

**SINAIS CLÍNICOS E DETERMINAÇÕES  
HEMATOLÓGICAS EM EQÜINOS SUBMETIDOS À  
APLICAÇÃO ORAL DA WARFARINA TÉCNICA E SUA  
EFICIÊNCIA COMO VAMPIRICIDA**

**DENISE APARECIDA DA SILVA**

**1998**

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO**

**INSTITUTO DE BIOLOGIA**

**CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

**PARASITOLOGIA VETERINÁRIA**

**SINAIS CLÍNICOS E DETERMINAÇÕES  
HEMATOLÓGICAS EM EQÜINOS SUBMETIDOS À  
APLICAÇÃO ORAL DA WARFARINA TÉCNICA E SUA  
EFICIÊNCIA COMO VAMPIRICIDA**

**DENISE APARECIDA DA SILVA**

**SOB ORIENTAÇÃO DO PROFESSOR**

**Dr. ROGÉRIO SERRÃO PICCININI**

*Tese submetida como requisito  
parcial para a obtenção do  
grau de Philosophiae Doctor em  
Medicina Veterinária - Parasitologia  
Veterinária.*

**SEROPÉDICA, RIO DE JANEIRO**

**MARÇO, 1998**

TÍTULO DA TESE

**SINAIS CLÍNICOS E DETERMINAÇÕES  
HEMATOLÓGICAS EM EQÜINOS SUBMETIDOS À  
APLICAÇÃO ORAL DA WARFARINA TÉCNICA E SUA  
EFICIÊNCIA COMO VAMPIRICIDA**

AUTORA

**DENISE APARECIDA DA SILVA**

APROVADA EM: 30/03/1998

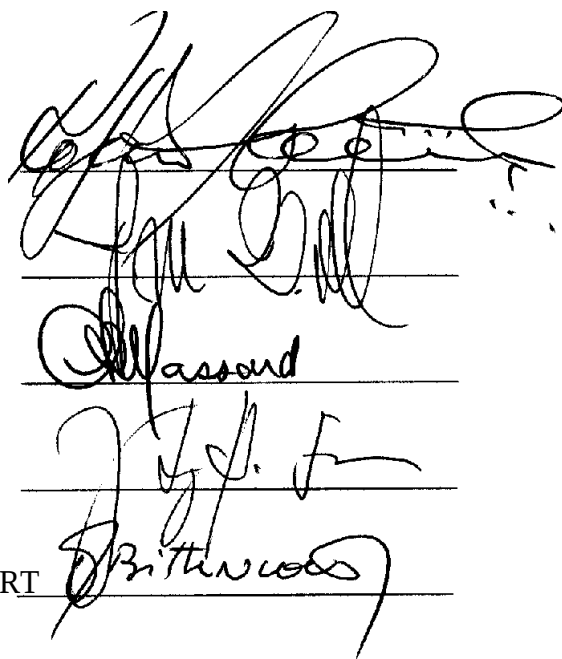
Dr. ROGÉRIO SERRÃO PICCININI

Dr. JADYR VOGEL

Dr. CARLOS LUIZ MASSARD

Dr. JOÃO LUIZ HORACIO FACCINI

Dra. VÂNIA RITA ELIAS PINHEIRO BITTENCOURT



The image shows five handwritten signatures, each written over a horizontal line. The signatures are: 1. Rogério Serrão Piccinini (top), 2. Jadyr Vogel, 3. Carlos Luiz Massard, 4. João Luiz Horácio Faccini, and 5. Vânia Rita Elias Pinheiro Bittencourt (bottom). The signatures are in black ink and vary in style, with some being more cursive and others more formal.

*Aos animais, que fazem com que  
a vida tenha um sentido maior,  
através de seus gestos e atitudes sem  
interesses, de seu caráter nobre, de  
sua companhia maravilhosa ...*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço ao meu orientador Dr. ROGÉRIO SERRÃO PICCININI pela confiança que depositou em minha pessoa, transmitindo-me grande parte de seus conhecimentos, não só no que diz respeito diretamente aos assuntos didáticos mas também no que se refere às pesquisas e à responsabilidade científica. Agradeço ainda pela demonstração de respeito e amizade durante a realização deste trabalho.

Ao meu namorado CARLOS RUBENS PONCHINI CARVALHO, pelo apoio e pela participação sempre positiva em minha vida, oferecendo-me o estímulo, o equilíbrio e a motivação necessários para prosseguir meus projetos profissionais.

Aos meus pais ANTONIO JOÃO DA SILVA e CLARICE APARECIDA DA SILVA que apoiaram todas e quaisquer decisões minhas, colaborando sempre que possível, e que, não tendo medido esforços para tal, são especialmente responsáveis pela educação que tenho hoje.

Aos meus irmãos ARNALDO VALENTE GERMANO DA SILVA, AGNALDO VALENTE GERMANO DA SILVA e LÚCIO MAURO DA SILVA, cujo

companheirismo toma nossa família tão próxima da perfeição - e, em particular, aos dois primeiros, pela ajuda na revisão do texto no que se refere às línguas portuguesa e inglesa.

Aos Professores RENATO GRECCHI PACHECO (*in memoriam*) e GILBERTO GARCIA BOTELHO, pelos ensinamentos e informações compartilhadas, ÂNGELA MARIA QUINTÃO LANA, pela ajuda nas análises estatísticas, e CARLOS HENRIQUE MACHADO, pela amistosa colaboração nas questões didáticas.

Aos Professores do Curso de Medicina Veterinária - Parasitologia Veterinária pelos conhecimentos transmitidos e, em especial, à Professora DAISY WILWERTH DA CUNHA pela amizade e pela maneira estimulante de ensinar, tomando o aprendizado ainda melhor.

Agradeço aos funcionários da UFRRJ, LEY LOPES DA SILVA, ELCY RODRIGUES DE M. CARVALHO, GILMAR MONTEIRO e SEVERINO GONÇALVES DA SILVA, do Departamento de Parasitologia Animal, do Instituto de Biologia e FRANCES REGIANE DOS SANTOS, ANTONIO CARLOS VALENTIM NEVES e HERMENEGILDA MARIANO, do Laboratório de Patologia Clínica, do Instituto de Veterinária, pela prontidão, pela gentileza e pelo bom humor constantes. E ainda ao CÉLIO RIBEIRO XAVIER (*in memoriam*), pela saudosa amizade e pelas sugestões sempre tão apropriadas.

A todos os colegas do Curso, pela demonstração de amizade, especialmente ANA CLARA GOMES DOS SANTOS, uma pessoa maravilhosa, e CLAYTON BERNARDINELLIGITTI, um amigo constante.

Às Estagiárias PATRÍCIA VILLIÉ BASTOS e PATRÍCIA MARIA DE FARIAS VIEIRA, à Mestranda ADRIANA MOUTINHO DE AMORIM e aos então Estagiários ADIRSON ALVES DA COSTA e ERIC SCHIMIDT RONDON, pela colaboração por ocasião da execução da fase experimental deste trabalho e pela amizade.

Agradeço também a SÍLVIA BATISTA DA SILVA e LEILA BOTELHO RODRIGUES DA SILVA, amigas e companheiras.

Ao CONSELHO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO (CNPq) e à COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE ENSINO SUPERIOR (CAPES), pelo apoio financeiro.

À POLÍCIA MILITAR DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO, pela doação dos eqüinos para pesquisa.

E, finalmente, à UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO e a todos os seus Professores e servidores técnico-administrativos que tão bem me acolheram neste importante período de minha vida acadêmica e profissional.

## **BIOGRAFIA**

*DENISE APARECIDA DA SILVA*, filha de Clarice Aparecida da Silva e Antonio João da Silva, nasceu no Município de São Simão, interior do Estado de São Paulo, em 22 de março de 1963.

Em 1969, iniciou seus estudos, em Santo Antônio da Posse, Município do Estado de São Paulo, completando o curso de segundo grau no ano letivo de 1980, na cidade de Araraquara, São Paulo.

Ingressou na Universidade Federal de Uberlândia em julho de 1982, no Curso de Medicina Veterinária, o qual foi concluído em julho de 1986. Uma semana após a formatura, participou de um concurso público na área de Saúde Pública, tendo sido a primeira colocada. No entanto, sendo de seu desejo a prática clínica, dedicou-se desde então à Clínica de Pequenos Animais até o ano de 1991, quando iniciou o Curso de Aperfeiçoamento no Setor de Diagnóstico da Raiva, na UFRRJ, como bolsista do CNPq. Em dezembro do mesmo ano, foi aprovada em segundo lugar em concurso público para Professor Auxiliar de Anatomia Animal, na UFRRJ.

Ainda em dezembro, foi selecionada para o Curso de Pós-Graduação em nível de Mestrado, na mesma Universidade, tendo obtido o título de *Magister Scientiae* em Patologia Clínica, em 1994, com a tese intitulada "Aspectos clínicos e do coagulograma de eqüinos tratados com o anticoagulante Warfarina Técnica a 2%, por aspersão, para o controle de morcegos hematófagos".

Em novembro de 1994, foi selecionada para o Curso de Pós-Graduação em nível de Doutorado em Medicina Veterinária - Parasitologia Veterinária, o qual teve início em março do ano seguinte.

Durante o período de 14 de março a 13 de setembro de 1996, foi Professora Substituta, lecionando a disciplina de Inspeção Higiênica Sanitária e Tecnológica de Produtos de Origem Animal - I, no Departamento de Epidemiologia e Saúde Pública, do Instituto de Veterinária da UFRRJ.

# SUMÁRIO

|                                                                | Pág.     |
|----------------------------------------------------------------|----------|
| <b>1. INTRODUÇÃO .....</b>                                     | <b>1</b> |
| <b>2. REVISÃO DA LITERATURA .....</b>                          | <b>8</b> |
| 2.1. Importância dos morcegos hematófagos .....                | 8        |
| 2.1.1. Transmissão de doenças .....                            | 8        |
| 2.1.1.1. A Raiva .....                                         | 8        |
| 2.1.1.2. Outras doenças .....                                  | 12       |
| 2.1.2. Aspectos sócio-econômicos .....                         | 20       |
| 2.1.2.1. Sociais .....                                         | 20       |
| 2.1.2.2. Econômicos .....                                      | 25       |
| a. Prejuízos econômicos causados pela transmissão da Raiva ... | 25       |
| b. Prejuízos econômicos causados pelo parasitismo de morce-    |          |
| gos hematófagos .....                                          | 27       |
| 2.2. Métodos de controle de morcegos hematófagos .....         | 28       |

|                                                                       |           |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.2.1. Métodos mecânicos e biológicos .....                           | 29        |
| 2.2.2. Métodos químicos .....                                         | 33        |
| 2.2.2.1. Uso tópico em morcegos hematófagos ou em seus refúgios ..... | 33        |
| a. Clorofacinona .....                                                | 33        |
| b. Difenadiona .....                                                  | 35        |
| c. Warfarina .....                                                    | 38        |
| 2.2.2.2. Uso sistêmico ou tópico em animais de criação .....          | 41        |
| a. Estricnina e Arsênico .....                                        | 41        |
| b. Difenadiona .....                                                  | 42        |
| c. Warfarina .....                                                    | 44        |
| 2.3. Informações sobre a Warfarina .....                              | 51        |
| 2.3.1. Aspectos gerais .....                                          | 51        |
| 2.3.2. Mecanismo de ação .....                                        | 53        |
| 2.3.3. Fatores que aumentam a toxicidade da Warfarina .....           | 57        |
| 2.3.4. Warfarina em eqüídeos .....                                    | 60        |
| 2.3.5. Warfarina em outras espécies animais .....                     | 67        |
| <b>3. MATERIAL E MÉTODOS .....</b>                                    | <b>72</b> |
| 3.1. Primeira etapa .....                                             | 72        |
| 3.1.1. Material .....                                                 | 72        |

|                                                             |            |
|-------------------------------------------------------------|------------|
| 3.1.2. Metodologia .....                                    | 74         |
| 3.2. Segunda etapa .....                                    | 78         |
| 3.2.1. Material .....                                       | 78         |
| 3.2.2. Metodologia .....                                    | 80         |
| <b>4. RESULTADOS .....</b>                                  | <b>83</b>  |
| 4.1. Primeira etapa .....                                   | 83         |
| 4.2. Segunda etapa .....                                    | 88         |
| 4.2.1. Aspectos clínicos .....                              | 88         |
| 4.2.2. Tempo de Protrombina - TP .....                      | 91         |
| 4.2.3. Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPA) ..... | 91         |
| 4.2.4. Creatinina e Gamaglutamil Transferase - GGT .....    | 93         |
| 4.2.5. Uréia .....                                          | 93         |
| 4.2.6. Proteína Plasmática Total - PPT e Fibrinogênio ..... | 95         |
| 4.2.7. Volume globular .....                                | 95         |
| 4.2.8. Exame de urina .....                                 | 97         |
| 4.2.9. Readministração da Warfarina Técnica .....           | 99         |
| <b>5. DISCUSSÃO .....</b>                                   | <b>103</b> |
| 5.1. Primeira etapa .....                                   | 103        |
| 5.1.1. Eficiência do método .....                           | 103        |

|                                            | Pág.       |
|--------------------------------------------|------------|
| 5.1.2. Aspectos anatomopatológicos .....   | 106        |
| 5.2. Segunda etapa .....                   | 108        |
| 5.2.1. Aspectos clínicos .....             | 108        |
| 5.2.2. Aspectos laboratoriais .....        | 109        |
| 5.3. Considerações finais .....            | 116        |
| <b>6. CONCLUSÕES .....</b>                 | <b>120</b> |
| <b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b> | <b>122</b> |

## ÍNDICE DAS FIGURAS

|                                                                                                                                                                      | Pág. |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| <b>FIGURA 1.</b> Mecanismo da carboxilação oxidativa .....                                                                                                           | 56   |
| <b>FIGURA 2.</b> Morcego hematófago <i>Desmodus rotundus</i> (Geoffroy, 1810) .....                                                                                  | 73   |
| <b>FIGURA 3.</b> Modelo do coletor de urina utilizado nos eqüinos .....                                                                                              | 79   |
| <b>FIGURA 4.</b> Percentagens de morcegos <i>Desmodus rotundus</i> intoxicados após<br>ingestão do sangue dos eqüinos 1 e 2, tratados com Warfarina<br>Técnica ..... | 86   |

|                                                                                                                                                                        |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>FIGURA 5.</b> Médias diárias das frequências cardíaca e respiratória de quatro eqüinos, antes e após a administração da Warfarina Técnica por via oral .....        | 90  |
| <b>FIGURA 6.</b> Perfis do tempo de protrombina de quatro eqüinos antes e após a administração da Warfarina Técnica, por via oral .....                                | 92  |
| <b>FIGURA 7.</b> Médias diárias do tempo de tromboplastina parcial ativada de quatro eqüinos submetidos (CW) ou não (SW) à ação da Warfarina, durante cinco dias ..... | 94  |
| <b>FIGURA 8.</b> Valores médios do volume globular (%) de quatro eqüinos submetidos (CW) ou não (SW) à ação da Warfarina Técnica .....                                 | 96  |
| <b>FIGURA 9.</b> Concentrações de uréia de quatro eqüinos tratados oralmente com Warfarina Técnica .....                                                               | 101 |

## ÍNDICE DAS TABELAS

Pág.

|                                                                                                                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>TABELA 1.</b> Doses de Warfarina Técnica testadas em eqüinos para o controle de morcegos hematófagos <i>Desmodus rotundus</i> .....                                                                | 76 |
| <b>TABELA 2.</b> Morcegos hematófagos <i>Desmodus rotundus</i> intoxicados após a ingestão do sangue de eqüinos tratados com Warfarina Técnica, por via oral, na dose de 4,0 mg/kg de peso vivo ..... | 84 |
| <b>TABELA 3.</b> Achados anatomopatológicos dos morcegos intoxicados após a alimentação de sangue de eqüinos tratados com Warfarina Técnica na dose de 4 mg/kg p.v., por via oral .....               | 87 |

|                                                                                                                                           |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>TABELA 4.</b> Valores médios dos parâmetros estudados em eqüinos, antes e após a administração da Warfarina Técnica por via oral ..... | 89 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

|                                                                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>TABELA 5.</b> Avaliação da hematúria ocorrida em eqüinos tratados com Warfarina Técnica por via oral ..... | 98 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

|                                                                                                                                             |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>TABELA 6.</b> Valores médios dos parâmetros sangüíneos de quatro eqüinos antes e após a readministração da Warfarina, por via oral ..... | 100 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

|                                                                                                                            |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>TABELA 7.</b> Avaliação da hematúria ocorrida em eqüinos após a readministração da Warfarina Técnica por via oral ..... | 102 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

## RESUMO

Este trabalho foi desenvolvido com o objetivo de verificar a eficiência da Warfaina Técnica no controle de morcegos hematófagos quando administrada por via oral em eqüinos, bem como a inocuidade da droga para a espécie tratada.

