

**ASPECTOS CLÍNICOS E TERAPÊUTICOS DO ENVENENAMENTO POR
ESCORPIÕES EM CÃES E GATOS**

(Clinical and therapeutic aspects of scorpion poisoning in dogs and cats)

BRITES-NETO, José^{1*}

1. Médico veterinário da Secretaria de Saúde de Americana/SP;

*Autor para correspondência: samevet@yahoo.com.br

Artigo enviado em: 13/03/2019, aceito para publicação em 13/05/2019

DOI: <http://dx.doi.org/10.4025/revcivet.v6i2.46911>

RESUMO

O escorpionismo é um problema de saúde pública em várias partes do mundo, constituindo uma ameaça frequente ao bem estar e qualidade de vida de uma população. Em Medicina Veterinária, não existem registros epidemiológicos relacionados a animais domésticos, pela ausência de informações dos órgãos de vigilância em saúde veterinária, caracterizando um silêncio de notificações quanto à ocorrência de acidentes por escorpiões e consequente análise de risco para a saúde animal. O repertório de informações sobre achados clínicos e fisiopatológicos apresenta predominância sindrômica em humanos, com alguns relatos técnicos em ensaios com animais de experimentação, incluindo modelos caninos. Considerando que no Brasil não há soro antiescorpiônico disponível em medicina veterinária, o objetivo do tratamento de acidentes em cães e gatos consiste em aliviar os sinais clínicos do envenenamento, instituindo tratamento de suporte para preservar as funções vitais do animal. Nesse sentido, foram abordados aspectos clínicos e terapêuticos, com ênfase nos efeitos sobre o sistema nervoso simpático e parassimpático, sistema cardiorrespiratório e sistema neuromuscular, envolvidos em casos de envenenamentos por acidentes escorpiônicos em cães e gatos.

Palavras-chave: animais peçonhentos; acidentes escorpiônicos; assistência veterinária; terapêutica; animais domésticos.

ABSTRACT

Scorpionism is a public health problem in many parts of the world, constituting a frequent threat to the well-being and quality of life of a population. In Veterinary Medicine, there are no epidemiological records related to domestic animals, due to the lack of information from veterinary health surveillance agencies, characterizing a silence of notifications regarding the occurrence of accidents by scorpions and consequent risk assessment to animal health. The repertoire of information on clinical and pathophysiological findings presents syndromic

Aspectos clínicos e terapêuticos do envenenamento por escorpiões em cães e gatos

predominance in humans, with some technical reports in animal experimental trials, including in canine models. Considering that in Brazil there is no scorpion antivenom serum available in veterinary medicine, the objective of accident treatment in dogs and cats is to relieve clinical signs of poisoning by establishing supportive care to preserve the vital functions of the animal. In this sense, we addressed some clinical and therapeutic aspects, with emphasis on the effects on the sympathetic, and parasympathetic nervous system, cardiorespiratory system and neuromuscular system, involved in scorpion poisoning in dogs and cats.

Keywords: venomous animals; scorpionic accidents; veterinary assistance; therapeutic; domestic animals.

INTRODUÇÃO

A maioria das espécies de animais peçonhentos em todo o mundo desempenha um importante papel em termos de equilíbrio ecológico, utilizando venenos para predação ou defesa, sendo ocasionalmente fatais em acidentes com os humanos (DEHGHANI *et al.*, 2018). Os venenos das espécies de escorpiões são extremamente versáteis, sendo eficazmente ofensivos contra presas de insetos e defensivos contra inimigos vertebrados, apresentando variados efeitos sobre os mamíferos (BORDON *et al.*, 2015).

O escorpionismo é um problema de saúde pública em várias partes do mundo, constituindo uma ameaça frequente ao bem estar e qualidade de vida de uma população. Os gêneros considerados mais perigosos são encontrados na África nortesaariana, no Sahel africano, na África do Sul, no Oriente Próximo e Oriente Médio (*Androctonus* Ehrenberg, 1828; *Buthus* Leach, 1815; *Hottentotta* Birula, 1908; *Leiurus* Ehrenberg, 1828), na América do Sul (*Tityus* C. L. Koch, 1836), no sul da

Índia (*Mesobuthus* Vachon, 1950) e no México (*Centruroides* Marx, 1889), sendo responsáveis por envenenamentos graves com letalidade de 0,27%, envolvendo a exposição de uma população de 2,3 bilhões de pessoas (CHIPPAUX E GOYFFON, 2008).

As estatísticas existentes demonstram uma incidência global anual de 1,19 milhões de indivíduos acidentados e 3.271 mortes por escorpiões. A incidência e a gravidade dos acidentes por escorpiões são elevadas, em razão da ausência de uma adequada atenção médica, sendo um agravo negligenciado por parte dos serviços de saúde, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (CARMO *et al.*, 2015). A ausência de investimentos em pesquisa acadêmica, voltados ao desenvolvimento de fármacos e tratamentos alternativos, associada à fragilidade da informação epidemiológica e políticas públicas ineficientes, acentua a perpetuação de negligência de cuidados junto às populações expostas a esses acidentes, gerando deficiências

significativas na atenção básica e vigilância de processos que envolvem saúde e vida (SOUZA E MACHADO, 2017). Segundo Carvalho (2019), não existe solução simples ou definitiva para o fenômeno do escorpionismo, como problema social complexo de difícil resolução, podendo ser caracterizado como um agravo perverso em um mundo volátil, incerto, complexo e ambíguo, do inglês VUCA (*volatile, uncertain, complex and ambiguous*).

Os dados epidemiológicos demonstram que há diferenças na distribuição geográfica das espécies de escorpiões e nos cuidados de saúde aos acidentados em cada região (TANAJURA *et al.*, 2013). Essas variáveis são muito importantes, visto que existem problemas graves e frequentes de identificação errônea das espécies de importância médica, prejudicando a eficácia no tratamento e o sucesso no controle desse agravo causado por escorpiões em vários países (LOURENÇO, 2016). Problemas de ordem natural (alterações climáticas) e antrópica (gestão inadequada de resíduos e urbanização descontrolada) apresentam interseção com a disseminada infestação de escorpiões (CARVALHO, 2019).

Dados do Ministério da Saúde relataram a ocorrência de 124.077

acidentes e 143 óbitos humanos por escorpiões no Brasil, com um coeficiente de incidência de 60 casos/100.000 habitantes, no ano de 2017 (BRASIL, 2019). *T. serrulatus*, *T. bahiensis*, *T. stigmurus* e *T. obscurus* estão entre as espécies causadoras de acidentes escorpiônicos com maior gravidade no país. Outras espécies como *T. metuendus*, *T. silvestres*, *T. brazilae*, *T. confluens*, *T. costatus*, *T. fasciolatus* e *T. neglectus* também são relatadas com menor incidência e gravidade nos acidentes (RECKZIEGEL E PINTO, 2014; SANTOS-DA-SILVA *et al.*, 2017).

O escorpião amarelo (*T. serrulatus*, responsável por acidentes de maior gravidade) é o principal causador de acidentes de importância médica nos núcleos urbanos de vários estados brasileiros, com mortalidade de aproximadamente 1% entre crianças e idosos (NENCIONI *et al.*, 2018). Esses animais são responsáveis por aproximadamente 36% das mortes decorrentes de acidentes com animais peçonhentos, demonstrando a gravidade do envenenamento escorpiônico no Brasil (CARMO *et al.*, 2014). Os escorpiões amarelos (*T. serrulatus*) reivindicaram seu lugar ao lado de crimes violentos, tráfico brutal e outros problemas crônicos com os

quais os urbanistas, sanitaristas e epidemiologistas precisam aprender a lidar no cotidiano (CARVALHO, 2019).

Em Medicina Veterinária, descrições de casos de escorpionismo em animais de estimação brasileiros ou na literatura internacional são raras, devido à ausência de informações dos órgãos de vigilância em saúde veterinária (CARDOSO *et al.*, 2004). Não há registros de acidentes em animais domésticos, caracterizando um silêncio de notificações epidemiológicas quanto à ocorrência de acidentes por escorpiões e consequente análise de risco para a saúde animal (RIBEIRO *et al.*, 2011).

ASPECTOS CLÍNICOS

Em humanos, as manifestações clínicas de acidentes causados por escorpiões do gênero *Androctonus*, *Leiurus*, *Buthus*, *Centruroides* e *Tityus* são muito similares, com predominância de sinais clínicos de dor, vômitos, taquicardia, taquipneia e prostração, evoluindo para um quadro de insuficiência cardíaca, edema pulmonar e choque nos casos mais graves (MÁLAQUE *et al.*, 2015). A gravidade depende de fatores, como a quantidade de veneno inoculado, a massa corporal do acidentado e a sensibilidade do paciente ao veneno. As manifestações

cardiorrespiratórias (principalmente choque cardiogênico e edema pulmonar) são as principais causas de morte após o envenenamento escorpiônico (BAHLOUL *et al.*, 2013).

O quadro geral de envenenamento no escorpionismo está caracterizado pela evolução de sinais clínicos de dor intensa para síndromes sistêmicas com predominância de hipotermia ou hipertermia, profusa sudorese e desidratação. O comprometimento de vários órgãos envolvidos nos processos sistêmicos ocasionará alterações digestivas (náuseas, sialorreia, vômitos incontroláveis, dor abdominal e diarreia), cardiovasculares (arritmias cardíacas graves, taquicardia sinusal, hipertensão ou hipotensão arterial, perfusão capilar diminuída, bradicardia, insuficiência cardíaca congestiva e choque cardiogênico), respiratórias (taquipneia, dispneia e edema pulmonar agudo) e neurológicas (hipertonia, tremores, alternância entre inquietude e prostração, agitação e convulsões), podendo levar pacientes ao coma e consequente óbito (BUCARETCHI *et al.*, 2014).

