbios. In: BARRAVIERA, B. **Venenos animais: uma visão integrada**. Rio de Janeiro : EPUC, 1994. p.225-232.
- MORRISON, D.F. *Multivariate Statistical Methods*. São Paulo: Mc Graw-Hill, 1990. 475p.
- NADALETO, D. **Análise comparativa da constituição e toxicidade do veneno de híbrido natural de *Bufo ictericus* Spix, 1824 e *Bufo schneideri* Werner, 1894 e do veneno das espécies parentais**. Botucatu, 2005. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista, Botucatu.
- OEHME, F.W.; BROWN, J.F.; FOWLER, M.E. Toxins of animal origin. In: CASARETT, L.J.; DOULL, J. *Toxicology: the basic science of poisons*. 2. ed. New York : MacMillan, 1980. p. 568.
- OLIVEIRA, P.C.L. **Uso de lidocaína, propranolol, verapamil e amiodarona na intoxicação por veneno de sapo (gênero *Bufo*) em cães**. 1998. 99f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu.

- OSBORNE, C.A.; FINCO, D.R. **Canine and Feline Nephrology and Urology**. 2. ed. ? :Lea & Febinger, 1995. 960 p.
- OTANI, A.; PALUMBO, N.E.; READ, G. Pharmacodynamics and treatment of mammals poisoned by *Bufo marinus* toxin. **Am. Vet. Res.**, v. 30, p. 1865 – 1872, 1969.
- PALUMBO, N.E.; PERRI, S.; READ, G. Experimental induction and treatment of toad poisoning in the dog. **Am. Vet. Med. Assoc.**, v.167, p.1000 –1005, 1975.
- PALUMBO, N.E.; PERRY, S. F. Toad poisoning. In: KIRK, R.W. **Current veterinary therapy: small animal practice**. 8. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1983. p.160-162.
- PERRY, B.D.; BRACEGIRDLE, J.R. Toad poisoning in small animals. **Vet. Rec.**, v. 92, p. 589-590, 1973.
- PETERSON, M. E.; ROBERTS, B. K. Amphibian Toxins. In: PETERSON, M. E.; TALCOTT, P. A. **Small Animal Toxicology**. W. B.Saunders Company, 2001.
- RADOSTITS, O.M.; MAYHEW, I.G.; HOUSTON, D.M. Exame Clínico e Diagnóstico em Veterinária. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan. 2002.
- REBAR, A. H.; MACWILLIAMS, P. S.; FELDMAN, B. F.; METZGER, F. L.; POLLOCK, R. V. H.; ROCHE, J. **Guia de Hematologia para cães e gatos**. 1 ed. São Paulo : Editora Roca LTDA. 2003.
- RADOSTITS, O. M.; MAYHEW, I. G.; HOUSTON, D. M. **Exame Clínico e Diagnóstico em Veterinária**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan. 2002.
- RUSSEL, F. E. Toad poisoning. In. HOSKINS, H.P. **Canine medicine**. 4.ed. Santa Barbara: American Veterinary Publications Incorporation, 1979. v.1, p. 183-185.
- RUSSEL, F.E. Toxic effects of animal toxin. In: CASARETT, L.J., DOULL, J. **Toxicology: the basic science of poisons**. 3. ed. New York: MacMillan Publishing Company, 1986. p. 718-719.
- SAKATE, M.; OLIVEIRA, P.C.L. Toad envenoming in dogs: effects and treatment. **J. Venom. Anim. Toxins**, v. 6, n.1, p. 52-62, 2000.
- SAKATE, M.; OLIVEIRA, P.C.L. Use of lidocaine, propranolol, amiodarone and verapamil in toad envenoming (Genus *Bufo*) in dogs. **J. Venom. Anim. Toxins**, v. 7, n.2, , p.240-259, 2001.

STOCKHAM, S. L.; SCOTT, M. A. **Fundamentals of Veterinary Clinical Pathology**, 1. ed. Iowa: Iowa State Press, 2002. 610p.

ZELNIK, R. A natureza química do veneno de sapo. **Ciênc. Cult.**, v. 17, p. 10-14, 1965.

8. APÊNDICE

Apêndice 1 – Valores individuais, médias e desvios-padrão (DP) da contagem total de hemácias/ μL dos cães do grupo Controle (n=5) e do grupo Intoxicado com veneno de sapo (n=15).