O experimento foi realizado em duas etapas, sendo que a primeira foi precedida por dois ensaios, quando se administrou a Warfarina Técnica nas doses de 1,0 e de 3,0 mg/kg de peso vivo em dois eqüinos, os quais foram colocados com seis morcegos cada um. Determinou-se, dessa forma, a dose a ser testada, equivalente a 4,0 mg/kg de peso vivo, que foi administrada por via oral em dois eqüinos colocados em baias-morcegários individuais, contendo oito *Desmodus rotundus* cada uma. Verificou-se o dia do óbito dos morcegos, sendo observadas as alterações *post mortem* e realizado o exame para diagnóstico da Raiva.

Na segunda etapa do experimento, foram obtidos os valores de referência de vários parâmetros fisiológicos de quatro eqüinos. Então, a Warfarina Técnica foi administrada sendo verificados os mesmos parâmetros que incluíram: as frequências

cardíaca e respiratória; a temperatura corporal; o tempo de protrombina; o tempo de tromboplastina parcial ativada; o volume globular; a proteína plasmática total e o fibrinogênio. Avaliaram-se também a gamaglutamil-transferase, a creatinina e a uréia, e ainda alguns aspectos urinários. Os dados referentes à uréia e à urina foram analisados novamente quando a droga foi readministrada, após 30 dias.

Os resultados revelaram a morte de 11 morcegos, o que ocorreu entre sete e 13 dias. Os principais achados anatomopatológicos foram hemorragias na cavidade abdominal e nas articulações. O diagnóstico da Raiva acusou resultados negativos para todos os morcegos.

Foram observados aumentos significativos nas frequências cardíaca e respiratória dos eqüinos, provavelmente ocasionados pelo estresse, sendo que os valores médios foram de 12 e 15 movimentos respiratórios por minuto, de 31 e 36 batimentos cardíacos por minuto, antes e após a administração da droga, respectivamente.

Dentre os exames laboratoriais, o tempo de tromboplastina parcial ativada apresentou aumento significativo na comparação dos períodos anterior e posterior ao tratamento. A média do tempo de tromboplastina parcial ativada dos eqüinos foi de 68 segundos antes e de 89 segundos após o tratamento com o anticoagulante. O tempo de protrombina apresentou um aumento máximo no segundo dia após a administração do anticoagulante. A concentração de uréia apresentou aumento significativo em seus valores médios após a administração da Warfarina Técnica, quando esta foi administrada pela primeira vez, provavelmente por falhas técnicas.

Repetindo-se os testes, não houve variação significativa. Um dos principais achados laboratoriais foi a hematúria, observada em todos os eqüinos em graus variados nas duas vezes em que a droga foi administrada.

Considerando-se a metodologia utilizada e a avaliação dos resultados obtidos, conclui-se que esta apresentou uma eficiência de 68,75% na eliminação dos morcegos hematófagos. A dose de 4,0 mg/kg de peso vivo causa efeitos colaterais nos eqüinos tratados. Estudos complementares devem ser realizados não apenas no sentido de aumentar a eficiência do método em questão, mas também no sentido de anular os efeitos indesejáveis nos eqüinos.

## SUMMARY

The aim of this work was to verify the efficacy of Technical Warfarin in relation to the vampire bat's control, when orally administered to horses, and the probable harm caused to the treated animals.

The tests were applied in two phases. The first one was preceded by two assays through the administration of 1,0 and 3,0 mg/kg of body weight of the drug in two horses which were maintained with six bats each one. By this way, it was determined the dose to be tested of 4,0 mg/kg of body weight in two animals that were maintained in an individual artificial's house bat with eight *Desmodus romndus* each one. It was verified the death of the bats and their *post mortem* finding, likewise the rabies diagnostic.

In the second phase of the experiment, it was obtained the reference values of various physiological parameters of the four horses. The Technical Warfarm was administered and the same parameters were analyzed. The evaluated parameters were: respiratory and cardiac frequencies; corporal temperature; prothrombin time; activated

partial thromboplastin time;, globular volume; total concentration of plasmatic protein, fibrinogen, gamaglutamyl transferase, creatinine, urea and some urinary aspects, also. The results of urea and urine were analyzed again after the readministration of the drug, thirty days later.

The results revealed the death of eleven vampire bats that occurred between seven and 13 days. The more important pathological alterations were the hemorrhages in the abdommal cavity and in the joints. The rabies diagnostic were negatives for all of the bats examined. Ir was observed a significant increase in the cardiac and respiratory frequencies of the horses, caused probably by the animais stress. Their mean values obtained varied from 12 to 15 respiratory movements per minute and from 31 to 36 beats per minute, before and after the drug administration, respectively. Among ali the laboratory tests the activated partial thromboplastin time values were significantly increased when comparing the previous to the later periods of the treatment. The mean activated partial thromboplastin time values of the horses was 68 seconds before the treatment with the anticoagulant drug and 89 seconds after it. The prothrombin time presented a maximum increase in the second day after the drug administration. The urea concentration increased after the first Warfarin administration and that was probably occurred by technical failures. When this test was repeated there was no significant alterations. The bloody urine were the most important laboratory finding, what was observed in the four horses in a varied degree, in the both applications of the drug

Based on the utilized methodology and of the results tests, it was possible to conclude that its efficacy in the elimination of vampire bats was 68,75%. The 4,0 mg/kg of body weight dose was not harmless to horses. Complementary studies should be carried out in order to obtain not only more efficiency of this method but the decrease of the undesirable effects upon the horses.

## 1. INTRODUÇÃO

Os morcegos hematófagos pertencem à Classe *Mammalia*, Ordem *Chiroptera*, Sub-Ordem *Microchiroptera*, Família *Phyllostomidae* e Sub-Família *Desmodontinae*. De acordo com TADDEI (1983), existem três gêneros com uma espécie cada, a saber: *Desmodus rotundus* (Geoffroy, 1810); *Diphylla ecaudata* (Spix, 1823) e *Diaemus youngi* (Jentink, 1893).

Os morcegos hematófagos podem ser classificados como parasitas, considerando-se definições discutidas por CROFTON (1971), que podem ser resumidas em três categorias principais: (1) o parasita causa danos ao hospedeiro e, em última instância, sua morte; (2) o parasita vive às custas do hospedeiro, mas não o mata e (3) há um equilíbrio entre o hospedeiro e o parasita, baseado na adaptação evolucionária, a qual, sob condições ideais, assegura a continuidade do relacionamento.

Segundo BERENGUER (1977) e PRICE (1980), este citado por HOLMES & PRICE (1986), o parasitismo corresponde a um tipo de associação interespecífica entre

dois seres vivos, na qual o benefício é unilateral e o parasita apresenta algum grau de modificação adaptativa, podendo potencialmente causar danos ao hospedeiro. Os morcegos hematófagos alimentam-se do sangue de aves e mamíferos, hábito observado pela primeira vez por Charles Darwin em 1890, citado por TURNER (1975), causando-lhes danos, inclusive pela transmissão de doenças. Além disso, possuem várias modificações estruturais que propiciam melhor desempenho em suas atividades parasitárias, dentre as quais as mais notáveis são a redução em número e tamanho dos dentes molares e o grande desenvolvimento dos incisivos superiores internos que têm forma triangular, ápice pontiagudo e margens cortantes, estendidas póstero-lateralmente, conforme TADDEI (1983). Com base nessas adaptações ao hematofagismo, nos danos diretos causados aos hospedeiros e na transmissão de agentes patogênicos, SILVA *et al.* (1997a) realizaram um paralelismo entre os morcegos hematófagos e alguns artrópodes parasitas, como mosquitos, moscas hematófagas e carrapatos, propondo a inclusão desses mamíferos nos compêndios e disciplinas de Parasitologia Veterinária e Doenças Parasitárias.

De acordo com TADDEI (1983), as espécies hematófagas são exclusivas da região neotropical e ocorrem, de modo geral, desde o México até a Argentina.

Os morcegos da espécie *Desmodus rotundus* são os mais abundantes e de maior importância dentre os hematófagos, conforme SCHMIDT (1978), alimentando-se preferencialmente do sangue de mamíferos, ao contrário das duas outras espécies cuja

preferência é o sangue de aves. O morcego *D. rotundos*, denominado vampiro comum, pode alimentar-se exclusivamente do sangue bovino (TURNER, 1975). Contudo, existem relatos sobre seu ataque a aves, conforme GOODWIN & GREENHALL (1961), VILLA-RAMIREZ (1966), GARDNER (1977), SAZIMA (1978) e UIEDA (1982). No Estado de São Paulo, tais morcegos com maior frequência parasitam animais de interesse econômico como bovinos, eqüinos, suínos e caprinos (SAZIMA, 1978; GONÇALVES, 1981). Segundo DALQUEST (1955), o *D. rotundus* prefere o gado bovino em algumas regiões enquanto que em outras parasita mais freqüentemente os eqüídeos ou ainda as aves, sendo menor o parasitismo de caprinos e suínos. WILKINSON (1990) afirma a preferência da espécie por sangue de eqüinos. Tais variações ocorrem provavelmeme devido à diferente distribuição das espécies domésticas nas várias regiões geográficas, uma vez que os vampiros comuns preferem o sangue de bovinos e eqüinos mas, na falta destes, parasitam outros mamíferos, as aves e até, ocasionalmente, o homem, conforme citam VILLA-RAMIREZ (1966), CONSTANTINE (1970) e UIEDA *et al.* (1992a,c).

Estudos revelaram que a população de morcegos hematófagos em áreas utilizadas para pastagem é quase duas vezes superior à população em ecossistemas naturais. O *D. rotundus* parece ter preferência quantitativa no que se refere aos hospedeiros, ou seja, parasita seletivamente as espécies mais comuns e evita as mais escassas (DELPIETRO *et al.*, 1992).

O período parasitário dos *D. rotundus* varia de 20 minutos a uma hora, de acordo com GREENHALL *et al.* (1969), YOUNG (1971) e FLORES-CRESPO *et al.* (1974b). Segundo TURNER (1975), os animais de temperamento linfático são considerados mais susceptíveis ao parasitismo por oferecerem menor resistência, bem como os mais jovens, provavelmente pela menor espessura do couro e pelo fato destes serem mais calmos quando comparados aos adultos. Existem também citações quanto à maior susceptibilidade de animais de cor escura, conforme FLORES-CRESPO & SAID FERNÁNDEZ (1978).

O hematofagismo provocando quadros de anemia (MITCHELL & BURNS, 1973) e a presença dos morcegos causando o estresse dos animais (SILVA *et al.*, 1995b) levam, indiretamente, a perdas econômicas por menor ganho de peso e/ou produção de leite. Essas perdas econômicas referem-se também à danificação do couro dos animais em consequência tanto da ação mecânica dos morcegos por ocasião do parasitismo quanto da ocorrência de miíases, pois os ferimentos tomam-se um local propício ao seu desenvolvimento, conforme PICCININI *et al.* (1994a).

Porém, além da espoliação sangüínea, os morcegos hematófagos podem ser vetores biológicos e mecânicos de diversas doenças de origem bacteriana, vital ou micótica, segundo CONSTANTINE (1988). Dentre essas doenças, a Raiva é a mais importante e tais parasitas são os principais transmissores dos vírus aos herbívoros.

Segundo FEITAL (1995), durante o período de 1980 a 1994 aproximadamente 2972 bovinos morreram infectados pelo vírus rábico no Estado do Rio de Janeiro, embora os casos notificados tenham sido 591. O número de casos em eqüinos também tem aumentado ao longo dos anos, conforme um estudo realizado por GITTI (1995) referente aos casos positivos de Raiva entre os anos de 1980 e 1994 no Estado do Rio de Janeiro e municípios dos estados limítrofes. Segundo o autor, na década de 80 ocorreram 30 casos de Raiva em eqüinos, o que equivale à média de três casos por ano, enquanto que nos cinco primeiros anos da década de 90 já foram notificados 71 casos, o que corresponde à média de 14 casos por ano, número quase cinco vezes superior ao da década anterior. Tais números demonstram a necessidade do controle da Raiva com mais rigor, devendo-se direcionar todos os esforços não só no que se refere à ação profilática utilizando-se a vacinação anti-rábica, como também às metodologias de controle dos transmissores, no caso, os morcegos hematófagos.

Hoje, apenas duas metodologias de controle de morcegos hematófagos vêm sendo utilizadas em nosso País: uma delas é a aplicação da Warfarina Técnica sob a forma de pasta no dorso dos morcegos e a outra é a mesma aplicação, porém, nas fendas provocadas pelos morcegos em animais de criação. Dessas, apenas a segunda metodologia citada pode ser executada pelos próprios criadores, pois a primeira exige pessoal treinado para a captura dos transmissores em seus refúgios. O objetivo dos estudos visando o controle de morcegos hematófagos é oferecer alternativas

aos criadores, proporcionando maior praticidade para a execução dos métodos. Várias metodologias vêm sendo propostas nesse sentido, como por exemplo, no caso de eqüinos em particular, a aplicação da Warfarina Técnica por aspersão ou em forma de pasta sobre a região dorsal, de acordo com POZZETTI (1993) e SILVA (1996), respectivamente. Segundo as autoras, os métodos são eficientes e práticos no que diz respeito à aplicação nos animais. No entanto, são feitas algumas restrições quanto ao risco de contato humano com a droga através de olhos, nariz, boca e mãos por ocasião da aplicação. Pelo mesmo motivo, existe a dificuldade de tratamento de eqüinos criados para montaria, pois os animais não podem ser utilizados durante um determinado período. Esses fatores limitam a aplicação do método. Foi com base nessas limitações que se propôs a administração da Warfarina Técnica por via oral em eqüinos, forma essa que já vem sendo utilizada terapeuticamente em casos de Doenças Navicular.