A toxicidade do veneno de *T. serrulatus* (Tsv) está relacionada a uma mistura complexa de mucopolissacarídeos, enzimas (hialuronidase, metaloprotease,

serinoprotease), aminas bioativas, serotonina, histamina, hipotensinas, peptídeos potencializadores de bradicinina, inibidores de calicreína plasmática e uma variedade de proteínas alergênicas de baixo peso molecular (<8000 Da), componentes de neurotoxinas moduladoras dos canais iônicos seletivos de sódio (Na⁺), potássio (K⁺), cálcio (Ca⁺⁺) e cloro (Cl⁻) (PUCCA *et al.*, 2015; BORDON *et al.*, 2015).

As metaloproteases, denominadas metaloserrulases, interrompem o transporte de vesículas pancreáticas, clivando as proteínas de membrana associadas à vesícula e causando a pancreatite observada em alguns casos de envenenamento por *T. serrulatus* (CARMO *et al.*, 2014).

Pessini *et al.* (2006) demonstraram experimentalmente pela primeira vez a participação de mediadores importantes na indução de febre em ratos inoculados com Tsv por via intraperitoneal, que parece depender de bradicinina (via receptores B1 e B2), interleucina IL-1 e óxido nítrico (NO).

Foi relatado em cães, nas primeiras horas após a picada, um aumento de cortisol, principalmente relacionado ao estresse da dor, acompanhado de hiperglicemia causada por pancreatite, nas formas moderadas e graves (RIBEIRO *et*

al., 2010). Pode ocorrer uma glicogenólise hepática, hipopotassemia e hiponatremia, além de uma amilase elevada em metade dos casos moderados e em cerca de 80% dos casos graves. Também pode ser observado um aumento nos níveis de enzimas aspartato aminotransferase, lactato desidrogenase, creatinofosfoquinase e várias citocinas (CUPO *et al.*, 2009b; CUPO, 2015).

Análises laboratoriais demonstraram aumento no número de hemácias, hematócrito e hemoglobina e uma leucocitose com neutrofilia, nos casos de maior gravidade em cães, em decorrência do efeito parassimpático da acetilcolina e devido à liberação de catecolaminas por ação das toxinas de *T. serrulatus* (RIBEIRO *et al.*, 2009; MARTINS *et al.*, 2018). Doses letais de veneno escorpiônico administradas experimentalmente em cães (0,5 a 1,0 mg/kg) por via intravenosa, causaram sinais clínicos de sialorreia, lacrimejamento, dispneia, evacuação, vômitos, diarreia, sudorese, micção, desidratação, tremores, prostração e morte (CORDEIRO, 2003). A associação de leucocitose, em envenenamento escorpiônico grave, pode estar relacionada à liberação de ânion superóxido por leucócitos ativados, levando à hipóxia

tecidual na microcirculação e contribuindo para a falência múltipla de órgãos (VAN FRAGA *et al.*, 2015). A toxina escorpiônica determina uma diminuição contínua do pH no sangue, gerando uma consequente acidose respiratória aguda seguida por acidose metabólica (CANINÉO, 2012).

Os efeitos dos venenos escorpiônicos afetam a fisiologia de diversos sistemas e órgãos de **várias** espécies animais, com sinais clínicos devido ao envenenamento de ocorrência natural desde manifestações locais até sistêmicas, atingindo o sistema cardiovascular, digestório, tegumentar, neurológico e respiratório (MARTINS *et al.*, 2018). Nos cães, são observadas alterações sindrômicas que incluem intensa dor até 11 horas após, com lambadura no local da picada, artralgia, claudicação, relutância em caminhar, suspensão do membro, dificuldade ao deitar, ataxia, prostração, letargia, distensão e dor abdominal, ptialismo, sialorreia, náusea, vômitos, diarreia, hemorragia gastrointestinal, espirros, rinorreia, epífora, anisocoria, midríase/miose, nistagmo, sudorese, polidipsia, piloereção, prurido, petéquias, equimose, púrpura, eritema, necrose, agitação, hiperatividade, agressividade, desorientação, vocalização

interpolada por períodos de sonolência, fasciculações na musculatura esquelética, mioclonias, distonia, convulsões, priapismo, hipertensão arterial, taquicardia e bradicardia alternadas, arritmia ventricular, bloqueio atrioventricular, insuficiência cardíaca congestiva, cianose, dispneia e edema pulmonar (RIBEIRO *et al.*, 2011; MAGRO, 2017). Animais com taquipneia e dispneia com ou sem edema pulmonar podem apresentar no exame físico, postura ortopneica, cianose de língua, narinas dilatadas, mucosas pálidas ou cianóticas, tempo de preenchimento capilar superior a 2 segundos e hipotermia (CANINÉO, 2012).

A disfunção de múltiplos órgãos e a morte estão associadas a um aumento na produção de mediadores inflamatórios e anti-inflamatórios (citocinas) (Fig. 1). As citocinas pró-inflamatórias IL-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) estão envolvidos na hiperglicemia e na desregulação metabólica em envenenamentos graves. A hipertermia ocorre via liberação de IL-1 com atividade pirogênica. Níveis aumentados de TNF- α no cérebro por tityustoxina foram correlacionados com o aumento da adesão de leucócitos na microvascularização cerebral. O TNF- α tem um papel estimulante na excitotoxicidade

glutamatérgica, inibindo os transportadores de glutamato glial em astrócitos e aumentando a expressão sináptica dos receptores ionotrópicos do ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA) (VAN FRAGA *et al.*, 2015). Os eicosanoides derivados da via da ciclooxigenase (COX) constituem outro grupo de mediadores envolvidos na resposta inflamatória após a picada do veneno do escorpião, tendo participação na hipertermia. As prostaglandinas liberadas pelo veneno do escorpião também desempenham papel nos efeitos cardiorrespiratórios, edematogênicos e nociceptivos induzidos pela ação do veneno em animais. Prostaglandinas E2 (PGE2) e leucotrienos B4 (LTB4) induzidos por neurotoxinas Ts2 e Ts6

isoladas de veneno de *T. serrulatus*, participam como mediadores na infiltração de leucócitos. O edema pulmonar agudo é uma manifestação sistêmica importante com risco de morte em propensão a uma parada cardiorrespiratória, sendo atribuído a uma estimulação excessiva do sistema adrenérgico levando a um edema cardiogênico por liberação de vários mediadores inflamatórios com atividade vasodilatadora (fator ativador de plaquetas, óxido nítrico, cininas, prostaglandinas e leucotrienos). Além do edema, um infiltrado leucocitário evidente foi observado nos pulmões de animais e a capacidade para induzir degranulação de mastócitos e liberar o mediador vasoativo histamina também tem sido relatada (TEIXEIRA *et al.* 2018).