	Hemácias			
	Animal	T0	T1	T5
C O N T R O L E	1	5.520.000	5.660.000	6.440.210
	2	5.540.000	5.920.000	5.570.000
	3	5.550.800	5.530.000	7.080.000
	4	5.542.578	5.584.444	6.115.579
	5	5.536.933	5.603.333	6.196.737
	Média	5.538.062	5.659.555	6.280.505
	DP	11.335	152.823	548.574
I N T O X I C A D O	6	5.571.000	6.429.000	5.571.000
	7	5.560.000	5.600.000	6.690.000
	8	5.850.000	6.110.000	6.870.000
	9	5.546.600	5.571.000	4.200.900
	10	5.585.000	6.142.000	6.285.000
	11	5.520.000	6.200.000	5.600.000
	12	5.570.000	3.220.000	3.000.000
	13	5.670.000	5.447.100	4.230.000
	14	5.570.000	5.507.700	6.571.400
	15	7.428.500	7.714.200	8.142.800
	16	5.688.300	5.286.000	5.030.983
	17	5.597.400	3.607.950	4.985.000
	18	5.561.200	3.410.000	6.285.700
	19	5.590.583	5.705.167	5.638.200
	20	5.943.600	5.347.967	4.981.217
	Média	5.750.146	5.419.872	5.605.480
	DP	1275851	1507639	1578047

Apêndice 2 – Valores individuais, médias e desvios-padrão (DP) dos níveis de hemoglobina (g/dL) dos cães do grupo Controle (n=5) e do grupo Intoxicado com veneno de sapo (n=15).

	Hemoglobina			
	Animal	T0	T1	T5
C O N T R O L E	1	12,3	12	14,4
	2	12,9	12,1	12
	3	17,8	12,6	17,7
	4	14,3	12,2	14,3
	5	15	11,6	14,3
	Média	14,46	12,1	14,54
	DP	2,154762	0,360555	2,035436
I N T O X I C A D O	6	14,5	15,7	12,7
	7	12	13,1	15,9
	8	13,8	13	16,3
	9	12	12,8	12
	10	12,1	14,2	12
	11	12,4	14,7	14,2
	12	12,1	12,5	12
	13	12,2	12,5	12,7
	14	14	12,1	16,3
	15	17,8	18	20,1
	16	12,2	12	12,1
	17	12,1	12	12,2
	18	12,3	12,1	13,2
	19	12,8	13,9	13,8
20	13,4	14	14,5	
Média	13,04667	13,50667	14	
DP	2,948636	3,107455	3,32818	

Apêndice 3 – Valores individuais, médias e desvios-padrão (DP) do volume globular – VG (%) dos cães do grupo Controle (n=5) e do grupo Intoxicado com veneno de sapo (n=15).

	Volume Globular			
	Animal	T0	T1	T5
C O N T R O L E	1	37	37	40
	2	37	37	37
	3	51	38	48
	4	43	35	40
	5	42	37	40
	Média	42	36,8	41
	DP	5,744563	1,095445	4,123106
I N T O X I C A D O	6	39	45	39
	7	37	37	44
	8	41	40	50
	9	37	39	27
	10	37	43	44
	11	38	43	40
	12	37	25	20
	13	37	35	27
	14	39	33	46
	15	52	54	57
	16	38	37	40
	17	37	27	31
	18	37	29	44
	19	40	38	38
	20	38	41	40
	Média	38,93333	37,73333	39,13333
	DP	8,408933	9,871079	11,07246

Apêndice 4 – Valores individuais, médias e desvios-padrão (DP) dos níveis de proteínas plasmáticas totais (g/dL) dos cães do grupo Controle (n=5) e do grupo Intoxicado com veneno de sapo (n=15).