Além disso, PICCININI *et al.* (1996a, b), AMORIM *et al.* (1996) e SILVA *et al.* (1996c) citam que, em nível de campo, num total de 11,86% no Rio de Janeiro e 15,30% no Piauí, foram encontrados ferimentos causados por *D. rotundus* nas regiões inferiores do corpo de eqüinos, embora o parasitismo nessa espécie geralmente ocorra com maior freqüência nas regiões ântero-superiores do corpo, tanto em nível de campo quanto sob condições de cativeiro. Assim, as metodologias referentes à aplicação de droga anticoagulante no dorso de eqüinos não atingem a todos os morcegos, podendo a via sistêmica ser mais eficiente.

Os objetivos desse trabalho foram verificar a eficiência da Warfarina Técnica no controle de morcegos hematófagos quando administrada por via oral em equinos, bem como a inocuidade da droga para a espécie tratada.

## **2. REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1. Importância dos morcegos hematófagos**

A importância dos morcegos hematófagos deve-se à sua ação parasitária e à transmissão de doenças de maior ou menor gravidade, responsáveis por prejuízos de ordem social e/ou econômica.

#### **2.1.1. Transmissão de doenças**

##### **2.1.1.1. A Raiva**

Em 1908, ocorreu a morte de aproximadamente 5.000 animais no Município de Biguassú, Santa Catarina, sendo tal fato relatado por CARINI (1911) e também por PARREIRAS-HORTA (1911). Segundo os autores, tratava-se de uma epizootia de Raiva com o provável envolvimento de morcegos.

HAUPT & REHAAG (1921), Médicos alemães em visita ao Brasil a serviço do Governo de Santa Catarina, estudaram a epizootia que, de 1914 a 1918, havia se difundido naquele Estado. Os autores confirmaram a hipótese inicial de Carini, isolando, pela primeira vez no mundo, o vírus rábico de um morcego (por eles classificado como *Phyllostomus superciliatum*), cuja emulsão bulbar foi inoculada em coelho e cobaio.

Pelo fato do morcego pesquisado não ser hematófago, a discussão quanto à forma de transmissão da Raiva foi ganhando adeptos. HURST & PAWAN (1931) sugeriram o envolvimento de morcegos hematófagos na transmissão da Raiva a bovinos em 1925 e a seres humanos, como também sugeriu TORRES (1933).

QUEIROZ LIMA (1934) realizou várias pesquisas sobre a transmissão da Raiva pelo *Desmodus rotundus* durante o período de Chefia da Comissão de Profilaxia da Raiva no Estado de Mato Grosso. Álvaro Sales, seu substituto, deu continuidade aos seus trabalhos chegando a resultados positivos, os quais foram publicados no "Jornal do Comércio" em 10 de setembro de 1933, de acordo com FEITAL (1995), sendo resumidas as seguintes conclusões:

1. morcegos hematófagos não se infectam sugando sangue de herbívoros raivosos;
2. um morcego hematófago inoculado com vírus da Raiva Bovina pode infectar outro morcego;

3. morcegos *D. rotundus* inoculados com vírus da Raiva Bovina, mesmo sem apresentar sintomas da doença, transmitiram-na a bovinos sadios durante um período de um a quatro meses após a inoculação experimental.

Em 1935, TORRES & QUEIROZ LIMA estudando a Raiva em *D. rotundus* verificaram num experimento que, dentre nove morcegos inoculados com o vírus rábico, cinco morreram e quatro continuaram sadios, tornando-se portadores do vírus. Em outro experimento, dentre quatro morcegos infectados através de mordeduras, dois morreram enquanto os outros dois sobreviveram, transmitindo a doença.

MALAGA ALBA (1954) apresenta o morcego hematófago na condição de portador da Raiva, alertando para a sua importância na transmissão da doença.

Em 1962, CONSTANTINE demonstrou que a infecção pode ser transmitida para animais carnívoros através do ar contaminado de cavernas onde existam morcegos doentes.

Segundo CONSTANTINE (1967), os morcegos hematófagos infectam-se com o vírus rábico através de mordeduras, por ocasião de brigas na época do acasalamento, e os não hematófagos, através da inalação de partículas virais em suspensão eliminadas por morcegos hematófagos infectados, quando habitam abrigos comuns.

A infecção de morcegos não hematófagos pelo vírus da Raiva foi relatada também por BAUER & CRUSIU (1965), RODRIGUES *et al.* (1975) e ACHA (1968), o qual cita também os omnívoros, insetívoros, frugívoros e ictiófagos, além dos hematófagos.

Segundo UIEDA *et al.* (1992b), dentre 24 espécies de morcegos nas quais foi diagnosticada a Raiva, 22 eram não hematófagas e dentre as hematófagas encontraram-se o *D. rotundus* e *D. ecaudata*. VILLA-RAMIREZ (1966) e SILVA & SOUZA (1968a) isolaram o vírus rábico em *D. youngi* e SILVA & SOUZA (1968b) relataram a presença de vírus rábico em fetos de morcegos hematófagos *D. rotundus*. No Estado de São Paulo, NILSSON & NAGATA (1975) isolaram o vírus do cérebro e coração, das glândulas salivares, da gordura interescapular, dos pulmões e testículos de morcegos da espécie *D. rotundus*.

Segundo SILVA (1976), alguns morcegos hematófagos desenvolvem uma infecção leve ou latente com recuperação, tornando-se portadores sãos. Outros são muito resistentes à infecção e podem não apresentar sintomas clínicos, porém são capazes de transmitir a doença.

Em 1980, MORENO & BAER inocularam vírus rábico, isolados de outros morcegos hematófagos, em 42 *D. rotundus* por via intramuscular ou subcutânea, simulando mordeduras. As baixas doses não produziram a doença, no entanto, as altas doses chegaram a matar 16 morcegos. O período de incubação variou, normalmente, de duas a quatro semanas, tendo chegado a 57 dias. Os vírus foram detectados na saliva de 80% dos morcegos infectados.

CONSTANTINE (1988) realizou um estudo detalhado sobre as doenças transmitidas pelos morcegos hematófagos. No que diz respeito especificamente à Raiva, o autor afirma que os pesquisadores vêm relatando os mais variados períodos de incubação

da doença, que podem atingir até 209 dias. Afirma, ainda, que a transmissão da doença ocorre num ciclo fechado, ou seja, entre os próprios morcegos, sendo as demais espécies envolvidas apenas tangencialmente.

Mais recentemente, PICCININI *et al.* (1994b) isolaram o vírus rábico em uma colônia de morcegos hematófagos *D. rotundus* no Município de Rio Preto, Minas Gerais, quando os mesmos foram capturados para fins científicos. Alertam para o fato de que os morcegos permaneceram sadios por 25 dias em cativeiro e resultaram positivos para Raiva (alguns dos exemplares) no cérebro, na gordura interescapular e nas glândulas salivares, indicando a eliminação de vírus rábico pela saliva. Os eqüinos por eles parasitados durante a execução de um experimento visando o controle de morcegos hematófagos só não contraíram a Raiva porque estavam vacinados.

#### **2.1.1.2. Outras doenças**

Dentre as enfermidades de origem viral, pode-se citar também a Encefalomielite Eqüina Venezuelana (EEV) e a Febre Amarela, conforme, CONSTANTINE (1988). Segundo o autor, os morcegos não são tão importantes quanto os mosquitos na transmissão da EEV durante situações epizooticas. Contudo, possuem papel marcante como disseminadores da doença de uma área para outra.

SEYMOUR *et al.* (1978) inocularam vírus da EEV em 80 morcegos, dos quais 92% desenvolveu viremias por até cinco dias após a inoculação e 56% apresentou o vírus

nos fluidos orofaríngeos, também nos cinco dias posteriores. Em seguida, desenvolveram anticorpos, ficando livres dos vírus e resistentes à reinfecção. Além disso, nenhum morcego que sofreu a inoculação apresentou sintomas da doença.

Morcegos *D. rotundus* naturalmente infectados foram encontrados durante epidemias de EEV no México, de acordo com CORREA-GIRON *et al.* (1972) e no Equador, segundo McLEAN (1985) citado por CONSTANTINE (1988).

Conforme CONSTANTINE (1988), os morcegos infectam-se com o vírus da EEV através principalmente da ingestão de sangue de eqüinos infectados ou através da picada de mosquitos. Porém, são capazes de transmitir os vírus a outros animais apenas por um breve período de tempo após terem sido infectados. Segundo o autor, é pouco estudado o papel do morcego hematófago como transmissor mecânico potencial do vírus da EEV, principalmente durante epidemias.

O mesmo autor, em 1967, discute a remota possibilidade de ocorrer, através de aerossóis, a transmissão, ao homem e a outros animais, do vírus da EEV pela sua maior incidência em abrigos de grandes populações de morcegos infectados.

O vírus da Febre Amarela foi isolado do cérebro de morcegos frugívoros, bem como têm sido relatadas a presença de anticorpos específicos e infecções experimentais em morcegos frugívoros e insetívoros, tanto na África quanto na América, conforme CONSTANTINE (1970).

KUMM (1932), citado por CONSTANTINE (1988), não conseguiu infectar morcegos hematófagos com o vírus da Febre Amarela através da picada de

mosquitos infectados. Por outro lado, morcegos hematófagos, que haviam se alimentado do sangue de macacos infectados, transmitiram o vírus mecanicamente a macacos susceptíveis.

Segundo CONSTANTINE (1988), o vírus da Febre Amarela não foi isolado das glândulas salivares de morcegos.

Doença de origem bacteriana, a Leptospirose também tem sido estudada em morcegos e, já em 1939, COLLIER & MOCHTAR bem como GISPEN, citados por SANTA ROSA *et al.* (1969), isolaram os sorotipos *shuffneri* e *cynopteri* na Indonésia. Os mesmos autores citam também os relatos de BORG-PETERSON & FENNESTAD (1964) referentes à existência de morcegos que eliminam leptospiros pela urina num período que varia de sete a 11 semanas e à presença de leptospiros em rins e urina de morcegos, sem que, no entanto, houvessem conseguido o isolamento da bactéria.

Especificamente em morcegos *D. rotundus*, SANTA ROSA *et al.* (1969) verificaram a presença de organismos semelhantes a leptospiros em cortes histológicos de seis rins, nos túbulos renais. Ao examinar o soro dos morcegos, foram obtidos cinco resultados positivos, sendo quatro para o sorotipo *canicola* e um para o sorotipo *pyogenis*. Segundo os autores, uma vez atuando como reservatório, os morcegos hematófagos podem eliminar leptospiros pela urina, contaminando o meio ambiente e, durante o parasitismo, aqueles com leptospiúria podem contaminar com a urina a ferida por eles provocada nos animais de criação. Os autores afirmam que não há dúvidas quanto à presença de

leptospiras em *D. rotundus*, embora pelas técnicas empregadas em seus trabalhos não tivessem conseguido o isolamento.

De acordo com CONSTANTINE (1970) e EVERARD *et al.* (1983), vários sorotipos de leptospiras têm sido detectados em morcegos na Europa, Ásia e América. No entanto, conforme discute CONSTANTINE (1988), o significado destas infecções é desconhecido, ou seja, não se sabe se os morcegos são vítimas acidentais em consequência do consumo de água contaminada ou presa infectada ou se realmente constituem um reservatório e uma fonte de infecção para o homem e os animais. O fato é que não há relatos quanto ao isolamento e a transmissão da bactéria em questão.

RICCIARDI *et al.* (1976) encontraram cinco morcegos hematófagos soropositivos para *Brucella* dentre um total de 53, capturados em áreas do Brasil onde a incidência de Brucelose no gado era alta.

Segundo FORNES (1974), os morcegos podem ser capazes de transmitir esses organismos através da mordedura em hospedeiros subseqüentes ou ainda de contaminar a água em reservatórios ou poços onde comumente se abrigam.

Tais conclusões são prematuras, de acordo com CONSTANTINE (1988), sendo necessário o isolamento da bactéria. O autor cita questionamentos de alguns pesquisadores quanto à credibilidade dos testes sorológicos para Brucelose quando aplicados em animais selvagens.

Ainda em relação à transmissão de bactérias, CONSTANTINE (1988) discute a possibilidade de morcegos hematófagos transmitirem a Salmonelose. O autor baseia-e

em relatos de MORENO *et al.* (1975) que realizaram um estudo bacteriológico das fezes de 100 morcegos *D. rotundus* no Brasil quando, dentre outras bactérias, foi isolada a *salmonella typhimurium* em 9% dos morcegos. Acredita-se que os excretas dos morcegos hematófagos possam contaminar os ferimentos por eles provocados nos animais como bovinos, eqüinos e suínos que, através da lambedura das feridas, poderiam ingerir a bactéria, infectando-se. No entanto, segundo CONSTANTINE (1988), a quantidade de bactérias adquirida provavelmente seria insuficiente para provocar quadros da doença. Por outro lado, o autor considera a contaminação da água, sobretudo no que se refere aos morcegos que se abrigam em poços, a principal via de transmissão da doença.

As doenças fúngicas também são citadas como transmitidas por morcegos e, dentre elas, a mais importante é a Histoplasmose. No Panamá, DIERCKS *et al.* (1965) isolaram o *Histoplasma capsulatum* a partir da suspensão do fígado e do baço de *D. rotundus*. Em 1968, na Colômbia, TESH *et al.* isolaram o fungo do baço de um *D. rotundus*, embora tivessem pesquisado também o fígado e os pulmões do mesmo exemplar.

No Panamá, o *H. capsulatum* foi isolado em um dentre 31 morcegos hematófagos, de acordo com SHACKLETTE & HASENCLEVER (1969).

Segundo MENDEZ (1972), o agente etiológico da Histoplasmose foi encontrado no baço e fígado de várias espécies de quirópteros, tanto hematófagos quanto não hematófagos.

HOFF & BIGLER (1981) citam que alguns morcegos interferem na disseminação do *H. capsulatum* na medida em que este utiliza suas fezes como fonte de nutrientes.

Conforme CRUZ (1985), o *H. capsulatum* tem o solo como seu *habitat* natural, particularmente nos locais onde existem fezes de aves, tendo sido também encontrado em fezes de morcegos. O autor cita que os nichos ocupados por esses mamíferos têm sido responsáveis por numerosas infecções pulmonares no homem e alerta para o risco que as pessoas correm quando entram nas grutas à sua caça, expondo-se assim aos aerossóis contaminados pelo fungo, já que a via aerógena constitui a principal porta de entrada dos esporos.

Segundo SCOTT (1963), os morcegos podem transmitir dermatomicoses tendo como agentes etiológicos o *Trichophyton mentagrophytes* e o *Microsporum gypseum*.

