

Descrição clínica e achados laboratoriais de cão intoxicado por veneno de sapo (*Rhinella icterica*) (Anura: Bufonidae): relato de caso

Clinical description and laboratory findings of bufotoxin canine intoxication (*Rhinella icterica*) (Anura: Bufonidae): case report

Resumo

Apesar da alta frequência de intoxicações na clínica médica de pequenos animais, acidentes com anfíbios são considerados emergências médicas devido ao elevado potencial tóxico de seu veneno, o qual tende a direcionar o curso clínico do paciente intoxicado para eventos fisiopatológicos, principalmente cardiovasculares e neurológicos. Este estudo tem por finalidade descrever as principais alterações clínicas e laboratoriais observadas em um cão intoxicado por veneno de sapo identificado como sendo *Rhinella icterica* (Anura: Bufonidae), mediante identificação do anfíbio por imagens obtidas pelos tutores. A instituição precoce das estratégias terapêuticas imediatas (estabilização clínica) e tardias (terapia intensiva), assim como o estadiamento de lesões em outros órgãos e sistemas pelos exames complementares realizados de maneira simultânea, caracterizaram-se como essenciais para a melhora no prognóstico do animal.

Abstract

Despite of the high frequency of intoxications in the small animal practice, amphibian accidents are considered medical emergencies due to the high toxic potential of their venom, which tends to direct the clinical course of the intoxicated patient for cardiovascular and neurological pathophysiological events. The present study aims to describe the clinical and laboratory alterations observed in a dog poisoned by frog venom identified as *Rhinella icterica* (Anura: Bufonidae), through the diagnostic confirmation made by the identification of the amphibian on the images obtained by the tutors. The early institution of immediate (clinical stabilization) and late (intensive therapy) therapeutic strategies, as well as the staging of injuries in other organs and systems by complementary tests performed simultaneously, were essential for the improvement in the prognosis this case.

Recebido em 03 de agosto de 2018 e aprovado em 13 de fevereiro de 2019.

Fabio Navarro Baltazar¹
Cecília de Faria Brito Augusto²
Carla Carminato²
Paula Catarina de Oliveira Faria³
Carla Alice Berl⁴

Avenida Giovanni Gronchi, 3001 – Morumbi
São Paulo, São Paulo/SP, Brasil
CEP: 05659-010
✉ fabionavarro@petcare.com.br



Palavras-chave

Bufo marinus. Bufotoxinas. Bufodienolídeos.
Bufoteninas.

Keywords

Bufo marinus. Bufotoxins. Bufodienolides.
Bufotenins.

As intoxicações representam capítulo importante na clínica médica de cães e gatos, podendo ocorrer por substâncias das mais diversas naturezas, incluindo venenos de anfíbios. Neste contexto, ganham destaque os acidentes com sapos do gênero *Bufo*, o qual inclui aproximadamente 283 espécies distribuídas pelo mundo (MACIEL, 2008). Este gênero vem sofrendo revisões taxonômicas do ponto de vista filogenético nos últimos anos, de maneira que os clados de *Bufo* sul-americanos podem, atualmente, ser considerados como *Rhinella* e *Rhaebo* (FROST *et al.*, 2006). Tais anfíbios foram introduzidos em diferentes regiões do planeta com o intuito de facilitar o controle de pragas relacionadas, principalmente, à indústria do açúcar, assim como ocorreu na Austrália entre 1935 e 1936, quando o gênero *Bufo marinus* foi introduzido para controlar os besouros *Dermolepida alboheratum* e *Lepidiota frenchu* (COGGER, 1992). Na Europa, norte da África e parte ocidental do norte da Ásia, a espécie *Bufo bufo* apresenta-se amplamente distribuída, conhecida também como sapo comum (HERNÁNDEZ-REBOLLO *et al.*, 2015). No Brasil, 72 espécies do gênero *Rhinella* podem ser encontradas, sendo que entre 2001 e 2008 foram descritas quatro novas espécies do grupo *Rhinella marina*, em regiões como o Nordeste, Rio Grande do Sul e Brasil Central (STEVAUX, 2002; MANEYRO; ARRIETA;

¹ Hospital Veterinário Pet Care, Departamento de Clínica Médica.

² Hospital Veterinário Pet Care, Unidade de Terapia Intensiva.