	PT			
	Animal	T0	T1	T5
C O N T R O L E	1	6	6,2	6,3
	2	6,8	6,2	6,2
	3	6,4	6,1	6
	4	6,9	6,2	6,1
	5	6,4	6,2	6
	Média	6,5	6,18	6,12
	DP	0,360555	0,044721	0,130384
I N T O X I C A D O	6	7,2	5,2	5,6
	7	6,2	6,6	7,4
	8	6,4	6	7,6
	9	6,2	6,6	6,2
	10	6	5	6
	11	6	5,4	6
	12	6	5,8	6,2
	13	6,8	6,4	7,2
	14	6,1	5	6
	15	6	6,2	5,8
	16	6,4	6,2	6,1
	17	8	11	11,4
	18	6,8	5,8	7,2
	19	6,4	6,6	6,9
20	6,3	5,8	6,4	
Média	6,453333	6,24	6,8	
DP	1,387298	1,759787	1,829568	

Apêndice 5 – Valores individuais, médias e desvios-padrão (DP) da contagem total de leucócitos (μL) dos cães do grupo Controle (n=5) e do grupo Intoxicado com veneno de sapo (n=15).

	Leucócitos			
	Animal	T0	T1	T5
C O N T R O L E	1	11.130	8.220	16.789
	2	12.178	6.000	14.753
	3	15.842	10.792	17.000
	4	13.690	8.243	16.789
	5	13.050	8.237	16.789
	Média	13.178	8.298	16.424
	DP	1772,691	1696,59	938,575
I N T O X I C A D O	6	8.767	8.190	18.690
	7	7.665	8.453	14.017
	8	6.000	4.700	9.200
	9	6.000	3.990	5.240
	10	6.000	8.400	8.190
	11	10.657	11.707	16.485
	12	6.000	6.588	10.551
	13	6.100	5.204	6.853
	14	9.712	6.825	15.907
	15	6.510	5.722	18.480
	16	7.980	11.288	9.420
	17	11.851	9.345	17.167
	18	6.020	4.672	13.230
	19	8.240	7.677	13.565
	20	6.278	6.765	9.420
	Média	7.585	7.302	12.428
	DP	3455,526	2433,799	4822,202

Apêndice 6 – Valores individuais, médias e desvios-padrão (DP) da contagem total de segmentados (μL) dos cães do grupo Controle (n=5) e do grupo Intoxicado com veneno de sapo (n=15).

C O N T R O L E	Segmentados			
	Animal	T0	T1	T5
	1	63	60	68
	2	69	62	69
	3	60	68	69
	4	64	61	68
	5	64	64	69
	Média	64	63	68,6
	DP	3,24037	3,162278	0,547723
I N T O X I C A D O	6	60	58	87
	7	60	46	64
	8	61	55	63
	9	60	64	62
	10	70	74	74
	11	61	52	60
	12	68	80	66
	13	60	70	64
	14	60	52	72
	15	61	64	78
	16	68	66	70
	17	60	30	61
	18	62	49	74
	19	63	66	65
	20	62	61	68
	Média	62,4	59,13333	68,53333
	DP	13,10612	16,00206	15,71074

Apêndice 7 – Valores individuais, médias e desvios-padrão (DP) da contagem total de linfócitos (μL) dos cães do grupo Controle (n=5) e do grupo Intoxicado com veneno de sapo (n=15).

	Linfócitos			
	Animal	T0	T1	T5
C O N T R O L E	1	30	30	28
	2	13	22	12
	3	22	19	23
	4	22	24	21
	5	19	22	19
	Média	21,2	23,4	20,6
	DP	6,140033	4,09878	5,85662
I N T O X I C A D O	6	26	16	1
	7	29	28	15
	8	22	16	19
	9	29	23	18
	10	12	6	22
	11	24	32	22
	12	12	4	2
	13	30	6	20
	14	18	20	16
	15	24	16	12
16	12		15	
17	30	65	34	

Apêndice 8 – Valores individuais, médias e desvios-padrão (DP) da contagem total de eosinófilos (μL) dos cães do grupo Controle (n=5) e do grupo Intoxicado com veneno de sapo (n=15).

C	Eosinófilos			
	Animal	T0	T1	T5
O	1	3	2	3
	2	8	10	10
	3	3	9	4
	4	5	7	6
	5	5	8	6
	Média	4,8	7,2	5,8
	DP	2,04939	3,114482	2,683282
I	6	10	13	2
	7	7	12	12
	8	10	12	8
	9	7	4	2
	10	2	4	2
	11	9	8	9
	12	2	4	3
	13	2	4	2
	14	10	12	6
	15	4	6	4
	16	10	8	7
	17	2	1	1
	18	4	3	1
19	5	6	4	
20	7	8	6	
Média	6,066667	7	4,6	
DP	2,971002	3,503804	3,019343	

Apêndice 9 – Valores individuais, médias e desvios-padrão (DP) da contagem total de monócitos (μL) dos cães do grupo Controle (n=5) e do grupo Intoxicado com veneno de sapo (n=15).