CONSTANTINE (1988) acredita serem insuficientes as evidências quanto ao fato de morcegos hematófagos exercerem papel importante na propagação do *M. gypseum*. Cita a provável transmissão de outros fungos pelos morcegos, como a *Candida* sp. e *Scopulariopsis* sp., tendo sido o primeiro deles isolado de morcegos hematófagos assintomáticos e também de outras espécies, no Brasil, por MOK *et al.* (1982). Sendo ambos os agentes etiológicos habitantes naturais do canal alimentar, a transmissão ocorreria, provavelmente, através das mordeduras e, no caso do *Scopulariopsis* sp., também através de fezes contaminadas, já que foi isolado em fezes de

morcegos hematófagos em cavernas e minas, no México, e também de espécies não hematófagas, na Colômbia.

No que se refere à transmissão de doenças causadas por protozoários, BARRETO (1964) cita que o primeiro achado de tripanossomos em morcegos americanos ocorreu em Cuba, em 1910, em um morcego da espécie *Carollia perspicillata*. Desde então, numerosas espécies e sub-espécies têm sido encontradas parasitadas por tripanossomos com caracteres morfológicos idênticos ou semelhantes ao *Trypanosoma cruzi*, o agente etiológico da Doença de Chagas. Segundo o autor, esses organismos multiplicam-se nos tecidos sob a forma de leishmanias e evoluem no tubo digestivo dos transmissores.

FUNAYAMA & BARRETO (1973) citam que em trabalhos anteriores chegaram à conclusão de que os morcegos hematófagos *D. rotundus*, juntamente com outras cinco espécies de morcegos não hematófagos, são hospedeiros naturais do *T. cruzi*, no Brasil. Além disso, os autores inocularam uma amostra de *T. cruzi* isolado de um morcego não hematófago em camundongos, tendo ocorrido a infecção.

Segundo ALENCAR *et al.* (1976), os morcegos hematófagos *D. rotundus* são depositários do *T. cruzi* e podem ser disseminadores importantes da Doença de Chagas.

Por outro lado, de acordo com CONSTANTINE (1988), não há conhecimento a respeito da capacidade dos morcegos hematófagos infectados transmitirem o *T. cruzi* ao homem através da mordedura.

De acordo com MENDEZ (1972), está comprovado que os morcegos hematófagos exercem um papel importante na transmissão da tripanossomíase eqüina, afecção endêmica que ocorre em várias regiões do Panamá, Colômbia, Brasil e Venezuela, sendo transmitida por um parasita sangüíneo, o *Trypanosoma hippicum*, descoberto no Panamá em 1908.

Transmitido mecanicamente de um hospedeiro a outro por moscas hematófagas da família Tabanidae e morcegos *D. rotundus*, esse parasita é conhecido hoje como *T. evansi*, segundo CONSTANTINE (1988). O autor cita que os morcegos hematófagos podem também atuar como vetores biológicos do organismo e se infectam ao ingerir sangue de hospedeiros contendo *T. evansi*, os quais penetram através das mucosas oral e gastrointestinal. Quando presentes na cavidade oral, podem transmitir o agente pela mordedura. Morcegos infectados podem morrer ou se recuperar num prazo de alguns dias até dois meses.

URQUHART *et al.* (1990) citam que o *T. evansi* nas Américas Central e do Sul, além de ser transmitido mecanicamente por moscas picadoras, também é transmitido por mordeduras de morcegos nos quais os parasitas multiplicam-se e sobrevivem por um longo período. Segundo os autores, o que ocorre é mais do que uma transmissão mecânica pois o morcego também é um hospedeiro, embora seja acíclico, já que os tripanossomos que se multiplicam em seu sangue não sofrem qualquer transformação morfológica antes da migração para a cavidade bucal.

Os morcegos hematófagos podem ser transmissores potenciais de várias outras doenças ao homem e aos animais, conforme CONSTANTINE (1988), as quais necessitam de estudos mais detalhados. Dentre elas o autor cita: doenças causadas por patógenos microbianos de origem bacteriana, viral e ainda doenças causadas por alguns protozoários. O autor comenta que os poucos relatos quanto à transmissão de determinadas doenças podem ser uma evidência de que os morcegos hematófagos não estejam verdadeiramente envolvidos, de que não são transmissores adequados ou de que seu papel seja insignificante quando comparado a outras formas de transmissão.

Finalmente, GUIMARÃES *et al.* (1983) referem-se à instalação de miíases em ferimentos causados por morcegos hematófagos. PICCININI *et al.* (1994a) concluíram que, em condições naturais, pode ocorrer a postura, a eclosão dos ovos e a instalação de miíases por *Cochliomyia hominivorax* nos ferimentos causados por morcegos. Os autores mostram que os morcegos hematófagos têm um papel importante como fator predisponente para a disseminação de *C. hominivorax* na Natureza.

## **2.1.2. Aspectos sócio-econômicos**

### **2.1.2.1. Sociais**

Os aspectos sociais da importância dos morcegos hematófagos referem-se ao envolvimento humano de forma direta (pelo simples parasitismo ou pela transmissão de

doenças) ou indireta (como reflexo dos aspectos econômicos). Este item refere-se ao envolvimento humano de forma direta.

Segundo TADDEI (1983), o homem tem se constituído numa fonte potencial de alimento para os morcegos hematófagos desde a época da colonização das Américas. As informações sobre a diversificação de estratégias alimentares e sobre os animais parasitados pelos morcegos hematófagos indicam um comportamento oportunista para o *D. rotundus*.

PAWAN (1936) cita que 89 pessoas morreram acometidas pela Raiva em Trinidad, no início de 1930. WATERMAN (1959) e NEHAUL & DYRTING (1965) relatam que 56% desses casos de Raiva Humana ocorreram em crianças com idades iguais ou inferiores a 15 anos e que sete de oito casos ocorridos na Guiana envolveram crianças com até 16 anos de idade.

Mais de 100 residentes em Granada, Nicarágua, foram mordidos por morcegos hematófagos em 1974, de acordo com MITCHELL *et al.* citados por McCARTHY (1989).

De acordo com McCARTHY (1989), o homem passou a ser uma fonte alimentar alternativa para morcegos da espécie *D. rotundus* em Belize, em 1975, após o sacrifício de suínos durante uma campanha visando o controle da cólera. Ocorre que essa espécie constituía a principal fonte alimentar dos morcegos. Dezenove indivíduos foram parasitados, sendo dois adultos e dezessete crianças. As mordeduras foram observadas nos seguintes locais: ombros; orelhas; couro cabeludo; testa, nariz, bochechas; pálpebras;

dedos das mãos e extremidades dos dedos dos pés. A maioria das mordeduras (45,5%) ocorreu nos dedos das mãos e extremidades dos pés. Segundo o autor, a preferência pelas crianças deve-se à menor resistência, ao fato de dormirem mais e não serem facilmente acordadas. Os ataques diminuíram, conforme os moradores foram superando as dificuldades financeiras pelas perdas dos animais e restituindo o seu plantel (além das estratégias de controle utilizadas). O autor cita também que não foram relatados casos de doenças após o incidente ocorrido.

THOMAS & HARLAN (1981) relatam que 41% dos ferimentos causados por morcegos hematófagos em seres humanos, no Panamá, foram observados nas extremidades dos dedos dos pés, dedos das mãos, testa e orelhas, tendo o restante ocorrido no queixo, bochechas e base do pescoço.

Durante o ano de 1981, um total de 502 pessoas foram atacadas por morcegos *D. rotundus* no Vale do Ribeira, quando foi necessária a intervenção das autoridades sanitárias para seu controle, conforme GONÇALVES (1981) citado por TADDEI (1983).

De acordo com BATISTA DA COSTA *et al.* (1993), ocorreram 26 casos de mordeduras causadas por morcegos hematófagos em seres humanos, no prazo de um mês, em uma área rural do Município de Campina Verde, Estado de Minas Gerais. Todas as pessoas foram mordidas durante a noite quando estavam adormecidas e a maioria das mordeduras foi nos dedos dos pés. Nenhuma complicação atribuída às mordeduras foi relatada, sendo as pessoas tratadas profilaticamente com soro anti-rábico e vacina, O

controle dos morcegos foi realizado. Nos cinco meses posteriores, nenhum caso de Raiva foi diagnosticado em seres humanos ou animais. Uma possível explicação, segundo os autores, para a ocorrência dos ataques ao homem é que, como consequência de modificações ambientais em seu *habitat*, geralmente induzidas pelo próprio homem, os morcegos são obrigados a procurar novos refúgios, deslocando-se para áreas peridomiciliares onde as pessoas estão mais expostas aos seus ataques. Por outro lado, os autores afirmam que uma explicação alternativa, neste caso específico, refere-se ao uso de um inseticida piretróide no gado (Permethrin) para o controle de *Haematobia irritans*, o qual poderia ter efeito repelente para os morcegos, levando-os a procurar fontes alternativas de alimento.

UIEDA *et al.* (1992a,c) citam casos de ataques de morcegos hematófagos a seres humanos em regiões de garimpo, nos Estados de Mato Grosso e Roraima. Segundo os autores, 291 pessoas foram parasitadas, sendo a maioria do sexo masculino (75,3%) com mordeduras principalmente nos membros inferiores (71,6%).

Conforme SCHNEIDER & BURGOA (1992), os casos de Raiva Humana vêm aumentando em vários países da América Latina, principalmente Peru e Brasil. Os autores citam que de 1980 a 1990 foram notificados 177 casos humanos na América Latina, sendo que os locais mais parasitados foram os pés (62%).

Vários casos de Raiva Humana divulgados pela imprensa escrita foram citados por FEITAL (1995), tendo havido a morte de oito pessoas na Bahia em 1983 e 1991, quatro em Minas Gerais e uma no Piauí em 1986, uma no Paraná em 1987 e sete no Mato

Grosso, quando mais de 2.000 garimpeiros foram mordidos por morcegos hematófagos em 1990. Segundo o autor, o morcego hematófago passou a ser um transmissor da Raiva tão importante na região do garimpo que o Serviço Nacional de Raiva incluiu os garimpeiros como população de risco, que deve ser vacinada preventivamente contra a doença. A situação agrava-se pelo fato de os trabalhadores confundirem os primeiros sintomas da Raiva com intoxicação por mercúrio.

De acordo com TADDEI (1983), modificações nas condições ecológica, decorrentes de intensa atividade humana como, por exemplo, os desmatamentos, as construções diversas que se constituem em abrigos potenciais para os morcegos e a introdução de animais domésticos representando fonte adicional de alimento acessível e constante, são fatores que indireta e gradualmente atuam sobre as populações de morcegos hematófagos, em especial de *D. rotundus*, determinando, dentre outras conseqüências, um aumento no número de indivíduos bem como a alteração de seus hábitos alimentares.

SOUZA *et al.* (1996) realizaram um estudo referente à Raiva em animais silvestres e suas implicações com o homem. Segundo os autores, os morcegos são os mais importantes transmissores da Raiva ao homem depois dos cães, no Brasil e provavelmente em outros países Latino-Americanos. Durante o período de 1970 a 1980, foram registrados 2778 óbitos humanos por Raiva nas Américas, sendo 2755 na América Latina, 22 nos Estados Unidos e um no Canadá. Entre 1975 e 1991, os casos de Raiva Humana transmitidos por animais silvestres foram de 92, apenas no Brasil.

CONSTANTINE (1988) cita a morte de seis pessoas acometidas pela Histoplasmosse, no México, quando foram expostas ao fungo no interior de uma mina.

#### **2.1.2.2. Econômicos**

##### **a. Prejuízos econômicos causados pela transmissão da Raiva**

A morte de 5.000 animais em 1908, durante uma Epizootia no Sul do Brasil, foi relatada por CARINI (1911) e PARREIRAS HORTA (1911). Na mesma região, no período de 1913 a 1918, um total de 10.000 bovinos e 1800 eqüinos morreram acometidos pela doença, conforme citam HAUPT & REHAAG (1921).

ACHA & MALAGA-ALBA (1988) citam que o impacto econômico causado pela Raiva transmitida pelos morcegos hematófagos é significativo na América Tropical, tendo havido a perda estimada de 500.000 cabeças de gado conforme constam em relatos de 1962. Em 1966, alguns países da América foram visitados e foram encontrados resultados similares quanto ao número de casos de Raiva, o que na ocasião representou perdas de 50 milhões de dólares, aproximadamente.

Os mesmos autores citam que a partir de 1972 o número de casos decresceu com o advento de novas metodologias de controle dos transmissores. Porém, segundo estudos realizados em 14 países da América Latina, o Brasil foi o país que apresentou

maior número de casos de Raiva em bovinos e os maiores prejuízos econômicos em 1983 e 1984, seguido pela Colômbia e o México.

FEITAL (1995) realizou um levantamento referente aos casos de Raiva em bovinos no Estado do Rio de Janeiro no período de 1980 a 1992, constatando que um total estimado de 2.972 bovinos morreram acometidos pela doença (considerando-se também os casos não notificados), representando aproximadamente 5,8 milhões de dólares em prejuízos diretos com as perdas referentes à morte dos animais e a conseqüente perda de lucros com a impossibilidade de venda da carne e do leite.

Um estudo realizado por GITTI (1995) demonstrou o aumento do número de casos de Raiva em eqüinos, no Estado do Rio de Janeiro. Conforme o autor, durante o período de 1980 a 1989 ocorreram 30 casos da doença em eqüinos enquanto que, entre 1990 e 1994, o número de casos aumentou para 71 equivalendo a um aumento aproximado de 137% entre os dois períodos. Considerando-se os mesmos períodos, o autor cita 411 e 498 casos notificados de Raiva em bovinos, respectivamente, o que representa um aumento de 21,17% entre os períodos estudados. De acordo com o autor, as maiores perdas pela Raiva em animais de criação ocorrem pela morte de bovinos seguida de eqüinos, sendo que de um total de 1033 casos com confirmação laboratorial no período de 1980 a 1995, 909 ocorreram em bovinos, 101 em eqüinos, nove em caprinos, cinco em muares, quatro em ovinos, dois em asininos e em bubalinos e um em suíno.

## **b. Prejuízos econômicos causados pelo parasitismo de morcegos hematófagos**

Segundo ACHA & MALAGA ALBA (1988), as perdas econômicas causadas pelo parasitismo dos morcegos hematófagos (prejuízos indiretos) referem-se à perda de sangue, mudanças fisiológicas e baixo valor do couro.

MITCHELL & BURNS (1973) afirmam que a perda de sangue que sofrem os animais parasitados pelos morcegos hematófagos não se deve somente à espoliação mas também à hemorragia adicional que normalmente se verifica após a alimentação dos *D. rotundus*.

De acordo com THOMPSON *et al.* (1977), vacas saudáveis em lactação são capazes de tolerar perdas de sangue em consequência do parasitismo de morcegos hematófagos por várias noites sem que ocorram efeitos adversos na produção do leite.

SILVA *et al.* (1995b) avaliaram o parasitismo de morcegos hematófagos em eqüinos, os quais apresentaram aumentos significativos nas frequências respiratória e cardíaca, bem como no número de plaquetas sangüíneas. Os autores concluíram que os morcegos constituem um fator estressante para os eqüinos.

SILVA (1996), com base nesses dados, afirma que, em decorrência do estresse causado nos animais, estes se tornam menos resistentes imunologicamente, o que pode levar à instalação de doenças.