³ Hospital Veterinário Pet Care, Departamento de Diagnóstico por Imagem.

⁴ Hospital Veterinário Pet Care, Diretoria Clínica.

SÁ, 2004; MACIEL *et al.*, 2007). O gênero *Rhaebo* envolve apenas nove espécies, encontradas apenas na região equatorial (Honduras, Equador, Venezuela, Guianas, Peru, Bolívia, Brasil e Colômbia) (PRAMUK *et al.*, 2008).

Os anfíbios apresentam em sua composição cutânea glândulas responsáveis pela secreção de substâncias vitais para a respiração, equilíbrio hídrico e defesa natural contra micro-organismos e predadores, tendo tais estruturas sofrido alterações durante o processo evolutivo destes animais, de acordo com as necessidades das espécies em cada habitat (TOLEDO; JARED, 1995). Tais glândulas podem ser divididas em mucosas e granulosas, sendo as últimas diretamente responsáveis pela produção de veneno, localizadas nos sapos na região posterior aos olhos e conhecidas como macroglândulas parotóides (JARED; ANTONIAZZI, 2009). A secreção ali produzida inclui aminas biogênicas, esteroides, alcaloides e peptídeos, podendo ser eliminada sob mecanismo defensivo do anfíbio por meio de compressão direta ou sob a forma de jatos direcionados (JARED *et al.*, 2014). As aminas biogênicas envolvem moléculas agonistas do sistema nervoso autônomo simpático (epinefrina e norepinefrina), que atuam sobre os receptores α -1 adrenérgicos (ocasionando vasoconstrição periférica), β -1 adrenérgicos (inotropismo positivo e taquicardia), e β -2 adrenérgicos (broncoconstrição e vasodilatação muscular), além de indolalquilaminas (serotonina e 5-hidroxitriptofano, responsáveis por efeitos alucinógenos e vasoconstritores), bufoteninas, dihidrobufoteninas e bufotionina, que atuam sobre o sistema nervoso central potencializando efeitos alucinógenos e ocasionando tremores, convulsões, depressão, hipertermia, entre outros sinais clínicos (CUNHA-FILHO *et al.*, 2010). Os esteroides alcaloides, por sua vez, são representados pelos bufodienolídeos (bufogeninas) e bufotoxinas, e desempenham ação semelhante à dos glicosídeos cardíacos (digitálicos), ocasionando aumento da concentração intracelular de sódio nas células miocárdicas por meio do bloqueio da bomba de sódio-potássio (ou Na-K-ATPase), fato que resulta, secundariamente, na elevação do cálcio intracelular e, subsequentemente, em arritmias ventriculares e fibrilação (EUBIG, 2001). A ação simultânea destas moléculas se traduz por manifestações clínicas cardiovasculares e neurológicas diversas.

Os acidentes com estes anfíbios ocorrem, na maioria dos casos, por meio da absorção da secreção cutânea pela mucosa oral do cão, imediatamente após a predação, sendo que a intensidade dos sinais e sintomas são diretamente proporcionais à toxicidade do veneno e da quantidade absorvida (BARBOSA *et al.*, 2009). Logo, o conhecimento acerca da espécie de anfíbio envolvida no acidente pode prever o curso clínico da intoxicação, fato que traz à tona a relevância das informações trazidas ao médico-veterinário no momento da admissão hospitalar. Entretanto, a maioria dos casos de

intoxicação por sapos não possuem sua etiologia confirmada pelo profissional, permanecendo apenas sob suspeita mediante as informações trazidas pelos tutores, como pela presença destes anfíbios no ambiente peri ou intradomiciliar. Neste contexto, o presente artigo tem por objetivo descrever as principais alterações clínicas e laboratoriais relacionadas à intoxicação de um cão por veneno de sapo, incluindo sua confirmação pela análise do exemplar de anfíbio envolvido.