C O N T R O L E	Monócitos			
	Animal	T0	T1	T5
	1	4	10	6
	2	10	3	7
	3	10	4	4
	4	8	6	5
	5	9	4	5
	Média	8,2	5,4	5,4
	DP	2,48998	2,792848	1,140175
I N T O X I C A D O	6	4	13	12
	7	10	12	9
	8	10	17	10
	9	8	9	20
	10	10	16	4
	11	10	8	9
	12	10	12	13
	13	10	12	14
	14	10	4	6
	15	10	14	6
	16	8	10	9
	17	7	4	5
	18	8	9	8
	19	10	12	11
	20	8	11	10
	Média	8,866667	10,86667	9,733333
	DP	2,235725	4,328681	4,176165

Apêndice 10 – Valores individuais, médias e desvios-padrão (DP) dos valores de uréia (mg/dL) dos cães do grupo Controle (n=5) e do grupo Intoxicado com veneno de sapo (n=15).

C	Uréia				
	Animal	T0	T3	T4	T5
O	1	21	21	21	26
	2	27	40	42	33
	3	22	30	38	37
	4	26	35	46	34
	5	21	29	33	32
	Média	23,4	31	36	32,4
	DP	2,880972	7,106335	9,66954	4,037326
I	6	27	48	31	39
	7	26	30	46	41
	8	31	25	39	40
	9	37	33	33	34
	10	23	40	26	18
	11	31	33	40	28
	12	23	39	28	29
	13	31	45	55	42
	14	28	36	24	37
	15	21	23	20	17
	16	21	26	27	19
	17	21	21	39	24
	18	32	29	29	27
	19	23	30	32	27
	20	28	36	36	34
Média	26,86667	32,93333	33,66667	30,4	
DP	6,623129	8,972768	10,08374	9,238671	

Apêndice 11 – Valores individuais, médias e desvios-padrão (DP) dos valores de creatinina (mg/dL) dos cães do grupo Controle (n=5) e do grupo Intoxicado com veneno de sapo (n=15).

C O N T R O L E	Creatinina				
	Animal	T0	T3	T4	T5
	1	0,6	0,5	0,6	0,5
	2	0,6	0,6	1,2	0,7
	3	0,7	0,7	0,8	0,8
	4	0,7	0,7	0,7	0,7
	5	0,7	0,6	0,8	0,8
	Média	0,66	0,62	0,82	0,7
	DP	0,054772	0,083666	0,228035	0,122474
I N T O X I C A D O	6	0,8	0,9	0,7	0,7
	7	0,9	0,7	0,8	0,6
	8	0,9	0,7	0,8	0,9
	9	0,8	0,7	0,6	0,7
	10	0,9	0,6	0,7	0,7
	11	0,9	0,7	0,8	0,8
	12	0,5	0,4	0,4	0,7
	13	0,6	0,6	0,6	0,6
	14	0,6	0,6	0,7	0,7
	15	0,7	0,7	0,5	0,6
	16	0,8	0,8	0,5	0,6
	17	0,6	0,7	0,7	0,8
	18	0,8	0,9	0,5	0,7
	19	0,6	0,6	0,5	0,6
	20	0,8	0,6	0,7	0,7
	Média	0,746667	0,68	0,633333	0,693333
	DP	0,18598	0,167281	0,194134	0,151606

Apêndice 12 – Valores individuais, médias e desvios-padrão (DP) dos valores de alanina aminotransferase – ALT (UI/L) dos cães do grupo Controle (n=5) e do grupo Intoxicado com veneno de sapo (n=15).