De acordo com FEITAL (1995), os prejuízos indiretos, em relação aos bovinos, ocorridos no Estado do Rio de Janeiro durante o período de 1980 a 1992, foram em torno de 17,3 milhões de dólares. Tais prejuízos referem-se, conforme o autor, à espoliação sangüínea, perda de peso, diminuição da produção de leite e aos próprios ferimentos, levando à instalação de miíases e infecções e causando a depreciação do couro.

SILVA *et al.* (1996b) afirmam que o parasitismo de três morcegos da espécie *D. rotundus*, durante cinco dias consecutivos, não chega a provocar quadros de anemia em eqüinos, embora as médias dos números totais de leucócitos e de eritrócitos tenham sido inferiores quando comparadas aos valores de referência dos animais em experimento.

Essas perdas econômicas, decorrentes do parasitismo de morcegos hematófagos, não têm recebido a devida atenção, especialmente nas áreas onde não há relatos de Raiva mas onde a freqüência de animais mordidos é alta, conforme ACHA & MALAGA ALBA (1988).

## **2.2. Métodos de controle de morcegos hematófagos**

São vários os métodos de controle de morcegos hematófagos utilizados ao longo do tempo, podendo-se dividi-los, de acordo com PICCININI (1982), em mecânico, biológicos e químicos.

### **2.2.1. Métodos mecânicos e biológicos**

De acordo com SANBORN (1931) e SUREAU & ARELLANO (1971), o uso de iluminação próxima ao local onde os animais são mantidos pode reduzir o parasitismo dos morcegos hematófagos.

GREENHALL (1971) afirma ter obtido excelentes resultados com a utilização de velas, de lâmpadas elétricas e de querosene em ranchos no México, para evitar o ataque de morcegos hematófagos. Contudo, o mesmo autor, em 1974, comenta que a iluminação em currais e pocilgas, utilizando-se velas e lâmpadas elétricas simples, surtia pouco ou nenhum efeito sobre o comportamento dos morcegos.

Segundo CHEUICHE (1981), na década de 50 começou o emprego de dinamite para o combate ao morcego. Esse processo foi seguido até 1974. Preparava-se uma espécie de bomba contendo veneno, geralmente carrapaticida fosforado. O material era colocado nos refúgios de morcegos e, ao explodir, causava a morte de 80% deles, seja pelo impacto da explosão seja pelo veneno.

VILLA-RAMIREZ (1969) cita que várias cavernas foram dinamitadas no Rio Grande do Sul para o extermínio de morcegos hematófagos. Além disso, utilizaram-se gases com o mesmo propósito, conforme o autor verificou no Rio de Janeiro.

MITCHELL *et al.* (1973) citam o uso de fogo e fumaça em abrigos de morcegos hematófagos com o intuito de destruí-los e alertam para o fato de que tal método pode também eliminar morcegos não hematófagos, além de destruir o abrigo. Citam

também que na Venezuela esse controle foi realizado através do uso de uma mistura de Toxafeno e Diesel, para aspersão nos refúgios.

FORNES *et al.* (1974) mencionam a utilização de gás cianídrico para a eliminação de morcegos hematófagos na Argentina, sendo o gás aplicado apenas nos abrigos da espécie *D. rotundus*.

NILSSON (1978) também cita a aplicação de gases letais nos abrigos de morcegos hematófagos e comenta que tal método só deve ser usado em áreas onde essas espécies possam trazer riscos à economia.

PICCININI (1982) relata o uso de enxofre a ser queimado na entrada dos abrigos de morcegos seguido da utilização de dinamite, utilizado pela Secretaria Estadual dos Negócios da Argentina, Indústria e Comércio do Rio Grande do Sul, em 1938, bem como a destruição de morcegos por gases tóxicos à base de fósforo, de acordo com os Informes da Argentina e do Brasil apresentados no Primeiro Seminário Internacional sobre Raiva para as Américas, em 1967.

O uso de armas de fogo foi relatado por GREENHALL (1971) como um método prático utilizado em Trinidad.

Em 1969, VILLA-RAMIREZ relatou a instalação de redes de eletrocussão em uma caverna próxima da cidade de São Paulo, pela Secretaria de Agricultura do Estado. Segundo o autor, além dos morcegos hematófagos, várias outras espécies foram também aniquiladas.

PELLERANO (1968) propôs a construção de um aparelho gerador de ultra-sons na frequência emitida pelos morcegos hematófagos e a utilização de redes de eletrocussão. Segundo o autor, os morcegos seriam atraídos pelo som, voando de encontro a uma rede de eletrocussão.

CONSTANTINE (1958 e 1969) utilizou com êxito diversas armadilhas com fios esticados para capturar morcegos e ainda apresentou um modelo portátil para morcegos hematófagos realizando ensaios de campo no México, quando capturou mais de 500 morcegos hematófagos.

Em 1968, GREENHALL & PARADISO apresentaram modificações na armadilha de CONSTANTINE, adaptando-a de acordo com diferentes abrigos e situações.

PICCININI (1971) também modificou e adaptou tal armadilha de acordo com as condições encontradas nas áreas montanhosas do Brasil, utilizando-a no Estado do Ceará, onde capturou diversos morcegos hematófagos.

A utilização de telas de arame ao redor de currais, estábulos e poços de água foi relatada por GREENHALL (1971).

GREENHALL (1971), PICCININI (1972 e 1973), MITCHELL *et al.* (1973) e KOTAIT & GONÇALVES (1982) citam a utilização de redes entomológicas, chamadas puças, para a captura manual de morcegos hematófagos em seus abrigos.

Há citações quanto à utilização de redes de pesca, do tipo arrastão, para a captura de morcegos hematófagos nas entradas de abrigos de morcegos, conforme GREENHALL (1971).

A utilização de redes de náilon, produzidas originalmente no Japão, armadas na entrada dos abrigos de morcegos hematófagos, em tomo de currais, pocilgas e galinheiros, é citada por diversos autores, dentre os quais GREENHALL (1963, 1971 e 1974), GREENHALL & PARADISO (1968), MITCHELL *et al.* (1973) e PICCININI (1979).

TURNER (1975) comenta sobre as desvantagens dos métodos citados referindo-se à falta de seletividade quando se utiliza fogo, fumaça, gases e outras substâncias tóxicas nos abrigos, sendo eliminados também morcegos não hematófagos que ocupam os mesmos locais, principalmente, os insetívoros e polinívoros que são muito importantes na Natureza. No que se refere à utilização de redes e puçás, o autor alerta para a necessidade de pessoal treinado para a identificação das espécies.

De acordo com PICCININI (1982), dentre os métodos mecânicos utilizados para o controle de morcegos, a utilização das redes de náilon é o melhor pois permite a captura específica de morcegos hematófagos, com a liberação dos não hematófagos. Segundo o autor, os morcegos, embora tenham aversão à luminosidade, habituem-se à maioria dos tipos de iluminação artificial utilizados para afugentá-los. Outros métodos, como a utilização de armas de fogo, gases, fogo e fumaça, dinamite e redes de eletrocussão, não são específicos e acabam por destruir populações de morcegos não hematófagos, os quais são importantes para o equilíbrio ecológico.

GREENHALL (1971) sugere métodos biológicos para o controle dos morcegos hematófagos, incluindo-se o aproveitamento de predadores naturais como corujas,

serpentes e outros animais. Sugere também a manipulação do *habitar* dos morcegos hematófagos no sentido de alterar a umidade relativa do ar e a temperatura ambiente. No entanto, ele mesmo menciona que essa atitude afetaria também os não hematófagos. O autor propõe, ainda como estratégia biológica de controle de morcegos, a introdução de agentes patogênicos em suas colônias para controlar os níveis populacionais ou a utilização de quimioesterilizantes visando a redução do índice de natalidade.

Dentre esses métodos biológicos propostos, PICCININI (1982) cita que apenas as enfermidades podem funcionar de um modo eficaz. No entanto, a própria Natureza pode se encarregar de controlar as populações animais por esse meio. Segundo o autor, a intervenção humana pode ser perigosa e outros animais também podem ser afetados.

### **2.2.2. Métodos químicos**

#### **2.2.2.1. Uso tópico em morcegos hematófagos ou em seus refúgios**

##### **a. Clorofacinona**

LINHART *et al.* (1972) testaram a Clorofacinona, substância de ação anticoagulante originalmente desenvolvida na França, misturada com vaselina sob a forma de uma pasta, aplicando-a no dorso de morcegos hematófagos, no México. Inicialmente, os

experimentos foram realizados em um morcegário artificial contendo 20 morcegos hematófagos e apenas um deles foi tratado com a pasta. Segundo os autores, até o prazo máximo de quatorze dias, dezenove morcegos morreram intoxicados, obtendo-se 95% de redução no número de morcegos. Essa metodologia baseia-se no hábito dos morcegos viverem agrupados sendo factível, assim, a intoxicação de outros morcegos pelo contato com o exemplar tratado. Além disso, os morcegos também têm o hábito de lambar a si próprios e uns aos outros, podendo ocorrer a intoxicação por via oral. Os mesmos autores realizaram testes em nível de campo quando dentre aproximadamente 60 morcegos hematófagos capturados de uma caverna, no México, trataram seis com 1,5 ml de vaselina e 50 mg de Clorofacinona, soltando-os em seguida. Quando os pesquisadores retornaram à caverna, encontraram 94 morcegos mortos. Utilizaram a mesma metodologia, capturando morcegos hematófagos ao redor de currais através do uso de redes japonesas, antes e após o tratamento com a pasta, sendo obtida a redução de 97,7 e de 97,1% no número de morcegos capturados em dois ranchos. Segundo os autores, a  $DL_{50}$  da Clorofacinona para *D. rotundus* é de 3,06 mg/kg de peso vivo.

Em 1974a, FLORES-CRESPO *et al.* descreveram uma nova técnica para o controle de morcegos hematófagos que consistia na aplicação de uma camada de um produto à base de Clorofacinona na superfície dos nichos de morcegos hematófagos, com o uso de um pincel. Foram utilizados 50 mg de Clorofacinona para 1,5 ml de vaselina, sendo a quantidade aplicada de acordo com a extensão do refúgio. Os autores comentaram que os morcegos hematófagos são eliminados, porém os

não hematófagos podem ser afetados, da mesma forma que outras espécies animais, pelo fato de os morcegos intoxicados caírem ao solo, devendo-se considerar também a possibilidade de ocorrer contaminação da água.

#### **b. Difenadiona**

LINHART *et al.* (1972) demonstraram a utilização da Difenadiona como alternativa em relação ao uso da Clorofacinona. Segundo os autores, essa substância, quando utilizada no dorso de morcegos hematófagos capturados com redes ao redor dos currais, proporciona a redução de 95 a 100% na incidência de mordeduras recentes nos animais. A concentração recomendada foi de 50 mg de Difenadiona para 1,5 ml de vaselina.

Ainda em 1972, FLORES-CRESPO & SAID FERNANDEZ avaliaram a propriedade da Difenadiona como vampiricida, obtendo uma DL<sub>50</sub> de 0,91 mg/kg de peso vivo. Os autores concluíram que a droga poderia ser utilizada em concentrações menores do que a Clorofacinona cuja DL<sub>50</sub> é de 3,06 mg/kg de peso vivo. Dessa forma, reduziram a quantidade de Difenadiona para 2 mg em 1,0 ml de vaselina, aplicando 6 ml do produto no dorso de cada morcego, ou seja, o equivalente a 6 mg de Difenadiona em cada um deles. Os resultados obtidos indicaram uma eficiência de 100% em nível de laboratório e de 80% em condições de campo.

MITCHELL et al. (1972) testaram a Difenadiona no Brasil, em morcegos que foram capturados ao redor dos currais de três propriedades rurais no Estado de Pernambuco, obtendo 100%, 96,6% e 100% na redução do número de mordeduras em bovinos.

No Paraná, o uso da Difenadiona no combate aos morcegos hematófagos levou a uma média de 67,90% na redução do número de mordeduras recentes, de acordo com DINIZ et al. (1975).

SOARES et al. (1976) fizeram um estudo comparativo referente ao controle de morcegos hematófagos nos Estados de Alagoas e do Paraná, utilizando a Difenadiona. Em Alagoas, os autores obtiveram uma média de 86,56% na redução do número de mordeduras recentes, contra 83,81% no Paraná. E a redução obtida no número de morcegos hematófagos foi de 87,64% em Alagoas, contra 91,87% no Paraná.

A Difenadiona também foi testada por PICCININI et al. (1977) no Município de Bom Conselho, Estado de Pernambuco, em uma fuma contendo aproximadamente 440 morcegos hematófagos. A pasta foi aplicada em 11 dos morcegos. Seis dias depois, os autores constataram uma redução de 84,5% na população. Após 15 dias, a redução atingiu 100% e, em três anos, 98,9%. A avaliação de mordeduras recentes nos animais também foi realizada, constatando-se a redução de 100%, quinze dias após o tratamento dos morcego, e de 80%, três anos depois.

PICCININI & AQUINO (1979) utilizaram a Difenadiona para o controle de morcegos hematófagos da espécie *Diphylla ecaudata* (Spix, 1823) no Estado do Rio de

Janeiro. Os autores obtiveram a redução de 100% no número de mordeduras recentes e de 97,1% na população de morcegos, quatorze dias após o tratamento.

Em 1980, PICCININI *et al.* realizaram estudos com a Difenadiona nos Estados de Pernambuco e da Paraíba, obtendo reduções no número de mordeduras recentes da ordem de 91% entre dez e 20 dias após o tratamento de morcegos hematófagos em seis propriedades rurais. Obtiveram também 98,6% de redução no número de morcegos hematófagos. Em dois engenhos trabalhados, as reduções foram de 91% e de 94,5% para as mordeduras recentes, dezoito meses após o tratamento.

Um estudo realizado em 219 fazendas nos Estados de Pernambuco e Alagoas em 1974 demonstrou a redução de 84,3% no número de animais sugados e de 89,0% no de mordeduras recentes, dois anos após o uso da Difenadiona tópica em morcegos hematófagos capturados em torno de currais, conforme PICCININI *et al.* (1982).

BURNS & BULLARD (1980) estudaram resíduos da Difacinona em cadáveres de morcegos hematófagos intoxicados pela droga, através da cromatografia gasosa. Os autores aplicaram 1,5 ml da droga em suspensão, na concentração de 15 mg/ml, em quatro dentre um total de 20 morcegos aclimatados em um refúgio artificial. Todos os morcegos morreram e os sinais externos de envenenamento foram sangramentos nas aberturas naturais do corpo e hemorragias capilares subcutâneas. A quantidade de Difacinona recuperada foi de 1,053 mg, o que representou 1,17% do total da droga utilizada. Segundo os autores, a baixa quantidade de resíduos indica que existe pouco perigo de intoxicação de outras espécies a partir dos cadáveres de morcegos envenenados.

CHEUICHE (1981) cita um método utilizado no Rio Grande do Sul preconizado pelo Técnico da Organização Pan-Americana de Saúde, Dr. Rexford Lord. O método refere-se à aplicação de dois gramas de Difacinona, substância de ação anticoagulante, no dorso de cada morcego capturado com redes. Segundo o autor, os resultados constatados nas regiões trabalhadas com o método foram excelentes.