Descrição do caso

Um cão da raça lhasa apso, com três anos de idade, foi admitido em março de 2018 no ambulatório do Hospital Veterinário Pet Care (São Paulo, SP, Brasil) com histórico de sialorreia iniciada após diversas tentativas de predação de um sapo, tendo este fato sido testemunhado por seus tutores cerca de 60 minutos antes do atendimento. Os tutores, residentes do município de Itapeverica da Serra (SP, Brasil), realizaram lavagem da cavidade oral do animal ainda em ambiente domiciliar, quando houve diminuição deste sintoma por aproximadamente 30 minutos, porém, sequencialmente, houve recidiva da salivação, e 30 minutos depois, episódio convulsivo tônico-clônico com duração estimada em três minutos, tendo o animal sido conduzido ao hospital neste momento (durante o transporte convulsionou novamente). Ao exame físico realizado imediatamente após a admissão hospitalar, foram observados congestão de mucosas oral e conjuntival bilateral, tempo de preenchimento capilar menor que um segundo, diminuição considerável da atividade mental marcada por estupor (decúbito lateral direito permanente), acentuada sialorreia e taquipneia, nistagmo horizontal, temperatura 40,2 °C, glicemia 202 mg/dl, lactato 5,2 mmol/dl, pressão arterial sistólica 114 mmHg, e auscultação inconclusiva devido à intensa propagação de ruídos respiratórios superiores. A estabilização clínica, iniciada após a obtenção do histórico com os tutores, apreciação das imagens fotográficas do anfíbio trazidas pelos mesmos (Figura 1) e exame físico simultâneo, foi direcionada para o diagnóstico de intoxicação por veneno de sapo. Foram realizados, sequencialmente, aplicação intravenosa de diazepam (0,5 mg/Kg), acesso venoso periférico (veia cefálica) e fluido-terapia com cristalóide (solução fisiológica a 0,9%) sob taxa de infusão de 5 mL/Kg/h, além de oxigenioterapia via sonda nasal e lavagem da cavidade oral durante 20 minutos com água sob pressão (“flushing” no sentido lateral à cavidade oral). Desde o início do manejo terapêutico o paciente não apresentou alterações no traçado eletrocardiográfico, e nos 30 minutos posteriores houve importante melhora do estado geral, incluindo parâmetros, recuperação do estado mental e resolução da sialorreia, momento no qual foram solicitados hemograma (Tabela 1) e bioquímica sérica (Tabela 2). O animal permaneceu sob terapia intensiva durante as

24 horas posteriores, fluidoterapia sob a mesma taxa de infusão, suporte antiemético (1 mg/Kg S.C. de citrato de maropitant a cada 24 horas) e gastrointestinal (2 mg/Kg S.C. de cloridrato de ranitidina a cada 12 horas e 30 mg/Kg de sucralfato V.O. a cada 8 horas), antibioticoterapia (5 mg/Kg S.C. de enrofloxacino a cada 12 horas) e diureticoterapia (2 mg/Kg de furosemida I.V. a cada 12 horas). No período de terapia intensiva, duas horas após a estabilização clínica, o paciente foi submetido a exame radiográfico de tórax (Figura 2), o qual revelou aumento da radiopacidade pulmonar, de padrão tendendo a alveolar, junto ao terço médio e caudal de hemitórax esquerdo. Apesar de ter apresentado dois episódios de hemoquesia nas 24 horas posteriores, a boa evolução clínica permitiu sua liberação ao ambiente domiciliar com prescrições do antibiótico e suporte gastrointestinal acima referidos.