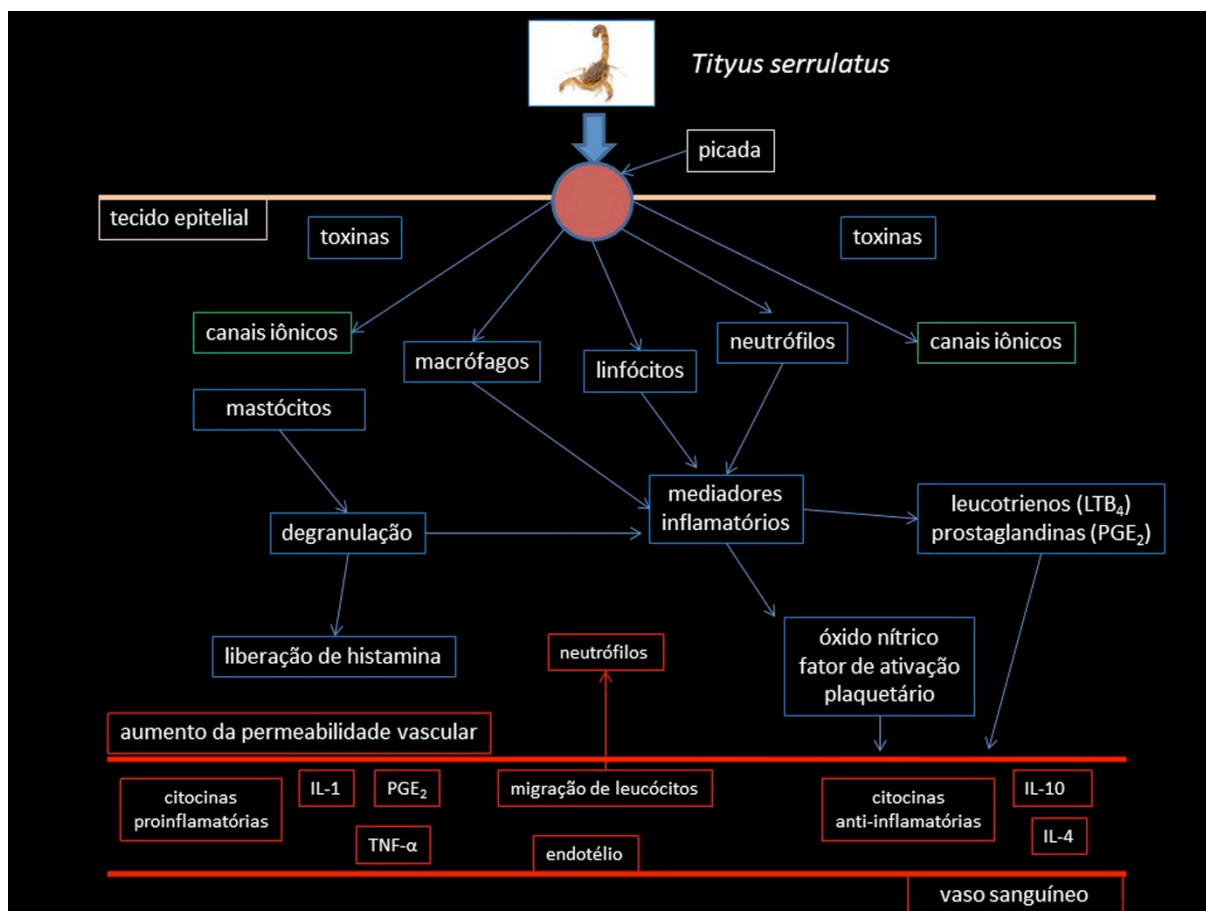


Figura 1. Representação esquemática da ação inflamatória do veneno de *T. serrulatus*. Adaptado de Teixeira *et al.* (2018).

SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO E PARASSIMPÁTICO

A picada de *T. serrulatus* provoca intensa dor local e sinais clínicos relacionados aos efeitos de interação das proteínas neurotóxicas (α -neurotoxinas e β -neurotoxinas), principalmente com os canais de sódio voltagem-dependente (grupo de toxinas: Ts1, Ts2, Ts3, Ts4, Ts5, Ts17 e Ts18) e potássio voltagem-dependente (grupo de toxinas: Ts6, Ts7, Ts8, Ts9, Ts15, Ts16 e Ts19) (COLOGNA *et al.*, 2009; PUCCA *et al.*, 2015). Há uma despolarização das membranas celulares

excitáveis, resultando na liberação de grande quantidade de mediadores químicos neurotransmissores, acetilcolina e catecolaminas (adrenalina e noradrenalina), pelas terminações nervosas pós-ganglionares dos sistemas simpático e parassimpático, e da medula adrenal, atuando em diferentes setores do organismo e gerando sinais e sintomas observados no envenenamento escorpiônico (MARCUSSE *et al.*, 2011; TEIXEIRA *et al.*, 2018).

O grupo de toxinas chamadas α -toxinas **retarda** a inativação do canal de

Na⁺, enquanto que o grupo das toxinas β produz uma mudança transitória na dependência de tensão da ativação do canal de Na⁺ aumentando a tendência das células em disparar repetidamente (LIMA E MARTIN-EAUCLAIRE, 2008). O alvo de ligação dessas toxinas são os canais iônicos, estimulando a entrada de sódio na célula (canais de sódio pós-ganglionares) ou como função bloqueadora (canais de potássio ou de cloro pós-ganglionares).

Ts1, atuando como uma β -toxina clássica, é o componente mais abundante e tóxico isolado do veneno de *T. serrulatus*, sendo um modulador do processo de ativação e abertura dos canais de sódio. Ts3, como o componente mais letal de α -toxina do veneno de *T. serrulatus*, afeta as estruturas do tronco encefálico envolvidas no controle neurovegetativo das funções cardiovasculares e respiratórias, retardando a inativação dos canais de sódio, aumentando a permeabilidade da membrana celular ao sódio e a liberação dos neurotransmissores. As descargas epileptiformes causadas pela Ts3 estão correlacionadas com um processo inflamatório cerebral com níveis mais altos de TNF- α e um aumento no recrutamento de leucócitos microvasculares. Ts4 pode

causar reações alérgicas e liberação de neurotransmissores como o ácido glutâmico e o ácido gama amino-butírico (GABA), mesmo possuindo menor toxicidade. Ts5 é uma α -neurotoxina que retarda a inativação de canais de sódio causando a liberação de catecolaminas e a redução de GABA e dopamina, além de atuar como uma toxina pró-inflamatória, induzindo a produção de TNF- α e IL-6. Ts2, Ts17 e Ts18 são toxinas que também atuam nos canais de sódio. Ts6 é uma toxina bloqueadora de canais de potássio ativados por cálcio de alta condutância e indutora da liberação de noradrenalina. Ts9 é uma toxina atuante no bloqueio de canais de potássio ativados por cálcio de pequena condutância. Ts7, Ts8, Ts15, Ts16 e Ts19 são toxinas que apresentam alta seletividade para o bloqueio dos canais de potássio. Ts14 constitui um grupo de quatro peptídeos classificados como hipotensinas e que apresentam efeitos potenciadores da bradicinina e vasorelaxantes nos anéis da aorta dependentes do óxido nítrico (NENCIONI *et al.*, 2018). A Tab. 1 apresenta as principais neurotoxinas de *T. serrulatus* e seus mecanismos de ação evidenciados.

Tabela 1. Quadro demonstrativo das neurotoxinas escorpiônicas

Neurotoxina	Mecanismo de Ação
Ts1 (β)	Modula a ativação e abertura dos canais de sódio.
Ts2 (α)	Atua nos canais de sódio.
Ts3 (α)	Retarda a inativação dos canais de sódio. Aumenta a permeabilidade da membrana celular ao sódio. Induz a produção de TNF- α .
Ts4	Libera ácido glutâmico. Libera ácido gama amino-butírico (GABA)
Ts5 (α)	Retarda a inativação dos canais de sódio. Libera catecolaminas e reduz GABA e dopamina. Induz a produção de TNF- α e IL-6.
Ts6	Bloqueia canais de potássio ativados por cálcio de alta condutância. Induz a liberação de noradrenalina.
Ts7	Alta seletividade para o bloqueio dos canais de potássio.
Ts8	Alta seletividade para o bloqueio dos canais de potássio.
Ts9	Bloqueia canais de potássio ativados por cálcio de pequena condutância.
Ts14 (hipotensinas)	Potenciadores da bradicinina. Induz relaxamento da aorta dependente do óxido nítrico.
Ts15	Alta seletividade para o bloqueio dos canais de potássio.
Ts16	Alta seletividade para o bloqueio dos canais de potássio.
Ts17	Atua nos canais de sódio.
Ts18	Atua nos canais de sódio.
Ts19	Alta seletividade para o bloqueio dos canais de potássio.

Os efeitos adrenérgicos e colinérgicos de maior gravidade são resultantes de uma associação do infarto agudo do miocárdio com edema pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva e hipertensão arterial (AGRAWAL *et al.*, 2015). O excesso de neurotransmissores adrenérgicos liberados ocasiona com intensidade variável a predominância de efeitos simpáticos, através da liberação maciça de catecolaminas, angiotensina II, supressão da secreção de insulina, glucagon e glicocorticoides e aumento dos níveis de ácidos graxos livres, causando sinais clínicos de taquicardia, hipertensão arterial, midríase, hiperglicemia, resistência insulínica, pancreatite aguda, irritabilidade, agitação, convulsões, miocardite aguda e graves efeitos cardiomiopáticos (arritmias, isquemia e infarto agudo) (CUPO *et al.*, 2009a). O excesso de neurotransmissores colinérgicos liberados determina também com intensidade variável, a ocorrência de efeitos parassimpáticos, com a acetilcolina induzindo a sinais clínicos de bradicardia, vasodilatação, vômitos, diaforese, salivação, lacrimação, miose, priapismo, hipersecreção brônquica e bronco-espasmo

(ISBISTER E BAWASKAR, 2014; CUPO, 2015).

SISTEMAS

CARDIORRESPIRATÓRIO E NEUROMUSCULAR

Em consequência da associação de quadro simpático, parassimpático e de excitação neuromuscular, o coração sofrerá alterações graves em suas funções vitais, através de arritmias cardíacas, ectopia ventricular e insuficiência cardiocirculatória, com reflexos para depressão do miocárdio. Em casos graves, a hipertensão é frequentemente seguida de hipotensão arterial e a taquicardia por bradicardia, dependendo da predominância de efeitos adrenérgicos ou colinérgicos respectivamente, e por consequência choque cardiogênico (CUPO *et al.*, 2009b).

Animais portadores de cardiopatias podem apresentar acentuada desidratação, pulso fraco ou ausente, mucosas pálidas ou cianóticas, sopros sistólicos ou arritmias com ritmo de galope e grave hipotensão arterial no choque cardiogênico (CARDOSO *et al.*, 2004; CANINÉO, 2012).

A disfunção cardiovascular precoce está relacionada à chamada fase vascular

do envenenamento escorpiônico, caracterizada por uma profunda vasoconstrição relacionada à catecolamina, levando a um aumento acentuado na pós-carga ventricular esquerda. Após essa fase vascular, ocorre uma fase miocárdica, caracterizada por uma notável alteração na contratilidade do ventrículo esquerdo (VE) (atordoamento miocárdico), baixo débito cardíaco e estado hipotensivo. O envolvimento do ventrículo direito é simétrico ao do VE, com alteração profunda no seu desempenho, porém reversível espontaneamente ou sob tratamento inotrópico. A miocardiopatia escorpiônica combina as características da miocardiopatia de estresse, que está ligada a uma liberação massiva de catecolaminas, levando à isquemia miocárdica por meio de anormalidades vasomotoras coronarianas (ABROUG *et al.*, 2015).