C O N T R O L E	ALT				
	Animal	T0	T3	T4	T5
	1	23	26,7	40,8	39,3
	2	23,7	26,7	40,8	39,3
	3	28	25,1	57,5	48,3
	4	19,4	28,3	24,1	30,4
	5	23,5	26,7	40,8	39,3
	Média	23,52	26,7	40,8	39,32
	DP	3,055651	1,131371	11,80868	6,328665
I N T O X I C A D O	6	16,2	17,8	19,4	19,4
	7	25,1	55,5	18,3	33,5
	8	22,5	26,2	16,8	22
	9	23,6	51,9	19,1	41,4
	10	23	87,5	79,1	83,2
	11	24	83,2	71	84,4
	12	19,4	18,3	17,8	20,4
	13	29,4	28,3	27,8	30,4
	14	24,1	19,9	47,1	24,1
	15	32	30,9	44,5	62,3
	16	32	32,9	46,5	63,2
	17	17,3	30,4	18,9	15,7
	18	13,1	25,1	63,9	59,7
	19	23,7	45	43,2	43,7
		20	22,9	53,7	40,6
	Média	23,22	40,44	38,26667	43,38667
	DP	6,282339	20,5471	18,75558	20,39008

Apêndice 13 – Valores individuais, médias e desvios-padrão (DP) dos valores de fosfatase alcalina - FA (UI/L) dos cães do grupo Controle (n=5) e do grupo Intoxicado com veneno de sapo (n=15).

C	FA				
	Animal	T0	T3	T4	T5
O	1	56,7	33,2	47	38,9
N	2	76,7	78,6	92	96,1
T	3	87	94	123,9	131,5
R	4	66,4	63,2	60,1	60,8
O	5	71,7	67,2	80,7	81,8
L	Média	71,7	67,24	80,74	81,82
E	DP	11,3157	22,47327	29,8076	35,19939
I	6	59,9	60,3	59,1	83,1
	7	53,5	83	56,7	52,6
	8	39,7	38,9	33,2	36,4
	9	147,4	130,2	125,2	154,7
	10	155	221,6	212	243
	11	52,7	33,2	51	38,8
	12	50,2	102,3	240,6	306,2
	13	150	154,7	130,2	160,4
	14	81	85	83	130,4
	15	85	85,9	82,6	187,1
	16	64	154,6	183,2	224,4
	17	36,4	66,4	179	215,5
	18	48,6	170	188,7	244,6
	19	83,7	92,2	117,4	164,5
	20	89,2	105,2	132,4	155,8
	Média	79,75333	105,5667	124,9533	159,8333
	DP	36,29453	49,32746	60,29148	79,51542

Apêndice 14 – Valores individuais da densidade da urina dos cães do grupo Controle (n=5) e do grupo Intoxicado com veneno de sapo (n=15).

C O N T R O L E	Densidade			
	Animal	T0	T1	T5
	1	1018	1018	1018
	2	1018	1035	1018
	3	1035	1035	1018
	4	1024	1026	1024
	5	1026	1028	1026
I N T O X I C A D O	6	1040	1040	1008
	7	1018	1018	1040
	8	1040	1040	1040
	9	1040	1040	1040
	10	1040	1038	1029
	11	1025	1028	1040
	12	1040	1026	1040
	13	1040	1035	1040
	14	1030	1024	1040
	15	1022	1026	1008
	16	1040	1040	1035
	17	1028	1030	1038
	18	1035	1040	1040
	19	1025	1028	1028
	20	1030	1030	1030

Apêndice 15 – Valores individuais da proteína na urina – 1)0(-); 2)30mg/dL (+); 3) 100mg/dL (++) dos cães do grupo Controle (n=5) e do grupo Intoxicado com veneno de sapo (n=15).

C	Proteínas			
	Animal	T0	T1	T5
O	1	1	1	1
N	2	1	1	1
T	3	1	1	1
R	4	1	1	1
O	5	1	1	1
L				
E				
	6	1	1	1
	7	1	1	1
	8	3	1	1
I	9	2	2	2
N	10	1	1	1
T	11	1	1	1
O	12	3	3	3
X	13	2	2	2
I	14	2	1	2
C	15	1	1	1
A	16	2	2	2
D	17	2	2	2
O	18	2	2	2
	19	2	2	2
	20	1	1	1

Apêndice 16 – Valores individuais do sangue oculto na urina – 1-(-); 2-(+); 3-(++); 4-(+++); 5-(+++++) dos cães do grupo Controle (n=5) e do grupo Intoxicado com veneno de sapo (n=15).