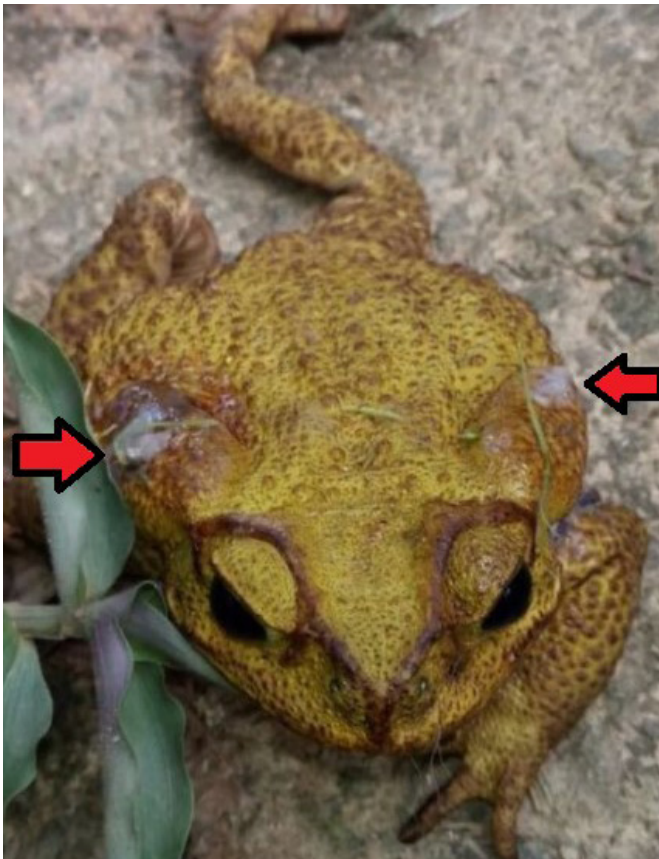


Figura 1 – Exemplo de *Rhinella icterica* sob visualização dorsofrontal, responsável pela intoxicação do cão; nota-se (setas) o vestígio de veneno ainda sobre as glândulas parotóides. Fonte: Arquivo pessoal.

Tabela 1 – Exame hematológico do cão intoxicado pelo veneno de *Rhinella icterica*.

ÍNDICES HEMATOLÓGICOS	VALORES ABSOLUTOS	VALORES DE REFERÊNCIA
Eritrócitos (milhões/mm ³)	8,53	5,5 a 8,5
Hemoglobina (g/dl)	19,4	12 a 18
Hematócrito (%)	57,2	37 a 55
VCM (u ³)	67,06	60 a 77
HCM (pg)	22,7	19,5 a 24,5
CHCM (g/dl)	33,9	30 a 36
Índice de reticulócitos	0,7	-
Leucócitos (mil/mm ³)	13,53	6 a 17
Segmentados (/mm ³)	10.418,1	3600 a 13000
Eosinófilos (/mm ³)	270,6	120 A 1700
Linfócitos típicos (/mm ³)	2164,8	720 A 5100
Monócitos (/mm ³)	676,5	60 A 1400
Contagem plaquetária (mil/mm ³)	381	200 a 500
Proteína total (g/dl)	6	5,5 A 8,0

Tabela 2 – Análise bioquímica sérica do cão intoxicado pelo veneno de *Rhinella icterica*.

PARÂMETRO	VALORES ABSOLUTOS	VALORES DE REFERÊNCIA
Cloretos (mEq/L)	121	108 a 128
Cálcio total (mg/dl)	7,6	8,0 a 12,0
Colesterol (mg/dl)	148,90	116 a 300
Creatinina (mg/dl)	1,3	0,8 a 1,4
Fosfatase alcalina (U.I./L)	40,4	10,0 a 96,0
Gama-glutamil transferase (U.I./L)	9,8	1,2 a 6,4
Glicose (mg/dl)	179,70	60,0 a 118,0
Potássio (mEq/l)	6,1	4,1 a 5,4
Sódio (mEq/L)	149	143,0 a 168,0
AST (U.I./L)	143,10	10,0 a 88,0
ALT (U.I./L)	134,1	7,0 a 92,0
Triglicérides (mg/dl)	71,50	15 a 150
Ureia (mg/dl)	70,4	15,0 a 40,0
Fósforo (mg/dl)	3,10	2,6 a 6,8