Na maioria dos casos, a interpretação de alterações dos sinais do eletrocardiograma pode ser observada entre três a sete dias, com evidências de bradicardia sinusal (frequência cardíaca baixa associada à hipertensão; inferior a 60 batimentos por minuto em cães e 100 bpm em gatos) ou taquicardia sinusal (frequência cardíaca alta, persistente ou paroxística, associada à hipotensão; 180 a 300 bpm em cães e gatos), complexos

ventriculares prematuros, extrassístoles, aumento de amplitude da onda P, aumento de amplitude da onda R, distúrbios de repolarização ventricular como inversão da onda T em várias derivações, QRS com alteração morfológica, marca-passo migratório, presença de ondas Q, supra ou infradesnívelamento do segmento ST e bloqueio da condução atrioventricular ou intraventricular (CARDOSO *et al.*, 2004; ISMAIL *et al.*, 2016; OLIVEIRA *et al.*, 2017).

Em cães envenenados pela toxina escorpiônica observa-se uma hipocinesia difusa ou regional ventricular esquerda e do septo interventricular, com diminuição das frações de ejeção e de encurtamento das fibras (com espessura normal da parede); regurgitação mitral discreta a moderada e diminuição da velocidade de ondas do fluxo mitral (CARDOSO *et al.*, 2004). Esses achados refletem, basicamente, distúrbios do músculo cardíaco, principalmente em decorrência do aumento da demanda de oxigênio e da expressiva liberação de catecolaminas na circulação (RIBEIRO *et al.*, 2011).

A radiografia de tórax é fundamental para evidenciar a presença e severidade dos sinais de edema pulmonar cardiogênico agudo, do aumento da área cardíaca (cardiomegalia) e do quadro de

congestão venosa (CANINÉO, 2012). A ecocardiografia tem demonstrado, nas formas graves, hipocinesia difusa do septo interventricular e da parede posterior do ventrículo esquerdo, diminuição da fração de ejeção e grau leve a moderado de regurgitação mitral (CARDOSO *et al.*, 2004). A cardiomiopatia escorpiônica é caracterizada por uma alteração marcante e reversível no desempenho biventricular (ABROUG *et al.*, 2015).

A atividade pulmonar estará afetada pelo excesso colinérgico associado aos efeitos **adrenérgicos** derivados de uma miocardite e depressão do miocárdio, determinando complicações de edema agudo pulmonar (BENVENUTI *et al.*, 2002). Dois mecanismos distintos podem ser atribuídos ao desenvolvimento de edema pulmonar: a insuficiência ventricular esquerda aguda decorrente da liberação maciça de catecolaminas (BAHLOUL *et al.*, 2013) e o aumento da permeabilidade vascular pulmonar secundária à liberação de mediadores inflamatórios, como o fator ativador de plaquetas, leucotrienos e prostaglandinas (COELHO *et al.*, 2007; MÁLAQUE *et al.*, 2015).

A ativação de um complexo multiproteico (inflamassoma), formado por enzimas da família cisteína-aspartato

proteases no citoplasma das células de defesa, por receptores celulares do tipo Toll, promove o processo inflamatório induzido pelo veneno dos escorpiões. Com a ativação decorre a liberação de interleucina-1 beta (IL-1 β) e a produção de mediadores lipídicos (PGE2) aumentando a produção de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) e, por conseguinte, gerando um aumento de IL-1 β potencializando a inflamação. O mediador lipídico LTB4 atua diminuindo a produção de cAMP e IL-1 β , protegendo o tecido e consequentemente reduzindo a inflamação. Esses mediadores são responsáveis pela evolução do edema pulmonar pós-envenenamento, que embora como processo inflamatório seja um mecanismo de defesa essencial, pode levar ao óbito (ZOCCAL *et al.*, 2016).

O veneno de *T. serrulatus* (principalmente a β -toxina Ts1) regula o transporte de sódio no pulmão, através da via do receptor do tipo Toll 4 (TLR4). Ocorre redução da expressão pulmonar dos transportadores de sódio e água, bem como aumento da infiltração inflamatória e dos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias (FUKUHARA *et al.*, 2003; PETRICEVICH, 2010), tais como interleucinas (IL) 1 α , 1 β , 4, 6, 8, 10 e 12, TNF- α , interferon (IFN- γ), antitripsina α -1

e óxido nítrico (NO), contribuindo em animais e humanos para um quadro clínico de desequilíbrio imunológico, hiperglicemia e resistência insulínica (ZOCCAL *et al.*, 2011; RIBEIRO E MELO, 2012; MURTHY *et al.*, 2015).

A excitação neuromuscular determina alterações oculomotoras, distúrbios visuais, tremores, espasmos musculares e paralisia. As alterações cardiocirculatórias e pulmonares associadas aos distúrbios de ordem neuromuscular ocasionam um estado de coma, coagulação intravascular disseminada, insuficiência de múltiplos órgãos, choque e morte por parada respiratória (MÁLAQUE *et al.*, 2015).

ASPECTOS TERAPÊUTICOS

Os veterinários clínicos devem estar atentos aos acidentes com escorpiões em cães, considerando-os como uma emergência médica, requerendo assistência

veterinária imediata, principalmente em áreas urbanas com elevados índices de infestações.

A soroterapia é o único tratamento capaz de neutralizar a ação dos venenos de escorpiões, revertendo efeitos caso seja aplicada em tempo hábil e com perícia médica, sendo crucial para a redução da morbidade e mortalidade (SOUZA E MACHADO, 2017).

No Brasil não há soro antiescorpiônico disponível em medicina veterinária, sendo objetivo do tratamento de acidentes em cães e gatos aliviar os sinais clínicos do envenenamento, instituindo tratamento sintomático de suporte para preservar as funções vitais do animal (Fig. 2). Para tanto, são indicados vasodilatadores, anticolinérgicos, antieméticos, corticosteroides, analgésicos e anticonvulsivantes, de acordo com o quadro clínico apresentado pelo animal acidentado (CARDOSO *et al.*, 2004).

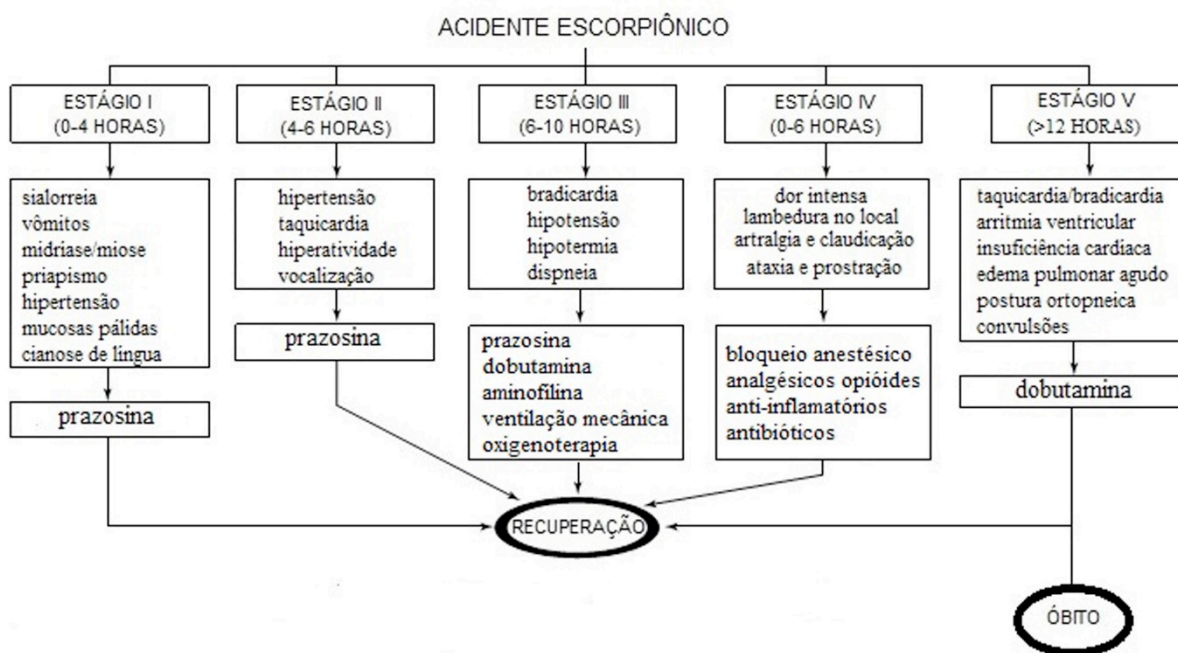


Figura 2. Quadro de sinais clínicos e tratamento de suporte para cães e gatos. Adaptado de Bawaskar e Bawaskar (2012).

O antagonista ideal do veneno do escorpião seria aquele que limita os efeitos das catecolaminas e seus potenciadores, que são dois potentes peptídeos vasoconstritores, a endotelina e o neuropeptídeo Y (ABROUG *et al.*, 2015).

A adrenalina, anti-histamínicos ou estabilizadores de mastócitos são os pilares do tratamento da anafilaxia induzida pelo envenenamento escorpiônico potencialmente letal (PATSOURAS E KOUNIS, 2015).

Está indicada a administração de analgésicos opióides e uso de anestesia local para aliviar a dor e também evitar um possível choque neurogênico (SAKATE, 2008; BLANCO E MELO, 2014).