### **c. Warfarina**

FLORES-CRESPO *et al.* (1976) apresentaram a Warfarina, 3-(alfa-acetonil-benzil)-4-hidroxycumarina, sob o nome comercial de Vampirinip II em substituição à Difenadiona, para o controle de morcegos hematófagos. Segundo os autores, a Warfarina possui menor custo e baixa toxidez, pelo fato de ser utilizada em menores concentrações. A DL<sub>50</sub> da Warfarina determinada para o morcego *D. rotundus* é de 0,91 mg/kg de peso vivo. Em provas preliminares, os autores utilizaram 10 mg da droga suspensos em um mililitro de vaselina e aplicaram dois mililitros em um morcego, de um total de 20. Cinco dias depois, todos os morcegos haviam morrido, sendo atingida a eficiência de 100% do método sob condições de laboratório. Em condições de campo, após a aplicação da Warfarina em morcegos capturados ao redor de currais, os mesmos autores obtiveram 96,4% de redução no número de mordeduras recentes em bovinos.

A Warfarina foi utilizada também por VALLOTA *et al.* (1978) na luta contra os morcegos hematófagos. Os autores utilizaram-na misturada ao mel, preparando uma pomada a 20%, ou seja, 20 gramas de Warfarina e 80 gramas de mel. Após a captura de morcegos hematófagos em seus refúgios, dois gramas da pomada foram aplicados nas regiões ventral e dorsal de cada morcego, sendo tratado um para cada 15 *D. rotundus* capturados. Segundo os autores, a população total da colônia morre em aproximadamente 15 dias e o método demonstrou ser fácil, prático, eficiente e econômico.

MOREIRA *et al.* (1980) utilizaram a Warfarina para o controle de morcegos hematófagos em Minas Gerais. O produto foi aplicado em 176 *D. rotundus* e em 17 *D. ecaudata*, capturados em grutas. Obtiveram 80% de redução na incidência de mordeduras recentes em animais da região. Em uma das grutas, um total de 350 exemplares foi exterminado, tendo sido tratados apenas 13 morcegos. O produto foi denominado "Baticida" pelos autores.

PICCININI (1980) testou o "Baticida", em condições de campo, e obteve 48,8% de redução no número de mordeduras recentes ao capturar e tratar morcegos hematófagos ao redor de currais.

PICCININI *et al.* (1985) fizeram modificações na fórmula original do Vampirinip II e propuseram a utilização de uma pasta à base de Warfarina a 1% (MH-II) para aplicação no dorso de morcegos hematófagos. Testes em nível de campo revelaram uma redução de 95% dos morcegos hematófagos.

O uso da Warfarina em refúgios de morcegos hematófagos foi relatado por FLORES-CRESPO *et al.* (1976). A concentração utilizada foi a mesma indicada para o tratamento tópico dos morcegos. Os autores obtiveram a redução média de 50% da população de morcegos hematófagos, quinze dias após a aplicação da droga. Em uma das cavernas, onde o produto foi aplicado, a redução foi de 90% após dois meses.

PICCINI (1982) discute as vantagens e desvantagens das variadas metodologias de controle dos morcegos hematófagos. No que diz respeito à aplicação tópica de substâncias químicas em morcegos, o autor considera como fatores limitantes a necessidade de redes de náilon e de outros equipamentos para a captura, bem como de pessoal treinado o que pode aumentar o custo operacional. Quanto à utilização dessas substâncias em refúgios, o autor afirma ser totalmente condenável e impraticável no Brasil, pelo alto custo e pelo risco de também eliminar morcegos não hematófagos, pois os resíduos das drogas permanecem ativos por longo período nas paredes dos refúgios.

DELPIETRO & NADER (1988) citam o uso da Warfarina mediante tratamento tópico dos morcegos hematófagos e de seus refúgios, na Argentina. Segundo os autores, o emprego desse método é efetivo apesar das limitações quanto ao seu uso, dentre as quais o seu alto custo (outras metodologias são pouco utilizadas no país).

#### **2.2.2.2. Uso sistêmico ou tópico em animais de criação**

##### **a. Estricnina e Arsênico**

As substâncias Estricnina e Arsênico foram utilizadas topicamente em mordeduras recentes provocadas por morcegos hematófagos em animais de criação. A metodologia baseia-se no princípio de que os morcegos hematófagos têm o hábito de retornar às feridas por eles provocadas nos animais domésticos, em diversas noites subseqüentes, conforme cita PICCININI (1982).

DE VERTEUIL & URICH (1936), citados por FLORES-CRESPO & SAID FERNÁNDEZ (1977), foram os primeiros a descrever a técnica referente à utilização da Estricnina como agente vampiricida no tratamento tópico de mordeduras que os morcegos hematófagos provocam no gado bovino.

GREENHALL (1963 e 1965) e NILSSON (1972) utilizaram o Sulfato de Estricnina (7,2 g) misturado a um xarope de açúcar (174,0 ml) e água (174,0 ml). O produto foi pincelado em mordeduras recentes em animais de criação e os morcegos foram envenenados em questão de horas quando foram se alimentar. Segundo GREENHALL (1965), o método pode ser utilizado em bovinos, cavalos, mulas, jumentos, carneiro, cabras e aves. Essa técnica foi utilizada com sucesso no México e no Brasil, conforme cita GREENHALL (1974).

ANDA LÓPEZ *et al.* (1975) avaliaram três vampiricidas comerciais de aplicação tópica: a "Pomada Vampirol" (60 mg de Sulfato de Estricnina/ml de mel de abelhas); o "Ungüento anti-vampiro" (45 mg de Arsênico/ml de vaselina) e o "Vampiricida 2" (42,5 mg de Arsênico/ml de vaselina). Todos os três produtos foram de aplicados sobre mordeduras recentes de bovinos, em condições experimentais. Os resultados obtidos, 24 horas pós-tratamento, quanto à eficiência dos produtos, foram de 100% para a "Pomada Vampirol", 90% para o "Ungüento anti-vampiro" e de 80% para o "Vampiricida 2". Os autores alertam a respeito da alta toxicidade dos três princípios ativos para o homem e para o gado.

#### **b. Difenadiona**

THOMPSON *et al.* (1972) estudaram a Difenadiona no controle dos morcegos hematófagos através da aplicação intra-ruminal em dose única em bovinos. Foi preparada uma suspensão na concentração de 50 mg/ml de Carbopol 94, substância de ação aglutinante, neutralizada em água, sendo aplicado 1,0 ml/kg de peso vivo em cada bovino. Em experimentos iniciais com três bezerros, o produto eliminou morcegos que se alimentaram de seu sangue. Além disso, 100% dos morcegos que se alimentaram do sangue coletado 24, 48, 72 e 96 horas após o tratamento dos bovinos foi eliminado. Os mesmos autores realizaram testes em nível de campo, em um rancho no México, quando injetaram o produto em 207 bovinos que possuíam um total de 214 mordeduras recentes.

Em uma revisão realizada duas semanas depois, os autores encontraram apenas 15 mordeduras recentes, obtendo-se 93,0% de redução nesse número.

MITCHELL & BURNS (1973) descrevem a técnica da utilização da Difenadiona em bovinos por via intra-ruminal e fornecem, inclusive, uma tabela de dosagem/peso vivo de bovinos bem como modelos de fichas de campo para avaliações do trabalho. De acordo com BURNS (1973), citado por PICCININI (1982), a técnica descrita proporciona a redução de 90 a 100% dos morcegos hematófagos.

Em 1976, BULLARD & THOMPSON demonstram a segurança do método e do produto à base de Difenadiona para aplicação intra-ruminal. Segundo os autores, os ataques de morcegos hematófagos aos bovinos são reduzidos em mais de 90% com o uso do método.

SEVERO *et al.* (1982b) verificaram a eficiência da Difenadiona produzida há seis anos por um laboratório de Nova Jersey, EUA. Realizaram-se experimentos em nível de laboratório quando dois bovinos foram tratados com uma única dose da droga, por via intra-ruminal. Dentre um total de 20 morcegos que se alimentaram do sangue dos animais tratados, 18 morreram, obtendo-se 90% de eficiência na sua redução. Os autores, em outro experimento, coletaram o sangue de bovinos tratados, em intervalos de 24 horas, fornecendo-o aos morcegos. Os resultados indicaram 100% de mortalidade dos morcegos que se alimentaram do sangue coletado do bovino 24 e 48 horas após o tratamento. O sangue retirado 72 horas depois eliminou 83,3% dos morcegos alimentados e aquele retirado após 96 horas eliminou 33,33% dos morcegos.

A Difenadiona, através do tratamento intra-ruminal em bovinos, foi utilizada em diversas propriedades rurais do Estado de Pernambuco por PICCININI (1982). Os resultados indicaram uma redução de 98,5% no número de animais sugados e de 91,1% no número de mordeduras recentes. O mesmo autor cita que aplicou o produto em centenas de bovinos em trabalhos de campo rotineiros, na Zona da Mata em Minas Gerais, durante o período de 1978 a 1982, sempre obtendo resultados superiores a 90% de eficiência.

### **c. Warfarina**

O uso tópico da Warfarina teve início quando FLORES-CRESPO *et al.* (1976) utilizaram-na no tratamento de mordeduras recentes, em animais de criação, provocadas por morcegos hematófagos, sob condições de cativeiro. Os autores aplicaram um mililitro do produto, na mesma concentração preconizada para o tratamento tópico dos morcegos e de seus refúgios (o Vampirinip II ), em cada mordedura encontrada, repetindo o tratamento por mais duas vezes. A partir do quarto dia, os morcegos começaram a morrer intoxicados pela droga. No sétimo dia, todos já haviam sido eliminados, obtendo-se 100% de redução no número de morcegos hematófagos. Em nível de campo, os autores trataram as feridas dos animais por três dias consecutivos e, 15 dias depois, obtiveram reduções no número de mordeduras frescas de 94,9%, 85,6% e 81,1% em três locais diferentes.

PICCININI (1980) testou o produto em nível de campo, aplicando-o uma única vez em bovinos e eqüinos, obtendo 68,7% de redução no número de mordeduras recentes.

Em 1985, PICCININI *et al.* testaram uma fórmula modificada do Vampirinip II, quando a Warfarina foi utilizada a 2% (MH-I), sob a forma de pasta, em ferimentos recentes causados por morcegos hematófagos em animais domésticos. Segundo os autores, a pasta utilizada em um único tratamento tópico reduziu em 83,50% o número de ferimentos recentes e de 66,70% o número de animais sugados.

DELPIETRO *et al.* (1991) descrevem um novo método para o combate de morcegos hematófagos, baseado no uso da Warfarina Técnica em veículo oleoso aplicado topicamente no gado, ao longo da linha média desde a nuca até a base da cauda (pour-on). O veículo oleoso, denominado V91, foi composto por uma mistura de óleos animais, vegetais e derivados do petróleo. A dose utilizada de Warfarina foi de 2,0 mg/kg de peso vivo. Segundo os autores, o método foi eficiente nas provas de campo em bovinos, eqüinos, caprinos e suínos. Além disso, demonstrou alto grau de segurança pois, ao ser aplicado em animais de diferentes idades e estados nutricionais não se registrou nenhum inconveniente de natureza tóxica, sendo facilmente aplicável e de baixo custo.

POZZETTI (1993) testou um produto à base de Warfarina Técnica a 2% por aspersão em eqüinos, em nível de cativeiro. A autora tratou quatro eqüinos, sendo a droga aplicada na região dorsal na dose de 100 ml/eqüino. Cada animal foi mantido durante a noite com três morcegos *D. rotundus*. O método apresentou 100% de eficiência na redução do número de morcegos hematófagos, sendo que a maioria dos óbitos ocorreu entre o quarto e o sétimo dia após a aplicação do produto, tendo atingido o

tempo máximo de 11 dias. Os morcegos começaram a apresentar os sinais clínicos de intoxicação a partir do segundo dia após a aplicação do vampiricida.

A mesma metodologia proposta por POZZETTI (1993) foi testada por AGUIAR (1995) em condições naturais de campo. O autor tratou com Warfarina Técnica a 2%, por aspersão na região dorsal, um total de 105 animais que apresentavam ferimentos provocados por morcegos hematófagos,. Após um período de dez dias, os animais não apresentavam mordeduras recentes e nem reaproveitamento dos ferimentos antigos. O autor concluiu que o método utilizado apresentou 100% de eficiência na redução do número de mordeduras, sendo ao mesmo tempo prático e funcional.

PICCININI *et al.* (1996c) aplicaram a Warfarina Técnica a 2% por aspersão em muares, sob condições de campo. Trabalharam com 20 muares no total, de ambos os sexos, em diferentes Municípios do Estado do Rio de Janeiro, no período entre 1993 e 1994. Observaram a redução em 100% dos ferimentos ocorridos nos animais, caracterizando a eficiência da metodologia aplicada. Os autores alertam quanto aos cuidados a serem tomados por ocasião da aplicação do produto, sugerindo a proteção de olhos, nariz, boca e mãos.

SILVA (1996) propôs uma nova metodologia para o controle de morcegos hematófagos, através da aplicação tópica manual de uma pasta vampiricida à base de Warfarina Técnica a 2% na região dorsal de eqüinos. A pasta, contendo 0,5 grama de princípio ativo em 25 gramas de vaselina, foi aplicada no dorso de quatro eqüinos, os quais foram colocados, durante a noite, em baias individuais com cinco morcegos *D. rotundus*

cada. Os resultados indicaram uma eficiência de 94,7% no controle dos referidos morcegos. Realizando testes em nível de campo no Estado do Piauí, a autora, numa primeira etapa, tratou 46 equídeos que apresentavam ferimentos provocados por morcegos hematófagos e, numa segunda etapa, tratou mais 39. O método apresentou, no total, a redução de 61,18% no número de animais sugados e de 72,51% no número de ferimentos, após 15 dias.

FLORES-CRESPO & SAID-FERNÁNDEZ (1977) descrevem um novo método para o controle de morcegos hematófagos através da aplicação intramuscular de Warfarina em bovinos. Em provas de laboratório, durante quatro dias consecutivos, os autores obtiveram 100% de mortalidade dos morcegos hematófagos que se alimentaram uma só vez do sangue dos bovinos tratados. A Warfarina foi dissolvida em uma solução salina corada de vermelho. O produto, denominado Vampirinip III, foi produzido no México, através do Instituto Nacional de Investigaciones Pecuárias - INIP. As doses utilizadas foram de dois, quatro e seis miligramas por quilo de peso vivo. Segundo os autores, os morcegos intoxicados apresentaram hemorragias na base das unhas, fossas nasais, orifícios genitais, bem como hematomas no corpo, braços, membrana alar e uropatágio. Internamente, observaram zonas hemorrágicas e hematomas em diversos tecidos e órgãos do corpo e, em todos os casos, o fígado pálido.

Ainda em 1977, FLORES-CRESPO *et al.* verificaram a eficiência do Vampirinip III em condições de campo, em quatro localidades diferentes. Os autores aplicaram o produto na dose de 5,0 mg/kg de peso vivo em bovinos que apresentavam

ferimentos recentes causados por morcegos hematófagos. No período entre 11 e 17 dias após o tratamento dos animais, a avaliação dos resultados revelou diminuições de 87,5; 90,4; 96,4 e 93,2% na incidência de mordeduras, em cada local estudado.