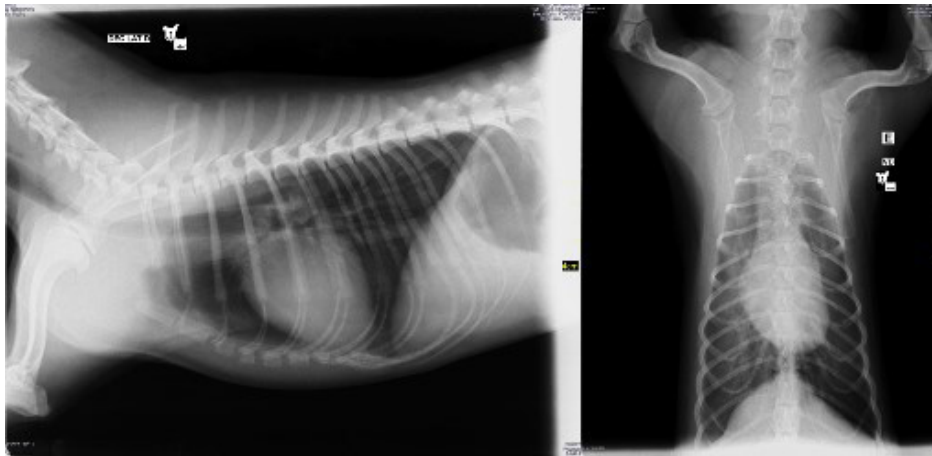


Figura 2 – Exame radiográfico torácico, em projeções látero-lateral e médio-ventral, do cão intoxicado por veneno de sapo; observa-se, principalmente na projeção ventrodorsal, aumento da radiopacidade pulmonar de padrão tendendo à alveolar, junto ao terço médio e caudal do hemitórax direito. Fonte: Arquivo Pessoal

Discussão

A análise das imagens fotográficas do anfíbio, fornecidas pelos tutores durante a admissão hospitalar, permitiu a sua identificação em um macho da espécie *Rhinella icterica*, consolidando, assim, o diagnóstico de intoxicação por veneno de sapo. O município de Itapeverica da Serra, local de residência do cão, situa-se na região Sudoeste do estado de São Paulo, onde se encontra fragmento de Floresta Atlântica Brasileira, um dos habitats típicos deste anfíbio, pertencente ao grupo *Rhinella marina* (PRAMUK, 2006). Os membros deste grupo são marcados, morfológicamente, por sapos grandes e com glândulas parotóides largas, peculiarmente protruídas na espécie em debate (PRAMUK, 2006).

Em 2017, Regis-Alves *et al.* compararam as principais alterações nas glândulas parotóides de *Rhinella icterica* quando comprimidas manualmente ou naturalmente atacadas por cães, tendo sugerido que pequenas forças aplicadas sobre as mesmas (menos de 1 Kg/cm²) já são capazes de estimular os jatos de veneno, comparativamente à força do trauma por mordedura canina (aproximadamente 14 a 20 Kg/cm²), justificando a facilidade de intoxicação mediante um mínimo contato com estes anfíbios. Ainda, tais situações podem ser agravadas pelo fato destas glândulas se localizarem na região anterior do corpo dos sapos, geralmente a primeira a ser atacada pelos cães.

As manifestações clínicas apresentadas pelo paciente aqui descrito corroboram a literatura vigente no que diz respeito à ação das moléculas secretadas pelas glândulas granulosas (epinefrina, norepinefrina, serotonina, 5-hidroxitriptofano, bufoteninas, dihidrobufoteninas e bufotionina), tendo resultado principalmente em sinais clínicos cardiovasculares e neurológicos. Os principais achados bioquímicos, por sua vez, revelaram elevação glicêmica (possivelmente justificada pelo aumento da taxa metabólica induzida pela circulação de catecolaminas), hipercalcemia (acúmulo de potássio no

meio extracelular devido ao bloqueio da bomba de sódio-potássio, semelhantemente aos digitálicos), hipocalcemia (acúmulo de cálcio no interior das células pela mesma ação digitálico-like), elevação sérica de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato-aminotransferase (AST – efeito citotóxico hepático da bufotoxina) e discreto aumento da ureia sérica (elevação da atividade hepática como ação direta do processo inflamatório relacionado à citotoxicidade). Alguns destes achados já foram relatados pela comunidade científica, a exemplo da variação eletrolítica aqui observada, descrita previamente por Peterson e Roberts (2013). Ainda, de acordo com os achados ultrassonográficos e anatomopatológicos hepáticos descritos por Sampaio *et al.* (2015), acredita-se na possibilidade de hepatite aguda como resultado da ação direta da bufotoxina resultante da intoxicação. Por fim, o padrão pulmonar alveolar observado em hemitórax direito, no exame radiográfico torácico do animal em debate, pode estar relacionado ao decúbito prolongado, uma vez que o paciente permaneceu a maior parte do tempo em decúbito lateral direito, comportamento este já observado antes mesmo de sua chegada ao hospital, segundo descrição dos tutores.