O tratamento sintomático consiste na analgesia por meio de bloqueio anestésico com infiltração de lidocaína a 2% sem vasoconstritor (1 a 2 ml para cães de pequeno porte; 3 a 4 ml para cães de médio e grande porte) no local da picada (MARCUSSE *et al.*, 2011; BLANCO E MELO, 2014). Havendo sinais de infecção local, está recomendado o uso de antibiótico (amoxicilina + clavulanato de potássio) em cães e gatos, na dosagem de 12,5-25 mg/kg via oral a cada 8-12h (MAGRO, 2017).

A dipirona sódica (metamizol sódico) pode ser indicada na dose de 25 mg/kg de peso a cada seis horas, apresentando uma eficácia clínica no

bloqueio da febre induzida pelo veneno de *T. serrulatus* por mecanismos relacionados à inibição da ciclooxigenase, resultando também na inibição da formação de prostaciclina, prostaglandinas e tromboxano (IMAGAWA *et al.*, 2011), impedindo assim a sensibilização dos nociceptores e hiperalgesia, (TASAKA, 2006). A dor causada pela picada por escorpiões em cães pode ser tratada com o uso de um opioide agonista parcial (cloridrato de tramadol), na dosagem de 2 a 4 mg/kg a cada 6 horas nas primeiras 24 a 48 horas, e posteriormente a cada 8 horas na dosagem de 1-2 mg/kg, por via intramuscular ou via oral (PAOLOZZI *et al.*, 2011; FANTONI, 2016).

Também pode ser administrado um opioide com mecanismo de interação agonista e antagonista com um ou mais receptores (butorfanol), na dosagem de 0,1 a 0,2 mg/kg EV ou 0,2 a 0,4 mg/kg IM, SC a cada 8 a 12 horas, em cães e na dosagem de 0,1 a 0,4 mg/kg IM, EV, SC a cada 8 a 12 horas, em gatos. Produzindo uma sedação com analgesia sem excitação, o butorfanol diminui a pressão arterial diastólica e reduz a pressão arterial média, por apresentar discreta depressão respiratória e discreta hipotensão através de relaxamento da musculatura vascular

periférica (CANINÉO, 2012; BITENCOURT *et al.*, 2017).

A pronta administração de um medicamento anti-inflamatório não esteroide (AINE) (celecoxibe) está indicada como uma intervenção terapêutica eficaz para envenenamentos por escorpiões, devido a uma potente ação de inibição da produção de prostaglandinas. O celecoxibe é um potente inibidor reversível altamente seletivo da enzima ciclooxigenase 2 (COX2), atuando na diminuição de endoperóxidos cíclicos, sobre a via metabólica de síntese de prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos, importantes na mediação da dor e inflamação. A terapia com celecoxibe em cães está indicada na dosagem, de 5 mg/kg por via oral, a cada 12 horas (BORGES *et al.*, 2012).

Outro AINE da classe coxibe, desenvolvido para o controle da inflamação e da dor em cães e gatos (robenacoxibe), apresenta alta seletividade para a enzima ciclooxigenase-2 (COX-2). A sua farmacologia pré-clínica inclui uma alta afinidade pela enzima COX-2 e uma ligação mais fraca e reversível à enzima COX-1 em modelos de inflamação *in vitro* e *ex vivo*, além de apresentar uma adequada farmacocinética no sangue e exsudato inflamatório, com uma

distribuição tecidual seletiva e maior segurança colateral. Esses perfis farmacológicos básicos destacam a adequação do robenacoxibe para uso em espécies-alvo, como gatos e cães. Uma vez que o nível de expressão e atividade das enzimas COX é específico da espécie, a inibição seletiva da COX-2 e os efeitos resultantes dos coxibes nos perfis farmacológicos e toxicológicos avaliados em cães e gatos demonstraram sua eficácia e a segurança terapêutica. Pode ser utilizado na dosagem de 1-2 mg/kg, por via subcutânea (formulação injetável) ou via oral (tabletes) (KONGARA E CHAMBERS, 2018).

O carprofeno é um agente anti-inflamatório não esteroide da classe do ácido propiônico que apresenta características analgésicas e atividade antipirética, mediante mecanismo de ação de inibição da síntese de prostaglandina, pela inibição específica das ciclooxigenases (COX-1 e COX-2) e consequente redução da conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas (PIMPÃO *et al.*, 2009). O carprofeno é um inibidor moderadamente potente da fosfolipase A2 e um inibidor reversível da ciclooxigenase (COX), com ação seletiva predominante em COX-2, alterando os mecanismos inflamatórios e de dor. A dose

em cães é de 2 mg/kg BID (duas vezes por dia) ou de 4 mg/kg SID (uma vez ao dia), por via oral ou intravenosa. Em gatos é de 4 mg/kg SID, por via oral ou intravenosa (FANTONI, 2015).

O meloxicam é um moderno derivado oxicano do ácido enólico que desenvolve uma atividade inibitória preferencialmente seletiva para COX-2, com uma relação 12:1 para a COX-1 em cães, na cascata biossintética das prostaglandinas, atuando como um potente AINE com baixa toxicidade gastrointestinal e renal (CARNEIRO *et al.*, 2014). É um potente inibidor de tromboxanos e prostaglandinas, possuindo excelentes propriedades antipirética e analgésica, sendo o AINE de preferência para a maioria dos veterinários em diversos locais do mundo (FONTANELA *et al.*, 2019). Pode ser utilizado em cães e gatos na dosagem única de 0,2 mg/kg SC para 24 horas (MAGRO, 2017).

O uso de flavonoides pode ser eficaz na neutralização dos processos inflamatórios induzidos pelo veneno do escorpião *T. serrulatus*, tanto pela inibição da migração de leucócitos quanto dos níveis de interleucinas IL-6, IL-12 e IL-1 β (LIMA *et al.*, 2014). Os flavonoides são potenciais inibidores da enzima hialuronidase, presente na peçonha dos

escorpiões, e que funciona como fator de difusão de toxinas através dos tecidos orgânicos, devido a sua capacidade de hidrolisar o ácido hialurônico e o sulfato de condroitina A e C (MARCUSI *et al.*, 2011). Segundo Coutinho *et al.* (2009), a rutina (vitamina P) é um bioflavonoide (benzopirona) que promove a modulação da enzima ciclooxigenase (via do ácido araquidônico) e a inibição da secreção de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α e IL-1), podendo ser indicada por via oral na dosagem de 50 a 100 mg/kg BID ou TID (três vezes por dia) para cães e de 50 mg/kg BID ou TID para gatos (FOSSUM E CAPLAN, 2014; HAWKINS, 2015b).

Os alvos principais de um tratamento com eventos sistêmicos serão o nível de comprometimento hemodinâmico e o edema pulmonar cardiogênico (BAHLOUL *et al.*, 2013). Bloqueadores α -adrenérgicos exercem seu efeito anti-hipertensivo pelo antagonismo seletivo dos receptores α -adrenérgicos nos vasos sistêmicos, causando vasodilatação e diminuição da resistência vascular periférica (FEIJÓ *et al.*, 2016). O cloridrato de prazosina é um bloqueador α 1-adrenérgico pós-sináptico, considerado como um antídoto farmacológico, cuja ação antagonista α 1 possui um efeito inibidor da fosfodiesterase (PATSOURAS

E KOUNIS, 2015). A prazosina reduz a pré-carga e impedância ventricular esquerda, sem aumentar a frequência cardíaca (ABROUG *et al.*, 2015; RODRIGO E GNANATHASAN, 2017). O edema pulmonar cardiogênico com hipertensão arterial responde favoravelmente ao uso de alfa-bloqueadores (BAHLOUL *et al.*, 2013), antes do início de uma falência cardíaca manifesta, sendo a prazosina extremamente benéfica durante a descarga inicial de catecolaminas no início de curso de um envenenamento (ABROUG *et al.*, 2015). A prazosina oral é de ação rápida e altamente eficaz, estando indicada na dosagem de 1 mg/15kg via oral, a cada 12-24h em cães e 0,25-0,5 mg via oral, a cada 12-24h em gatos (NEVES *et al.*, 2010).

O tratamento de sinais clínicos associados de bradicardia sinusal, bloqueio atrioventricular e baixo débito cardíaco será realizado em cães e gatos, mediante aplicação intravenosa de sulfato de atropina na dosagem de 0,01 a 0,04 mg/kg (MAGRO, 2017). Sintomas de hipertensão arterial serão tratados mediante uso de um bloqueador dos canais de cálcio (nifedipina sublingual na dosagem de 0,5 mg/kg de peso), visando a redução da pós-carga cardíaca. O captopril pode ser utilizado alternativamente no tratamento do quadro

de hipertensão em cães, devido ao bloqueio da conversão da angiotensina I em angiotensina II pela inibição da enzima conversora da angiotensina (IECA) com efeitos de curta duração (FEIJÓ *et al.*, 2016). Sendo administrado na dosagem de 0,5-2mg/kg via oral TID em cães e ½ ou ¼ de um comprimido de 12,5mg via oral a cada 8-12h em gatos. Outros inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) de uso veterinário são também recomendados para hipertensão arterial como o maleato de enalapril (0,25-1mg/kg via oral a cada 12-24h em cães; 0,25-0,5mg/kg via oral a cada 12-24h em gatos), e o cloridrato de benazepril (0,25-0,5mg/kg via oral a cada 24h em cães; 0,5-1mg/kg via oral a cada 24h em gatos) (MAGRO, 2017).