	Sangue Oculto			
	Animal	T0	T1	T5
C O N T R O L E	1	1	1	1
	2	1	2	1
	3	4	2	1
	4	1	1	1
	5	1	1	1
I N T O X I C A D O	6	3	5	1
	7	1	1	1
	8	1	1	1
	9	5	5	1
	10	1	1	5
	11	1	1	1
	12	3	1	3
	13	4	1	1
	14	1	5	5
	15	1	3	2
	16	5	5	2
	17	1	1	3
	18	1	1	1
	19	1	1	1
	20	1	1	1

Apêndice 17 – Valores individuais de células epiteliais descamativas na urina – 1- ausente; 2-vesicais raras; 3-renais raras; 4-uretrais raras; 5-pélvicas raras dos cães do grupo Controle (n=5) e do grupo Intoxicado com veneno de sapo (n=15).

C O N T R O L E	Células de descamação			
	Animal	T0	T1	T5
1		2,3,4	3,5	2
2		2,3	2	2
3		2,3	2,3,5	2,3
4		2	2	2
5		2,3	2	3
I N T O X I C A D O	6	4	4	4
	7	2,3,5	2	2
	8	2	2	2
	9	2,3	2,3	2,5
	10	2	2	2
	11	1	1	1
	12	2	2,5	2,5
	13	2	2	2
	14	2	2	2
	15	2	2	2
	16	2	2	2
	17	2	2	2
	18	1	1	1
	19	3	2,3	2
	20	0	0	0

Apêndice 18 – Valores individuais do cilindro na urina – 1-ausente; 2-granulosos raros; 3-hialinos raros dos cães do grupo Controle (n=5) e do grupo Intoxicado com veneno de sapo (n=15).

	Cilindros			
	Animal	T0	T1	T5
C O N T R O L E	1	2	2	1
	2	1	2	2
	3	2	2	3
	4	0	0	0
	5	0	0	0
I N T O X I C A D O	6	0	0	0
	7	2	2	2
	8	2	2	2
	9	2	2	2
	10	0	0	0
	11	0	0	0
	12	2	0	3
	13	0		0
	14	0	0	0
	15	0	0	0
	16	2	2	2
	17	3	3	3
	18	0	0	0
	19	2	2	0
	20	0	0	0

Apêndice 19 – Valores individuais da contagem de hemácias na urina (média por campo) dos cães do grupo Controle (n=5) e do grupo Intoxicado com veneno de sapo (n=15).

	Hemácias			
	Animal	T0	T1	T5
C O N T R O L E	1	0	0	0
	2	0	0	0
	3	10 a 12	7a10	0
	4	0	0	0
	5	0	0	0
I N T O X I C A D O	6	3 a 5	3 a 5	0
	7	0	0	0
	8	0	0	7 a 11
	9	110 a 130	110 a 130	0
	10	0	1 a 3	1 a 3
	11	0	0	0
	12	0	0	0
	13	5 a 7	1 a 3	3 a 5
	14	0	8 a 10	15 a 17
	15	0	0	0
	16	100 a 120	45 a 50	0
	17	0	0	0
	18	0	0	0
	19	0	0	0
	20	0	0	0

Apêndice 20 - Valores individuais, médias e desvios-padrão (DP) dos valores do pH sanguíneo dos cães do grupo Controle (n=5) e do grupo Intoxicado com veneno de sapo (n=15).

C	pH					
	Animal	T0	T1	T2	T3	T4
O	1	7,35	7,389	7,387	7,449	7,433

Apêndice 21 – Valores individuais, médias e desvios-padrão (DP) dos valores do bicarbonato de sódio – HCO_3 (mmol/L) dos cães do grupo Controle (n=5) e do grupo Intoxicado com veneno de sapo (n=15).