Conclusão

Mediante o exposto acima, conclui-se a importância do reconhecimento precoce dos sinais clínicos relacionados à intoxicação por veneno de sapo e das valiosas informações sobre o animal venenoso obtidas junto aos tutores, no que se refere à anamnese, para que haja o estabelecimento precoce do manejo terapêutico e, subsequentemente, o bom prognóstico do paciente.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Natan Medeiros Maciel, do Departamento de Ecologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Goiás, pelo auxílio na identificação do exemplar de anfíbio aqui descrito. 📧

Referências

- BARBOSA, C. M. *et al.* Toad poisoning in three dogs: case reports. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, Botucatu, v.15, n. 4, p. 789-798, 2009.
- COGGER, H. G. **Reptiles and Amphibians of Australia**. 5. ed. Sydney: Reedbooks, 1992. 752p.
- CUNHA-FILHO, G. A. *et al.* Cytotoxic profile of natural and some modified bufadienolides from toad *Rhinella schneideri* parotoid gland secretion. **Toxicon**, Glasgow, v. 56, p. 339-348, 2010.
- EUBIG, P. A. *Bufo* species toxicosis: big toad, big problem. **Veterinary Medicine**, Lisboa, v. 96, p. 594-599, 2001.
- FROST, D. R. *et al.* The amphibian tree of life. **Bulletin of the American Museum of Natural History**, New York, v. 297, p. 1-370, 2006.
- HERNÁNDEZ-REBOLLO, E. *et al.* Toad poisoning in dogs from SW Spain: too many cases in a few days! **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, Lisboa, v. 110, n. 593/594, p. 116-119, 2015.
- JARED, C.; ANTONIAZZI, M. M. Anfíbios: biologia e venenos. *In*: CARDOSO, J. L. C. *et al.* (org.). **Animais peçonhentos do Brasil**. 2. ed. São Paulo: Editora Sarvier, 2009. p. 197-207.
- JARED, S. G. S. *et al.* Functional assessment of toad parotoid madroglands: a study based on poison replacement after mechanical compression. **Toxicon**, Glasgow, v. 87, p. 92-103, 2014.
- MACIEL, N. M. *et al.* A large new species of *Rhinella* (Anura: Bufonidae) from Cerrado of Brazil. **Zootaxa**, Auckland, v. 1627, p. 23-39, 2007.
- MACIEL, N. M. **Biogeografia do grupo *Rhinella Marina* (Linnaeus, 1758) (Anura: Bufonidae)**. 2008. Tese (Doutorado em Biologia Animal) – Instituto de Ciências Biológicas, Universidade de Brasília, Brasília, DF, 2008.
- MANEYRO, R.; ARRIETA, D.; SÁ, R. O. A new toad (Anura: Bufonidae) from Uruguay. **Journal of Herpetology**, Arkansas, v. 38, n. 2, p. 161-165, 2004.
- PETERSON, M. E.; ROBERTS, B. K. Toads. *In*: PETERSON, M. E.; TALCOTT, P. A. (org.). **Small animal toxicology**. 3. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013. p. 833-841.
- PRAMUK, J. B. Phylogeny of South American *Bufo* (Anura: Bufonidae) inferred from combined evidence. **Zoological Journal of the Linnean Society**, London, v. 146, p. 407-452, 2006.
- PRAMUK, J. B. *et al.* Around the world in 10 million years: biogeography of the nearly cosmopolitan true toads (Anura: Bufonidae). **Global Ecology and Biogeography**, Oxford, v. 17, n. 01, p. 72-83, 2008.
- REGIS-ALVES, E. *et al.* Structural cutaneous adaptations for defense in toad (*Rhinella icterica*) parotoid macroglands. **Toxicon**, Glasgow, v. 137, p. 128-134, 2017.
- SAMPAIO, L. C. L. *et al.* Laboratory, clinical and pathological aspects of intoxication by bufotoxin in a canine: case report. **Scholars Journal of Agriculture and Veterinary Sciences**, Guwahati, v. 2, n. 5, p. 345-346, 2015.
- STEVAUX, M. N. **Análise Filogenética e Biogeográfica do grupo marinus do gênero *Bufo* (Anura: Bufonidae)**. 2002. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas) – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu, 2002.
- TOLEDO, R. C.; JARED, C. Granular gland and amphibian venoms. **Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Physiology**, Amsterdam, v. 111, n. 1, p. 1-29, 1995.