O tratamento da insuficiência cardíaca, com disfunção sistólica e resistência vascular normal, e do choque, é complexo e geralmente necessita do emprego de infusão intravenosa contínua de um inotrópico positivo como a dopamina e/ou dobutamina (2,5-20 µg/kg/min em cães; 1-5 µg/kg/min em gatos) (BAHLOUL *et al.*, 2013). A dobutamina melhora efetivamente os parâmetros hemodinâmicos e pode reduzir a mortalidade no envenenamento

escorpiônico grave (ABROUG *et al.*, 2015).

Conforme a evolução clínica, nos casos de edema pulmonar agudo é recomendada a ventilação artificial mecânica e oxigenoterapia com um respirador de volume e pressão final expiratória positiva (5 a 20cm de H₂O), em ideal de concentração de 40 a 60% de oxigênio no ar inspirado e velocidade de fluxo de 2 a 5L/min em pequenos animais (BITENCOURT *et al.*, 2017). O uso de broncodilatadores metilxantínicos (aminofilina na dosagem de 10 mg/kg por via oral, intramuscular ou intravenosa, a cada 8 horas, em cães; 6,6 mg/kg via oral, a cada 8 ou 12 horas, ou 4 mg/kg intramuscular, a cada 12 horas, em gatos) (JERICÓ *et al.*, 2015) e diuréticos de ação na alça de Henle (furosemida na dosagem de 2 a 6 mg/kg BID em cães e 0,5 a 2 mg/kg BID em gatos por via intravenosa) também estão indicados (PALUMBO *et al.*, 2011).

A devida correção de eventuais distúrbios hidroeletrólíticos e ácido-básicos também deve ser considerada, mediante uso inicial de soluções isotônicas de cristaloides (ringer lactato ou NaCl 0,9%) na dose de 90ml/kg/hora, por via intravenosa no cão e na dose de 60 ml/kg/hora, por via intravenosa no gato

(OLIVEIRA *et al.*, 2015). O uso preferencial por soluções coloidais (derivados do plasma ou dextrana 40 a 10% em solução salina, na dosagem de 10 a 15 ml/kg por via intravenosa em infusão lenta, não deverá exceder a dose total de 20 ml/kg por 24 horas), corrigindo a hipoalbuminemia e aumentando a transferência de fluido para os leitos vasculares, evitando a sedimentação capilar e a coagulação intravascular disseminada (FRASER, 1996; JERICÓ *et al.*, 2015). A associação de soluções hipertônicas à base de cloreto de sódio (NaCl 7,5%) combinada com dextrana 70 a 6% também pode ser adotada visando um aumento da pressão arterial e maior sobrevida nos pacientes em choque cardiogênico, sem sinais de complicações renais, neurológicas, cardiopulmonares ou sépticas (HAWKINS, 2015a; OLIVEIRA *et al.*, 2015; CARDOSO E SOBRINHO, 2018).

CONCLUSÃO

De um modo geral, o prognóstico do envenenamento escorpionic geralmente é bom, exceto nos quadros mais graves, onde as complicações e o óbito podem ocorrer nas primeiras 24 horas, consideradas mais críticas. A assistência veterinária visando a

estabilização e o monitoramento clínico de cães e gatos acidentados, a cada hora, pelo menos no primeiro dia após o acidente, baseada em suporte ventilatório e infusão de dobutamina, é o procedimento clínico mais adequado para a recuperação da maioria dos pacientes. O envenenamento escorpionic é uma condição complexa que requer rápida atenção médica, terapêutica rigorosa e eficiente, além de um acompanhamento médico-veterinário metuculoso (preferencialmente, sob internação em hospital ou clínica veterinária até 6-12h após estabilidade clínica).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABROUG, F.; SOUHEIL, E.; OUANES, I.; DACHRAOUI, F.; FEKIH-HASSEN, M.; BESBES, L.O. Scorpion-related cardiomyopathy: Clinical characteristics, pathophysiology, and treatment. **Clinical Toxicology**, v.53, n.6, p.511-518, 2015. <DOI:10.3109/15563650.2015.1030676>.
- AGRAWAL, A.; KUMAR, A.; CONSUL, S.; YADAV, A. Scorpion bite, a sting to the heart. **Indian Journal of Critical Care Medicine**, v.19, n.4, p.233-236, 2015. <DOI:10.4103/0972-5229.154570>.

- BAHLOUL, M.; CHAARI, A.; DAMMAK, H.; SAMET, M.; CHTARA, K.; CHELLY, H.; HAMIDA, C.B.; KALLEL, H.; BOUAZIZ, M. Pulmonary edema following scorpion envenomation: Mechanisms, clinical manifestations, diagnosis and treatment. **International Journal of Cardiology**, v.162, n.2, p.86–91, 2013. <DOI:10.1016/j.ijcard.2011.10.013>.
- BAWASKAR, H.S. e BAWASKAR, P.H. Scorpion Sting: Update. **Journal of the Association of Physicians of India**, v.60, p.46-55, 2012.
- BENVENUTI, L.A.; DOUETTS, K.V.; CARDOSO, J.L. Myocardial necrosis after envenomation by the scorpion *Tityus serrulatus*. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v.96, n.3, p.275–276, 2002. <DOI:10.1016/S0035-9203(02)90097-0>.
- BITENCOURT, E.H.; BEIER, S.L.; LIMA, M.P.A. Edema pulmonar agudo. In: SILVA, N.; SANTOS, R.L.; MARQUES JUNIOR, A.P.; MARTINS, N.R.S. Emergência em Medicina Veterinária. **Cadernos Técnicos de Veterinária e Zootecnia**, n.87, p.9-17, 2017.
- BLANCO, B.S.; MELO, M.M. Escorpionismo. In: MARQUES JUNIOR, A.P.; SANTOS, R.L.; HEINEMANN, M.B.; SILVA, N. Animais Peçonhentos. **Cadernos Técnicos de Veterinária e Zootecnia**, n.75, p.51-62, 2014.
- BORDON, K.C.F.; COLOGNA, C.T.; ARANTES, E.C. Scorpion Venom Research Around the World: *Tityus serrulatus*. In: GOPALAKRISHNAKONE, P. et al. **Scorpion Venoms. Toxinology**. Dordrecht: Springer Science+Business Media, 2015. Cap.18, p.411-437. <DOI:10.1007/978-94-007-6404-0_7>.
- BORGES, M.; MELCHERT, A.; MARINI-FILHO, R.; LAPOSY, C.B.; PORTO-ALEGRE, B.C.C.; SILVA, K.R. Renal, hepatic and cardiac function in healthy dogs during long-term celecoxib therapy. **Ciência Rural**, v.42, n.10, p.1844-1850, 2012. <DOI:10.1590/S0103-84782012001000020>.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Situação epidemiológica dos acidentes por animais peçonhentos. Dados. Escorpiões**. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/acidentes-por-animais-peconhentos/13692-situacao-epidemiologica-dados>> Acesso em: 08 mar. 2019.
- BUCARETCHI, F.; FERNANDES, L.C.R.; FERNANDES, C.B.; BRANCO,

- M.M.; PRADO, C.C.; VIEIRA, R.J.; DE CAPITANI, E.M.; HYSLOP, S. Clinical consequences of *Tityus bahiensis* and *Tityus serrulatus* scorpion stings in the region of Campinas, southeastern Brazil. **Toxicon**, v.89, p.17-25, 2014. <DOI:10.1016/j.toxicon.2014.06.022>.
- CANINÉO, Cátia C.P. **Scorpiotoxina em um cão: revisão de literatura**. 2012. 27 f. Monografia (Especialização em Clínica Médica de Pequenos Animais) - Departamento de Ciências Animais, Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA), Mossoró/RN.
- CARDOSO, M.J.L.; SAKATE, M.; CIAMPOLINI, P.; MOUTINHO, F.Q.; CHERUBINI, A.L. Envenomation by scorpion in dog – case report. **Jornal Venomous Toxins Including Tropical Disease**, v.10, n.1, p.98-105, 2004. <DOI:10.1590/S1678-91992004000100008>.
- CARDOSO, N.A.; SOBRINHO, C.B. Fluidoterapia nos pacientes em choque séptico: revisão de literatura. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, v.16, n.1, p.22-28, 2018.
- CARMO, A.O.; CHATZAKI, M.; HORTA, C.C.R.; MAGALHÃES, B.F.; OLIVEIRA-MENDES, B.B.R.; CHÁVEZ-OLÓRTEGUI, C.; KALAPOTHAKIS, E. Evolution of alternative methodologies of scorpion antivenoms production. **Toxicon**, v.97, p.64-74, 2015. <DOI:10.1016/j.toxicon.2015.02.007>.
- CARMO, A.O.; OLIVEIRA-MENDES, B.B.R.; HORTA, C.C.R.; MAGALHÃES, B.F.; DANTAS, A.E.; CHAVES, L.M.; CHÁVEZ-OLÓRTEGUI, C.; KALAPOTHAKIS, E. Molecular and functional characterization of metalloproteases from the *Tityus serrulatus* venom gland. **Toxicon**, v.90, p.45-55, 2014. <DOI:10.1016/j.toxicon.2014.07.014>.
- CARNEIRO, S.C.M.C.; FONSECA-ALVES, C.E.; VICENTE, I.S.T.; MARTINS, A.F.; FIORAVANTI, M.C.S. Evaluation of hematological and biochemical renal effects of oral administration of meloxicam in dogs. **Revista de Ciência Veterinária e Saúde Pública**, v.1, n.1, p.1-7, 2014. <DOI:10.4025/revcivet.v1i1.20447>.
- CARVALHO, Hamilton C. **Venomous yellow scorpions are moving into Brazil's big cities and the infestation may be unstoppable. The Conversation**. Disponível em: <<https://theconversation.com/venomous-yellow-scorpions-are-moving-into-brazils-big-cities-and-the-infestation-may-be>>

unstoppable-110844> Acesso em: 18 fev. 2019.