ALENCAR *et al.* (1982) avaliaram a eficiência do Vampirinip III em bovinos e equídeos sugados por morcegos hematófagos em propriedades rurais dos Estados do Piauí e do Rio Grande do Norte. Os autores trataram, no total, 220 bovinos e 11 equídeos, no ano de 1979, obtendo reduções de 82,6; 93,4 e 97,1% no número de mordeduras recentes em bovinos e, de 64,3% nos equídeos, 15 dias após o tratamento.

O Vampirinip III foi testado também por SEVERO *et al.* (1982a), em condições de laboratório. Os autores aplicaram o produto na dose de 1,0 ml/kg de peso vivo, pela manhã, em um bovino e este foi colocado para servir de alimento a quatro morcegos hematófagos em uma única noite. O procedimento foi repetido por mais quatro noites, porém trocando-se os grupos de quatro morcegos hematófagos, sem que o produto fosse aplicado novamente. Os autores demonstraram que a concentração de Warfarina presente no sangue de um bovino, tratado uma única vez, é suficiente para intoxicar morcegos hematófagos durante os cinco primeiros dias pós-tratamento.

FREITAS *et al.* (1982a) avaliaram o método de aplicação do Vampirinip III em bovinos e equídeos de 12 Estados Brasileiros. A Warfarina foi aplicada na dose de 1,0 ml/20 kg de peso vivo em animais que apresentavam ferimentos recentes causados por morcegos hematófagos. Quinze dias após a aplicação, foram realizadas avaliações, obtendo-se uma média de 85,6% na redução do número de bovinos sugados e 91,5% do

número de mordeduras recentes. Para os eqüídeos, os resultados indicaram 57,8% de redução no número de animais sugados e de 56,3% no número de ferimentos recentes.

Ainda em 1982b, FREITAS *et al.* avaliaram os resultados de um programa regional de controle de morcegos hematófagos executado nos Estados do Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul. No Estado do Paraná, 1.298 bovinos, 15 bubalinos, 2.438 eqüinos e 455 muares foram tratados com o Vampirinip III. Os resultados indicaram uma redução de 91,07% no número de mordeduras recentes em bovinos, 86,66% em bubalinos, 85,65% em eqüinos e 81,54% em muares. Em Santa Catarina, foram tratados 598 bovinos e 218 eqüinos, sendo que a média geral de redução no número de mordeduras recentes foi de 86,35%. No Rio Grande do Sul, 540 bovinos e 208 eqüinos foram tratados; a redução no número de mordeduras recentes foi de 78,9% em bovinos e de 74,1% em eqüinos.

O Vampirinip III foi avaliado em duas propriedades rurais do Estado de Minas Gerais por CASCARDO *et al.* (1982). Dentre um total de 752 bovinos, apenas 115 apresentaram mordeduras recentes e foram tratados. Quinze dias depois os animais foram observados, sendo verificada uma redução de 82,19% no número de mordeduras recentes.

VIANNA *et al.* (1982) testaram a eficiência da Warfarina para o controle de morcegos hematófagos utilizando-a por via intramuscular em suínos, nas doses de 2,5 e 5,0 mg/kg de peso vivo. Os autores constataram a morte de 100% dos morcegos quando ambas as doses foram utilizadas.

PICCININI (1982) comenta que o uso da Warfarina em substituição a outras substâncias anticoagulantes traz maiores vantagens, dentre as quais, o menor custo e a facilidade de ser encontrada no comércio de importação. O autor cita que a droga utilizada por via sistêmica tem excelentes possibilidades de ser difundida e adotada pelos criadores brasileiros.

Em 1985, ALENCAR & COSTA utilizaram a Warfanina por via intramuscular em eqüídeos para o controle de morcegos hematófagos, no Estado do Piauí. A dose utilizada foi de 5,0 mg/kg de peso vivo, sendo realizadas duas aplicações em intervalos de 60 dias. Um total de 231 eqüídeos foram tratados, obtendo-se uma redução de 85,56% no número de ferimentos recentes.

ALENCAR *et al.* (1986) avaliaram a eficiência de três produtos para o controle do parasitismo de morcegos hematófagos em bovinos, a saber: Vampirinip III; Warfarina em solução aquosa e Warfarina em solução oleosa. Os resultados revelaram uma eficiência de 100, 80 e 60,7% para cada produto, respectivamente.

De acordo com LORD (1988), tanto o tratamento sistêmico com drogas anticoagulantes quanto o tópico em animais de criação têm, em relação aos demais, a vantagem de serem espécie-específicos. No entanto, o autor cita que o tratamento tópico de morcegos hematófagos é mais eficiente, já que um morcego tratado pode intoxicar outros indivíduos da colônia. Por outro lado, esse método pode causar desequilíbrios ecológicos.

## **2.3. Informações sobre a Warfarina**

### **2.3.1. Aspectos gerais**

Historicamente, o desenvolvimento da dicumarina como uma importante droga anticoagulante começou com estudos de SCHOFIELD (1924) por causa de uma doença nova que surgiu no gado. Segundo o autor, a doença manifestava-se por grandes hemorragias em animais alimentados recentemente com feno preparado com trevo doce, sendo denominada de Doença do Trevo Doce (Sweet Clover Disease). Ficou provado que os sinais clínicos e as lesões deviam-se ao efeito anticoagulante de alguma substância existente na planta. Em 1929 e 1931, RODERICK demonstrou que a substância era solúvel em água e facilmente extraída do trevo doce. Finalmente, CAMPBELL & LINK (1941) isolaram, cristalizaram e identificaram o ingrediente ativo como dicumarina. A Warfarina é uma substância sintética derivada da dicumarina e sua composição química é 3-(alfa acetonil-benzil)-4-hidroxycumarina, tendo sido patenteada pela Wisconsin Alumni Research Foundation, de acordo com NETO (1986). Segundo HATCH (1982), a Warfarina é inodora e insípida e, em consequência disso, foi originalmente desenvolvida como rodenticida, conforme cita BYWATER (1982). HONE & KLEBA (1984) revelaram que a droga tem grande aceitação por ser palatável ou sem gosto.

Estudos realizados por HATCH (1982) referentes à farmacocinética da Warfarina revelaram que ela é transportada no organismo pela albumina plasmática e que,

quando administrada por via oral, é absorvida lenta e quase completamente pelo trato gastrointestinal, sendo que o pico máximo de concentração na corrente sanguínea ocorre entre seis e 12 horas. O autor cita que, de acordo com BUCK *et al.* (1976), o tempo normal de degradação da Warfarina é de dois a quatro dias. WONG & SOLOMONRAJ (1980) verificaram que 90% da Warfarina administrada em coelhos foi eliminada pela urina e somente 6% pela bile. De acordo com OSUNA & EDDS (1982a), a Warfarina é hidroxilada por enzimas hepáticas em compostos inativos, os quais são excretados pela urina, sendo que a droga ativa pode ou não aparecer na urina em pequenas quantidades, podendo, inclusive, atravessar a placenta e também ser excretada pelo leite.

A absorção da Warfarina pela pele também foi verificada em coelhos e cobaios por FRISTEDT & STERNER (1965), citados por GARNER & PAPWORTH (1970).

De acordo com HATCH (1982), os animais envenenados pela Warfarina morrem de hipóxia tecidual resultante de hemorragias internas que têm início de dois a cinco dias. As hemorragias iniciam-se com movimentos normais dos músculos (esqueléticos, cardíacos e lisos) e dos órgãos da locomoção, levando a danos capilares e sangramentos, podendo ocorrer hemorragias espontâneas em órgãos de pouco movimento. Os sinais clínicos incluem hemorragia massiva e sangramentos pelos orifícios naturais, hematomas visíveis sob a pele e ao redor das articulações, púrpura, dispnéia, fraqueza e sinais de choque, podendo ocorrer abortos em vacas. As lesões *post mortem* revelam, principalmente, a presença de sangue no trato gastrointestinal, no tórax, no espaço mediastinal, nas articulações, nos tecidos subcutâneos, na cavidade abdominal, nos

músculos locomotores e no coração. Em casos subagudos, pode ocorrer necrose hepática, por hipóxia tecidual. A análise laboratorial, segundo o autor, inclui a resposta à administração da vitamina K<sub>1</sub> e a detecção de metabólitos da Warfarina na urina. A vitamina K<sub>1</sub> é indicada como antídoto, não sendo a vitamina K<sub>3</sub> (Menadiona) tão efetiva.

BYWATER (1982) cita que a toxicidade da Warfarina revela hemorragias que, de um modo geral, são primeiramente detectadas na urina mas que podem começar de forma aguda, ocorrendo no cérebro ou na cavidade corporal, levando à morte súbita.

Segundo BOGAARD *et al.* (1985), o melhor controle da coagulação sangüínea em pacientes tratados com Warfarina realiza-se pelo chamado teste de Quick, que avalia o tempo de protrombina.

### **2.3.2. Mecanismo de ação**

De acordo com HATCH (1982), a principal ação da Warfarina reflete-se na coagulação sangüínea, resultando na diminuição das concentrações dos fatores 11 (protrombina), VII (proconvertina), IX (fator de Christmas) e X (fator de Stuart-Prower), ou seja, os fatores vitamina K - dependentes. Normalmente, no processo de coagulação, a carboxilação enzimática pós-ribossomal (ativação) dos fatores da coagulação é de alguma forma estimulada por um metabólito transitório da vitamina K, que depois é convertido em vitamina K epóxide. A forma epóxide da vitamina K é, então, reconvertida a vitamina K, através da ação de uma enzima denominada epóxide redutase, e pode ser reutilizada, ou

seja, ao formar novamente um metabólito pode ativar os fatores vitamina K - dependentes da coagulação. O autor cita que a Warfarina compete com a forma epóxide da vitamina K por um sítio ativo de ligação na enzima redutase, impedindo a reconversão da vitamina K ativa. Dessa forma, quando os estoques da vitamina acabam, não ocorre mais a formação do metabólito transitório necessário para a ativação dos fatores da coagulação.

Estudos iniciais referentes à ação da Warfarina apontavam o seu efeito sobre o metabolismo da vitamina K<sub>1</sub> inibindo sua conversão à forma epóxide. CALDWELL *et al.* (1974) avaliaram a ação da Warfarina tendo observado que esta afeta rapidamente a interconversão da forma epóxide a K<sub>1</sub> sendo a relação epóxide : K<sub>1</sub> três vezes superior 10 minutos após a administração e sete vezes em 35 minutos, mantendo-se nesse patamar até 10 horas após a administração, quando a síntese de protrombina havia sido completamente bloqueada. Estudos de WHITLON *et al.* (1978) confirmam a teoria de que a interconversão da vitamina K epóxide em vitamina K é um ciclo fisiologicamente importante e que a ação da Warfarina como anticoagulante é bloqueá-lo.

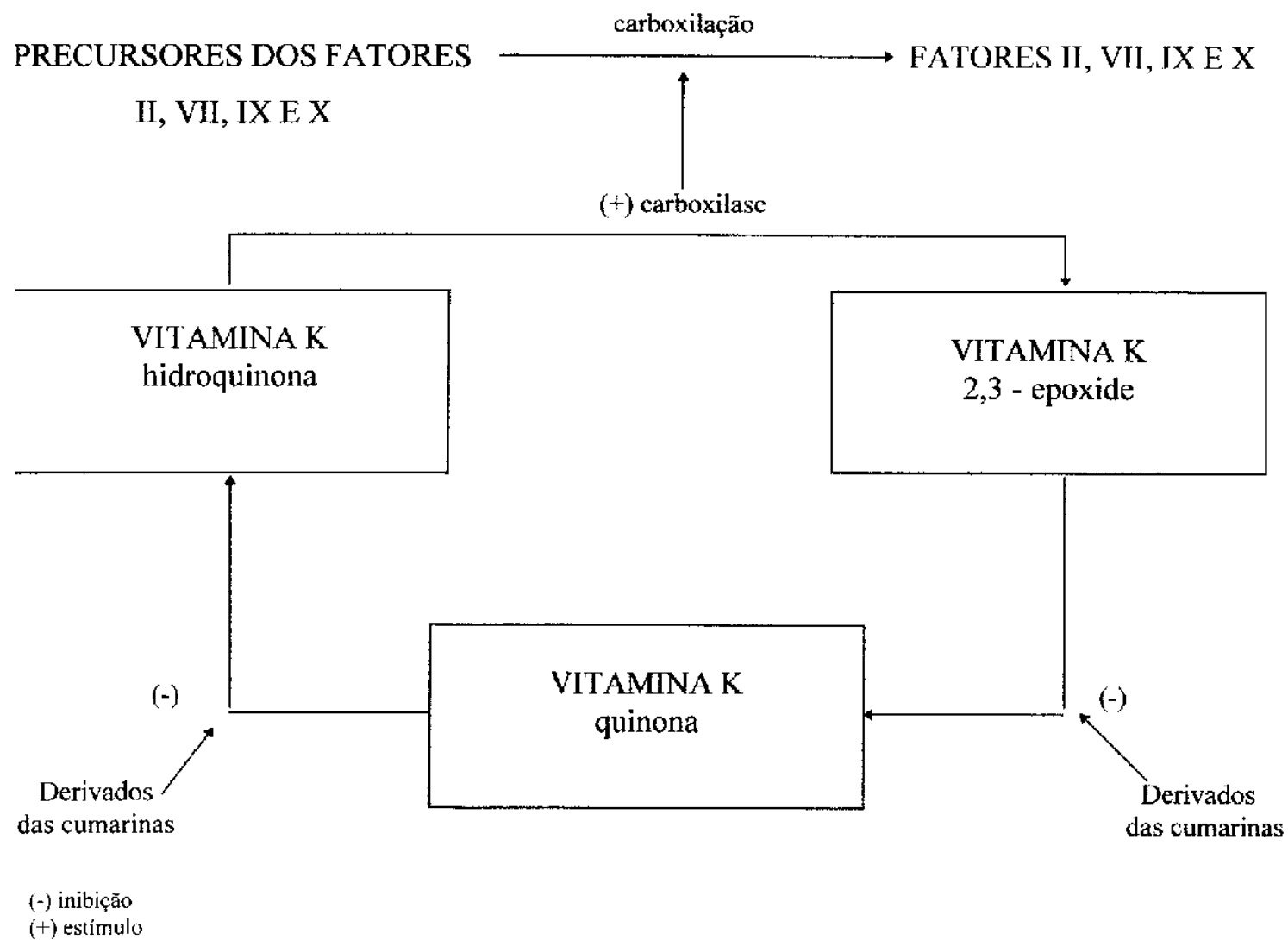
Estudos mais detalhados de BOGAARD *et al.* (1985) revelaram que a ação da Warfarina repousa sobre uma redução da formação da protrombina e dos fatores VII, IX e X da coagulação, na célula hepática. Esses fatores são produzidos no fígado a partir da proteína precursora e da vitamina K, sendo o processo dependente de uma reação da carboxilase enzimática. Nessa reação, aproximadamente 10 ácidos glutâmicos do final da cadeia proteolítica são transformados em ácidos gama-carboxí glutâmicos. A presença desses ácidos é necessária para a ligação das proteínas aos fosfolípidos em presença de

cálcio. Quando tal carboxilação ocorre, o processo de formação de trombina é acelerado em 1.000 vezes. Quando não se dá a ligação com os fosfolipídeos, não ocorre a ativação dos fatores da coagulação. A vitamina K, em sua forma hidroquinona, atua como co-fator na reação de carboxilase e é transformada durante a reação em vitamina K-2,3 epóxido e esta é reduzida novamente à vitamina K original. A Warfarina é antagonista da vitamina K e reduz a ação da redutase, diminuindo, portanto, a disponibilidade da vitamina K sob a forma hidroquinona e a reação de carboxilase (*vide* Figura 1). Os autores citam que o nível de diminuição da reação depende da quantidade de vitamina K e derivados das cumarinas presentes no fígado simultaneamente. Assim, dependendo do nível de vitamina K na alimentação, a dosagem de Warfarina pode variar. E, quando não se dá a carboxilação da proteína de coagulação no fígado, ocorre a diminuição da concentração do respectivo fator da coagulação no sangue, sendo que esses fatores vão diminuindo gradativamente até surgirem os primeiros efeitos terapêuticos.