C O N T R O L E	BICARBONATO					
	Animal	T0	T1	T2	T3	T4
	1	18,3	21,3	18,9	19,6	21,8
	2	19,5	18,2	18,6	20,6	20,2
	3	21,5	22,4	22,2	20,6	21,6
	4	23,8	21,2	23,1	19,5	22,4
	5	21,9	18,7	19,5	18,2	21,6
	Média	21	20,36	20,46	19,7	21,52
	DP	2,147091	1,814663	2,050122	0,989949	0,807465
I N T O X I C A D O	6	23,8	16,3	20,3	20,3	18,6
	7	23,6	24,3	20,2	20,3	19,7
	8	22	19,7	21,9	20,7	19,8
	9	23,6	21,5	17,7	20,9	20,9
	10	20,4	20	18,8	17,1	19,2
	11	20,5	23,5	21,1	17,5	21,8
	12	21,7	21,9	19,3	17,9	19,2
	13	22,7	21,3	18	17,9	19,8
	14	25	25,1	25,3	20,2	19,8
	15	23,8	20,9	25,2	23,3	23,3
	16	20,6	19,9	15,3	16,2	17,8
	17	21,6	19,3	21,1	15,2	17,6
	18	18,5	21,3	14,7	16,1	14,9
	19	21,9	21,2	18,7	18,9	19,42
		20	23,1	20,3	18,8	17,3
	Média	22,18667	21,1	19,76	18,65333	19,49467
	DP	4,556533	4,510601	4,629366	4,289941	4,505848

Apêndice 22 – Valores individuais, médias e desvios-padrão (DP) dos valores da $p\text{CO}_2$ (mmHg) dos cães do grupo Controle (n=5) e do grupo Intoxicado com veneno de sapo (n=15).

C	Animal	pCO2				
		T0	T1	T2	T3	T4
O	1	44,3	36,1	27,4	28,7	32,7
	2	34,5	32,9	27,4	31,8	31,3
	3	40,2	39,9	32,9	28,8	31,9
	4	38,7	35,2	24,3	29,3	34,9
	5	36,4	32,1	30,8	31,5	37,8
L	Média	38,82	35,24	28,56	30,02	33,72
	DP	3,75726	3,07376	3,342604	1,508973	2,657442
I	6	42,7	25,7	30,5	38,7	31,6
	7	38,2	49,5	39	29,6	31,5
	8	39	35,8	37,7	28,9	30,3
	9	41,5	47,8	31,4	33,6	33,8
	10	37,3	31,6	29,4	23,1	25
	11	35	51,2	45,4	28,8	31,6
	12	37,4	44,2	40,6	34,8	27
	13	36,7	41,7	31,4	27,2	31,2
	14	29,3	34,9	40,8	32,6	27,1
	15	32,8	32,4	45,1	43,6	34,8
	16	33	36,6	28,1	33,5	22,4
	17	32,1	44,7	28,6	32,4	23,4
	18	38,8	37,3	28,5	29,2	24,5
	19	36,7	39,4	35,2	28,1	29,7
	20	34,1	41,2	38,6	33,4	29,8
	Média	36,30667	39,6	35,35333	31,83333	28,91333
	DP	7,940105	9,810731	8,792595	7,610471	7,100362

Apêndice 23 – Valores individuais, médias e desvios-padrão (DP) dos valores da pO_2 (mmHg) dos cães do grupo Controle (n=5) e do grupo Intoxicado com veneno de sapo (n=15).

C O N T R O L E	pO ₂					
	Animal	T0	T1	T2	T3	T4
	1	433,6	345,2	88,2	88,6	97,3
	2	443,6	451,3	111	83,6	92,3
	3	379,9	466,4	99,4	94,7	84,6
	4	485,6	396,3	92,7	91,3	98,9
	5	387,8	387,2	102,6	94,8	102,5
	Média	426,1	409,28	98,78	90,6	95,12
	DP	43,31305	49,4738	8,848842	4,688816	6,930512
I N T O X I C A D O	6	478,9	424,5	52,1	92,7	87
	7	433	457,5	79,2	89	88
	8	492,7	335,3	83,9	95,7	95,1
	9	500,8	448,6	87,5	83,3	86,3
	10	457,9	436	92,8	117,8	111,8
	11	486,5	440	98,4	90,8	88,8
	12	395,4	395,6	90,3	100,3	118,5
	13	396,4	396,2	90,9	86,5	82,5
	14	451	448	89,6	96,8	91,9
	15	406,5	403,3	63,1	72,6	81,8
	16	415	383	104	60,3	82,8
	17	357,5	337,5	99,1	86	65,5
	18	388,3	431,1	102,5	83,6	93
	19	435,3	410,5	87,2	88,9	90,2
		20	403,3	395,6	91	87,8
	Média	433,2333	409,5133	87,44	88,80667	90,24667
	DP	43,45644	37,44878	14,003	12,67796	12,3323

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)