CHIPPAUX, J.P. e GOYFFON, M. Epidemiology of scorpionism: A global appraisal. **Acta Tropica**, v.107, n.2, p.71-79, 2008.

<DOI:10.1016/j.actatropica.2008.05.021>.

COELHO, F.M.; PESSINI, A.C.; COELHO, A.M.; PINHO, V.S.; SOUZA, D.G.; ARANTES, E.C.; TEIXEIRA, M.M.; TEIXEIRA, A.L. Platelet activating factor receptors drive CXC chemokine production, neutrophil influx and edema formation in the lungs of mice injected with *Tityus serrulatus* venom. **Toxicon**, v.50, n.3, p.420-427, 2007.

<DOI:10.1016/j.toxicon.2007.04.009>.

COLOGNA, C.T.; MARCUSSI, S.; GIGLIO, J.R.; SOARES, A.M.; ARANTES, E.C. *Tityus serrulatus* Scorpion Venom and Toxins: An Overview. **Protein and Peptide Letters**, v.16, n.8, p.920-932, 2009.

<DOI:10.2174/092986609788923329>.

CORDEIRO, Fernanda F. **Alterações clínicas e cardiopulmonares produzidas por envenenamento escorpiônico em cães**. 2003. 70 f. Dissertação (Mestrado em Clínica Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, UNESP, Botucatu/SP.

COUTINHO, M.A.S.; MUZITANO, M.F.; COSTA, S.S. Flavonoides: Potenciais Agentes Terapêuticos para o Processo Inflamatório. **Revista Virtual de Química**, v.1, n.3, p.241-256, 2009. <DOI:10.5935/1984-6835.20090024>.

CUPO, P. Clinical update on scorpion envenoming. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.48, n.6, p.642-649, 2015. <DOI:10.1590/0037-8682-0237-2015>.

CUPO, P.; AZEVEDO-MARQUES, M.M.; HERING, S.E. Escorpionismo. In: CARDOSO, J.L.C. et al. **Animais Peçonhentos do Brasil: Biologia, Clínica e Terapêutica dos Acidentes**. 2.ed. São Paulo: Sarvier, 2009a. Cap.20, p.214-224.

CUPO, P.; LUCAS, S.M.; CANDIDO, D.M.; HERING, S.E. Escorpiões. In: MARCONDES, C.B. **Doenças Transmitidas e Causadas por Artrópodes**. São Paulo: Atheneu, 2009b. Cap.32, p. 481-494.

DEHGHANI, R.; KAMIABI, F.; MOHAMMADI, M. Scorpionism by *Hemiscorpius* spp. in Iran: a review. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, v.24, n.8, 2018. <DOI:10.1186/s40409-018-0145-z>.

FANTONI, D.T. Manejo da dor em cães e gatos. **Boletim Pet**, v.4, p.1-16, 2015.

- FANTONI, D.T. Mitos e verdades na terapia com tramadol em cães e gatos. **Boletim Pet**, v.1, p.1-12, 2016.
- FEIJÓ, D.V.S.; FINATO, R.B.; FERNANDEZ, S.; NARDO, C.D.D.; SALVADOR, R.C.L; GALVÃO, A.L.B. Diagnosis and therapeutic options in the control of systemic arterial hypertension in small animals. **Investigação**, v.15, n.1, p.26-36, 2016. <DOI:10.26843/investigacao.v15i1.1176>.
- FONTANELA, M.A.C.; SANTOS, A.L.C.B.; TAFFAREL, M.O. O Meloxicam Pré-Operatório Aumenta a Incidência de Insuficiência Renal Aguda? **Revista de Ciência Veterinária e Saúde Pública**, v.6, n.1, p.217-227, 2019. <DOI:10.4025/revcivet.v6i1.44869>.
- FOSSUM, T.W.; CAPLAN, E.R. Cirurgia do sistema hemolinfático. In: FOSSUM, T.W. **Cirurgia de pequenos animais**. 4.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. Cap.24, p.685-704.
- FRASER, C.M. **Manual Merck de Veterinária**. 7.ed. São Paulo: Roca, 1996. 2169p.
- FUKUHARA, Y.D.; REIS, M.L.; DELLALIBERA-JOVILIANO, R.; CUNHA, F.Q.; DONADI, E.A. Increased plasma levels of IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-10 and TNF-alpha in patients moderately or severely envenomed by *Tityus serrulatus* scorpion sting. **Toxicon**, v.41, n.1, p.49-55, 2003. <DOI:10.1016/S0041-0101(02)00208-8>.
- HAWKINS, E.C. Distúrbios do parênquima e vasculatura pulmonar. In: NELSON, R.W. e COUTO, C.G. **Medicina interna de pequenos animais**. 5.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015a. Cap.22, p.316-336.
- HAWKINS, E.C. Distúrbios da cavidade pleural. In: NELSON, R.W. e COUTO, C.G. **Medicina interna de pequenos animais**. 5.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015b. Cap.25, p.349-355.
- IMAGAWA, V.H.; FANTONI, D.T.; TATARUNAS, A.C.; MASTROCINQUE, S.; ALMEIDA, T.F.; FERREIRA, F.; POSSO, I.P. The use of different doses of metamizol for post-operative analgesia in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.38, n.4, p.385-393, 2011. <DOI:10.1111/j.1467-2995.2011.00617.x>.
- ISBISTER, G.K. e BAWASKAR, H.S. Scorpion Envenomation. **The New England Journal of Medicine**, v.371, p.457-463, 2014. <DOI:10.1056/NEJMra1401108>.
- ISMAIL, M.; ASAAD, N.; AL SUWAIDI, J.; AL KAWARI, M.; SALAM, A. Acute myocarditis and pulmonar y edema due to scorpion sting, **Global Cardiology**

- Science and Practice**, v.2016, n.1, p.1-10, 2016. <DOI:10.21542/gcsp.2016.10>.
- JERICÓ, M.M.; KOGIKA, M.M.; ANDRADE NETO, J.P. **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. 1.ed. 2.vol. Rio de Janeiro: Roca, 2015.
- KONGARA, K. e CHAMBERS, J.P. Robenacoxib in the treatment of pain in cats and dogs: safety, efficacy, and place in therapy. **Veterinary Medicine: Research and Reports**, v.9, p.53–61, 2018. <DOI:10.2147/VMRR.S170893>.
- LIMA, M.C.J.S.; BITENCOURT, M.A.O.; FURTADO, A.A.; ROCHA, H.A.O.; OLIVEIRA, R.M.; SILVA-JÚNIOR, A.A.; EGITO, E.S.T.; TAMBOURGI, D.V.; ZUCOLOTTI, S.M.; FERNANDES-PEDROSA, M.F. *Ipomoea asarifolia* neutralizes inflammation induced by *Tityus serrulatus* scorpion venom. **Journal of Ethnopharmacology**, v.153, n.3, p.890–895, 2014. <DOI:10.1016/j.jep.2014.03.060>.
- LIMA, M.E. e MARTIN-EAUCLAIRE, M.-F. The Toxins Purified from *Tityus Serrulatus* (Lutz & Mello) Venom. **Journal of Toxicology: Toxin Reviews**, v.14, n.3, p.457-481, 2008. <DOI:10.3109/15569549509019474>.
- LOURENÇO, W.R. Scorpion incidents, misidentification cases and possible implications for the final interpretation of results. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, v.22, n.21, 2016. <DOI:10.1186/s40409-016-0075-6>.
- MAGRO, Carolina R.P.G. **Protocolos de atuação em intoxicações de cães e gatos por zootoxinas da fauna venenosa portuguesa**. 2017. 92 f. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Lisboa, Lisboa.
- MÁLAQUE, C.M.S.A.; BRAGANÇA, A.C.; SANCHES, T.R.; VOLPINI, R.A.; SHIMIZU, M.H.; HIYANE, M.I.; CÂMARA, N.O.S.; SEGURO, A.C.; ANDRADE, L. The role of dexamethasone in scorpion venom-induced deregulation of sodium and water transport in rat lungs. **Intensive Care Medicine Experimental**, v.3, n.1, p.28, 2015. <DOI:10.1186/s40635-015-0063-0>.
- MARCUSSI, S.; ARANTES, E.C.; SOARES, A.M. Envenenamento. In: MARCUSSI, S. et al. **Escorpiões: biologia, envenenamento e mecanismos de ação de suas toxinas**. 1.ed. Ribeirão Preto: FUNPEC-Editora, 2011. Cap. 2, p.31-70.
- MARTINS, K.P.; GARCIA, D.A.; CORTEZI, A.M.; GOMES, D.E.

- Escorpionismo - Revisão de Literatura. **Revista Científica**, v.1, n.1, 2018.
- MURTHY, K.R.K.; RAO, R.P.; NATU, V.S.; KUMAR, Z.N.; LAVANYA, M. Suppressed Insulin Secretion, Elevated Mediators of Inflammation, Hyper-Insulinemia-Insulin Resistance: Insulin Administration Reverses Cardiovascular, Metabolic Changes, Pulmonary Edema and All Other Clinical Manifestations in Scorpion Envenoming Syndrome. **Indian Journal of Mednodent and Allied Sciences**, v.3, n.2, p.90-107, 2015. <DOI:10.5958/2347-6206.2015.00021.7>.
- NENCIONI, A.L.A.; BERALDO-NETO, E.; FREITAS, L.A.; DORCE, V.A.C. Effects of Brazilian scorpion venoms on the central nervous system. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, v.24, n.3, 2018. <DOI:10.1186/s40409-018-0139-x>.
- NEVES, I.V.; TUDURY, E.A.; COSTA, R.C. Medical treatment of neurologic diseases of dogs and cats. **Semina: Ciências Agrárias**, v.31, n.3, p.745-766, 2010. <DOI:10.5433/1679-0359.2010v31n3p745>.
- OLIVEIRA, M.S.; ALVES, F.S.; BEIER, S.L. Eletrocardiografia em paciente crítico. In: SILVA, N.; SANTOS, R.L.; MARQUES JUNIOR, A.P.; MARTINS, N.R.S. Emergência em Medicina Veterinária. **Cadernos Técnicos de Veterinária e Zootecnia**, n.87, p.70-86, 2017.
- OLIVEIRA, T.C.; CABRAL, A.P.M.; ENDO, V.T.; MAZZUCATTO, B.C. Choque hipovolêmico hemorrágico em cães - Revisão de literatura. **Revista de Ciência Veterinária e Saúde Pública**, v.2, n.1, p.53-65, 2015. <DOI:10.4025/revcivet.v2i1.27926>.
- PALUMBO, M.I.P.; MACHADO, L.H.A.; ROMÃO, F.G. Manejo da insuficiência renal aguda em cães e gatos. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR**, v.14, n.1, p.73-76, 2011. <DOI:10.25110/arqvet.v14i1.2011.3747>
- PAOLOZZI, R.J.; CASSU, R.N.; CRUZ, F.S.F.; PARRILHA, L.R. Diferentes doses de tramadol em cães: ações analgésicas, sedativas e sobre o sistema cardiorrespiratório. **Ciência Rural**, v.41, n.8, p.1417-1423, 2011. <DOI:10.1590/S0103-84782011000800019>.
- PATSOURAS, N. e KOUNIS, N.G. Scorpion bite, a sting to the heart and to coronaries resulting in Kounis syndrome. **Indian Journal of Critical Care Medicine**, v.19, n.6, p.368-369, 2015. <DOI:10.4103/0972-5229.158295>.
- PESSINI, A.C.; SANTOS, D.R.; ARANTES, E.C.; SOUZA, G.E.P.

- Mediators involved in the febrile response induced by *Tityus serrulatus* scorpion venom in rats. **Toxicon**, v.48, n.5, p.556-566, 2006. <DOI:10.1016/j.toxicon.2006.07.006>.
- PETRICEVICH, V.L. Scorpion venom and the inflammatory response. **Mediators of Inflammation**, v.2010, article id.903295, p.1-16, 2010. <DOI:10.1155/2010/903295>.
- PIMPÃO, C.T.; MONTANHA, F.P.; BUDZIAK, C.; LIMA, L.A.; CAPRIGLIONE, L.G.A.; FIGUEIREDO, M.; MIKOS, P. Avaliação do carprofeno e do meloxicam como antipiréticos em cães. **Revista Acadêmica: Ciências Agrárias e Ambientais**, v.7, n.3, p.331-339, 2009. <DOI:10.7213/cienciaanimal.v7i3.10011>.
- PUCCA, M.B.; CERNI, F.A.; PINHEIRO JUNIOR, E.L.; BORDON, K.C.F.; AMORIM, F.G.; CORDEIRO, F.A.; LONGHIM, H.T.; CREMONEZ, C.M.; OLIVEIRA, G.H.; ARANTES, E.C. *Tityus serrulatus* venom - A lethal cocktail. **Toxicon**, v.108, p.272-284, 2015. <DOI:10.1016/j.toxicon.2015.10.015>.
- RECKZIEGEL, G.C. e PINTO, V.L. Scorpionism in Brazil in the years 2000 to 2012. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, v.20, n.46, 2014. <DOI:10.1186/1678-9199-20-46>.
- RIBEIRO, E.L. e MELO, M.M. Serum proteins in dogs inoculated with *Tityus serrulatus* venom. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.64, n.1, p.217-220, 2012. <DOI:10.1590/S0102-09352012000100031>.
- RIBEIRO, E.L.; MELO, M.M.; PINTO, M.C.L.; LABARRÈRE, C.R.; GUIMARÃES, P.T.C.; PAES, P.R.O.; LEME, F.O.P. Canine blood profile after experimental envenomation by *Tityus serrulatus*. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.61, n.1, p.135-143, 2009. <DOI:10.1590/S0102-09352009000100019>.
- RIBEIRO, E.L.; MELO, M.M.; SILVA, E.F.; MELO, M.B.; LABARRERE, C.E.; MERLO, F.A.; VEADO, J.C.C. Avaliação clínica e cardiovascular de cães inoculados experimentalmente com veneno de *Tityus serrulatus*. **Revista Científica de Medicina Veterinária**, v.9, n.28, p.13-23, 2011.
- RIBEIRO, E.L.; PINTO, M.C.L.; LABARRÈRE, C.R.; PAES, P.R.O.; PAES-LEME, F.O.; CHÁVEZ-OLÓRTEGUI, C.; MELO, M.M. Biochemical profile of dogs experimentally envenomed with *Tityus serrulatus* scorpion venom. **Toxicon**, v.55,

- n.6, p.1125–1131, 2010. <DOI:10.1016/j.toxicon.2010.01.001>.
- RODRIGO, C. e GNANATHASAN, A. Management of scorpion envenoming: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. **Systematic Reviews**, v.6, n.74, 2017. <DOI:10.1186/s13643-017-0469-8>.
- SAKATE, M. Zootoxinas. In: SPINOSA, H.S. et al. **Toxicologia aplicada à medicina veterinária**. Barueri: Manole, 2008. p.209-251.
- SANTOS-DA-SILVA, A.P.; CANDIDO, D.M.; NENCIONI, A.L.A.; KIMURA, L.F.; PREZOTTO-NETO, J.P.; BARBARO, K.C.; CHALKIDIS, H.M.; DORCE, V.A.C. Some pharmacological effects of *Tityus obscurus* venom in rats and mice. **Toxicon**, v.126, p.51-58, 2017. <DOI:10.1016/j.toxicon.2016.12.008>.
- SOUZA, C.M.V. e MACHADO, C. Animais peçonhentos de importância médica no município do Rio de Janeiro. **Journal Health NPEPS**, v.2, n.1, p.16-39, 2017.
- TANAJURA, H.S.; BRAZIL, T.K.; TELES, A.M.S. Scorpion accidents in Bahia, Brazil: a retrospective study of underreportings by SINAN in 2006. **Brazilian Journal of Medicine and Human Health**, v.1, n.2, p.195-203, 2013. <DOI:10.17267/2317-3386bjmhh.v1i2.247>.
- TASAKA, A.C. Anti-inflamatórios não-esteroidais. In: SPINOSA, H.S. et al. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. 897p.
- TEIXEIRA, C.; MOREIRA, V.; GUTIÉRREZ, J.M. Venoms. In: CAVAILLON, J-M. e SINGER, M. **Inflammation: From Molecular and Cellular Mechanisms to the Clinic**. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA., 2018. Cap.5, p.99-128.
- VAN FRAGA, I.T.; LIMBORÇO-FILHO, M.; LIMA, O.C.O.; LACERDA-QUEIROZ, N.; GUIDINE, P.A.M.; MORAES, M.F.D.; ARAÚJO, R.N.; MORAES-SANTOS, T.; MASSENSINI, A.R.; ARANTES, R.M.E.; CARVALHO-TAVARES, J. Effects of tityustoxin on cerebral inflammatory response in young rats. **Neuroscience Letters**, v.588, p.24–28, 2015. <DOI:10.1016/j.neulet.2014.12.044>.
- ZOCCAL, K. F.; BITENCOURT, C. S.; SECATTO, A.; SORGI, C. A.; BORDON, K. C. F.; SAMPAIO, S. V.; ARANTES, E. C.; FACCIOLI, L. H. *Tityus serrulatus* venom and toxins Ts1, Ts2 and Ts6 induce macrophage activation and production of immune mediators. **Toxicon**, v.57, n.7-8,

Aspectos clínicos e terapêuticos do envenenamento por escorpiões em cães e gatos

p.1101-1108, 2011.

<DOI:10.1016/j.toxicon.2011.04.017>.

ZOCCAL, K.F.; SORGI, C.A.; HORI, J.I.;
PAULA-SILVA, F.W.G.; ARANTES,
E.C.; SEREZANI, C.H.; ZAMBONI, D.S.;
FACCIOLI, L.H. Opposing roles of LTB4
and PGE2 in regulating the inflammasome-
dependent scorpion venom-induced
mortality. **Nature Communications**, v.7,
article n.10760, 2016.
<DOI:10.1038/ncomms10760>.