BYWATER (1982) cita que os efeitos da administração da Warfarina sobre a síntese de protrombina são observados, aproximadamente, após 48 horas.

De acordo com FRIMMER (1973), os fatores da coagulação, sob a ação da Warfarina, desaparecem do sangue de acordo com a sua meia-vida biológica, sendo esta de menor duração para o fator VII, o primeiro a ter sua concentração diminuída no sangue.

GREEN & BUCK (1984) citam que, se o fígado possuir um suprimento grande e contínuo de vitamina K<sub>1</sub>, a síntese dos fatores dependentes da vitamina K pode prosseguir normalmente durante todo o período de antagonismo provocado pela Warfarina.



**FIGURA 1.** Mecanismo da carboxilação oxidativa (BOGAARD *et al.*, 1985).

Pelo fato de os precursores dos fatores II, VII, IX e X da coagulação não serem ativados por ocasião da administração da Warfarina, vários autores levantaram a hipótese de que haveria, nesses casos, o acúmulo desses precursores no fígado. No entanto, BLANCHARD *et al.* (1983) concluíram em seus experimentos que a inibição da carboxilação pela Warfarina não causa tal acúmulo no fígado de bovinos, sendo que a quantidade de precursores da protrombina em animais tratados não foi significativamente diferente daquela observada em animais não tratados.

Outros efeitos da Warfarina incluem danos às paredes capilares, de acordo com RADELEFF (1970), HATCH (1982) e JONES & HUNT (1983). Segundo os autores, a droga aumenta a permeabilidade capilar e HATCH (1982) comenta que a causa do dano capilar é desconhecida mas sua presença é evidenciada devido à ocorrência de hemorragias em tecidos não sujeitos a grandes estresses mecânicos. KAHN *et al.* (1971) relatam também a perda de substâncias endoteliais e organelas, bem como a degeneração do músculo liso e fibras elásticas, causadas pela ação da Warfarina. E ainda AMIN *et al.* (1986) citam que a Warfarina reduz a flexibilidade eritrocitária e a viscosidade plasmática.

### **2.3.3. Fatores que aumentam a toxicidade da Warfarina**

WEINTRAUB *et al.* (1973) citam que a D-tiroxina tem sido apontada como um fator que aumenta a potência do efeito anticoagulante da Warfarina no homem e que a redução na dosagem da Warfarina é recomendada quando ambas as drogas

são administradas simultaneamente. Segundo os autores, alguns pesquisadores sugeriram que a D-tiroxina aumenta a afinidade da Warfarina pelo seu sítio receptor no fígado, enquanto outros aventaram a hipótese de que a D-tiroxina alteraria o grau de síntese e/ou o nível de degradação de proteínas da coagulação vitamina K-dependentes, baseados em casos clínicos (mixedema e hipertireoidismo) onde a meia-vida biológica dos fatores II, VII, IX e X aumentou no mixedema e diminuiu no hipertireoidismo. Experimentos realizados pelos autores com cães, ao administrar a Warfarina antes e após o tratamento com D-tiroxina, revelaram que o nível de degradação do fator II aumentou significativamente após o tratamento com o hormônio - cerca de 40% e que a meia-vida biológica do fator II diminuiu de 27,8 para 21,3 horas. Os cães que receberam apenas o hormônio também apresentaram redução significativa da atividade do fator II, sendo que alterações na síntese de tal fator não foram observadas. Ou seja, de acordo com os autores, a interação da D-tiroxina com a Warfarina aumenta o efeito da última pelo fato de o hormônio aumentar o nível de degradação do fator II, cuja síntese já estará, provavelmente, diminuída pela ação da Warfarina sobre a epoxi-redutase.

De acordo com LALIBERTÉ *et al.* (1976), o jejum e o estresse aumentam o efeito anticoagulante da Warfarina e isso se deve à interferência de ácidos graxos livres endógenos no transporte da Warfarina pelas proteínas plasmáticas. Segundo os autores, o jejum e o estresse ocasionam a hidrólise de triglicerídeos estocados no tecido adiposo. Os ácidos graxos livres são os produtos dessa hidrólise que, uma vez na corrente sangüínea,

serão transportados principalmente pela albumina, sendo sua afinidade pela proteína maior que a da Warfarina, causando o seu deslocamento.

Segundo HATCH (1982), são vários os fatores que podem aumentar as propriedades tóxicas da Warfarina: a diminuição dos níveis de vitamina K como resultado de antibioticoterapia oral prolongada, terapia com sulfonamida ou dieta rica em gordura; a presença de outras substâncias que aumentam a permeabilidade capilar ou causam desordens sangüíneas como hemorragias, anemias, hemólise, etc.; anormalidades hepáticas interferindo na produção de fatores da coagulação; atividade motora e excitação após reclusão; a interação com drogas que deslocam o anticoagulante da albumina plasmática como, por exemplo, a fenilbutazona; a administração do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), esteróides ou tiroxina; trauma, incluindo-se procedimentos cirúrgicos, em animais que receberam terapia com Warfarina; insuficiência renal e febre.

OSUNA & EDDS (1982a,b) e OSUNA *et al.* (1982) verificaram, através de experimentos realizados com suínos, que o cádmio pode intensificar a ação anticoagulante da Warfarina. Segundo os autores, os resultados indicaram que a biotransformação da Warfarina ocorre unicamente no fígado pela ação do citocromo P-450, sistema enzimático microsomal hepático. O cádmio age, provavelmente, bloqueando esse sistema nos suínos, levando ao aumento dos efeitos da droga provocados pelo seu baixo grau de inativação.

Conforme BOGAARD *et al.* (1985), as interações medicamentosas mais sérias que aumentam a toxicidade da Warfarina devem-se ao seu deslocamento da albumina plasmática e também à diminuição da função das plaquetas sangüíneas, provocadas pela

segunda substância. Segundo os autores, os principais exemplos são a fenilbutazona e a aspirina, respectivamente.

GEOR & WEISS (1993) relatam as drogas que alteram a função plaquetária em eqüinos e afirmam que a aspirina em administração intravenosa (12,0 mg/kg) pode prolongar o tempo de sangramento durante um período de 48 horas.

Por outro lado, McEVOY *et al.* (1993) citados por POOLE (1993) afirmam que a aspirina tem apenas um leve efeito inibitório sobre a função plaquetária em eqüinos. Segundo os autores, isso se deve ao fato de que a aspirina inibe a síntese de tromboxane A<sub>2</sub>, cujo papel é importantíssimo na função plaquetária humana; porém, o seu papel em eqüinos não é tão importante e induz somente a uma fraca resposta de agregação das plaquetas. Os autores sugerem que em eqüinos talvez haja uma outra via, mais importante, para se atingir a ativação das plaquetas, que seria o PAF (platelet - activating factor).

#### **2.3.4. Warfarina em eqüídeos**

SELLERS *et al.* (1977) realizaram um dos primeiros estudos referentes à utilização da Warfarina em eqüinos e verificaram que a fração da droga transportada pela albumina nessa espécie é menor se comparada àquela transportada em outras espécies.

Em 1979, SCOTI *et al.* verificaram os efeitos da Warfarina em pôneis, utilizando-a por via oral. A dose administrada foi de 50,0 mg e mais 25,0 mg após 24 horas, com uma dose de manutenção correspondente a 10,0 mg/dia/10 dias. Os autores

constatarem diminuição na atividade da protrombina, aumento no tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) e no tempo de coagulação. Não se verificaram alterações nos números de leucócitos, eritrócitos e plaquetas.

Ainda em 1979, COLLES propôs o uso da Warfarina por via oral em eqüinos para o tratamento da Doença Navicular, com resultados promissores. Testes de laboratório realizados durante os estudos não revelaram alterações nas concentrações de proteínas séricas, aspartato aminotransferase, creatina fosfoquinase (CPK) e bilirrubina, quando a dose utilizada foi de 0,057 mg/kg, ou seja, a dose necessária para prolongar o tempo de protrombina em estágio único (TP) em dois a quatro segundos. O autor cita que três animais apresentaram a formação de hematomas durante o tratamento e nestes o TP ultrapassou dois minutos.

BECKER *et al.* (1981) relataram que 95 eqüinos com Doença Navicular foram tratados com Warfarina. Apenas 55 apresentaram melhoras; no entanto, não foram observados efeitos colaterais da droga.

Segundo WAGNER (1981a), os valores do TP de eqüinos tratados com a Warfarina apresentaram aumento de 21,6 segundos quando os testes foram realizados no dia da coleta, e de 23 segundos três dias depois. O autor concluiu que o TP pode ser verificado até três dias após a coleta do sangue sem que haja variações significativas nos valores finais.

HOVEN & FRANKEN (1981) relatam os casos de dois eqüinos com complicações (diáteses hemorrágicas) durante o tratamento da Doença Navicular com

Warfarina na dose de 750 mg/dia, por via oral, durante sete dias. Ambos os eqüinos apresentaram aumentos no TP. Um deles apresentou valores baixos referentes às concentrações de hemoglobina e de fibrinogênio, ao hematócrito e ao leucograma, além de aumento no TTPA, falecendo poucas horas depois. Os autores citam que os primeiros sinais de intoxicação observados foram cólica e sudorese e que o animal que apresentou os sintomas mais graves havia sido tratado com fenilbutazona. Enfatizam, assim, a ocorrência de interações indesejáveis com drogas que possam intensificar a ação dos derivados do dicumarol, bem como a necessidade de monitoramento do paciente em intervalos regulares durante a terapia anticoagulante.

A Warfarina foi primeiramente utilizada para o controle de morcegos hematófagos em eqüinos, por via intramuscular, por ALENCAR *et al.* (1982). Os autores avaliaram apenas os aspectos clínicos dos animais e não constatarem nenhum caso de intoxicação pela droga.

Apenas avaliando os aspectos clínicos, FREITAS *et al.* (1982a e 1982b) também aplicaram a Warfarina por via intramuscular em eqüinos, na dose de 10 ml/20 kg de peso vivo, visando o controle de morcegos hematófagos. Nenhum sintoma de intoxicação foi observado nos animais.

VRINS *et al.* (1983) fizeram uma revisão sobre a Warfarina, enfatizando seu uso em eqüinos. Segundo os autores, a terapia inicial com a droga é relativamente simples mas os Veterinários Clínicos devem estar atentos para riscos potenciais como epistaxe, sangramentos no trato gastrintestinal e no local da venipuntura e o aumento da

susceptibilidade à formação de hematomas após traumas locais. Citam a vitamina K<sub>1</sub> como um antídoto rápido e específico em casos de intoxicação pela droga.

A farmacocinética da Warfarina, quando administrada por via oral ou endovenosa em eqüinos, foi estudada por THIJSEN *et al.* (1983). A dose utilizada foi de 0,75 mg/kg. A meia-vida biológica da droga foi de 13,3 horas, o "clearance corporal" foi de 25,0 ml/h/kg e o volume de distribuição aparente foi de 0,46 l/kg. A porção da Warfarina transportada pela albumina plasmática foi de 91,5%, indicando que 7 a 9% da Warfarina plasmática ou sérica não se liga à albumina. Comparada à porção livre da Warfarina em ratos e seres humanos, essa porção é quatro a oito vezes mais abundante em eqüinos. A presença da droga no plasma foi observada 30 minutos após a administração oral e a concentração máxima variou bastante, de três a 11 horas. A concentração da Warfarina nos tecidos, 14 horas após a administração de um grama da droga, foi maior nos rins que no plasma enquanto as concentrações no coração, fígado foram baixas. Os estudos revelaram que a droga é quase totalmente absorvida pelo trato gastrointestinal e que a eliminação ocorre pelo metabolismo hepático, sendo os metabólitos excretados pelos rins, embora não se possa excluir a excreção biliar. Os autores citam que um dos eqüinos não respondeu à Warfarina, não tendo apresentado alterações no TP. A resistência ao anticoagulante é conhecida no caso de ratos e seres humanos sendo, provavelmente, de origem genética, embora uma resistência transitória possa ocorrer como consequência de uma grande quantidade de vitamina K na dieta. Os valores do TP de referência foram de  $11,5 \pm 0,6$  segundos e após a administração da

Warfarina o tempo máximo ocorreu em 75 a 80 horas, sendo os valores do TP correspondentes a  $13,8 \pm 0,7$  segundos.

BOGAARD *et al.* (1985) alertam que a Warfarina ultrapassa a barreira placentária, devendo-se tomar cuidado ao administrá-la em éguas prenhas. No entanto, pouca quantidade é excretada no leite, não havendo perigo na amamentação. Em casos de intoxicação, os eqüinos apresentam sangramentos em narinas, boca, feto e vagina, sendo que os sangramentos internos são mais dificilmente observados mas podem ocasionar casos clínicos complicados. Outros sintomas clínicos incluem hematomas nas articulações, levando à claudicação aguda. Segundo os autores, os sangramentos na cavidade abdominal provocam sintomas de cólica pois o peritônio fica esticado e o eqüino, então, fica nervoso e com sudorese. O peritônio não sendo afetado, os eqüinos ficam sonolentos. Animais experimentais com sangramento abdominal chegaram a apresentar o hematócrito abaixo de 15% antes que surgissem sintomas clínicos. Os autores citam vários cuidados a serem tomados ao se realizarem os testes de coagulação e comentam que o efeito terapêutico da Warfarina é alcançado quando o TP é prolongado em 1,5 a duas vezes os valores iniciais, o que equivale ao intervalo de 18 a 24 segundos conforme seus valores de referência.

ALENCAR & COSTA (1985) empregaram a Warfarina no combate aos morcegos hematófagos, por via intramuscular em eqüídeos, no Estado do Piauí. Utilizaram duas doses na proporção de 5,0 mg/kg de peso vivo em 231 eqüídeos, com intervalo de 60 dias. Os autores concluíram que a Warfarina, mesmo em dose repetida, não causou nenhum transtorno clínico aos animais tratados.

Os efeitos da Warfarina, quando administrada por via endovenosa em eqüinos, foram estudados por BAYARS *et al.* (1986) que observaram o aumento do TP no segundo dia após a administração da droga, cujos valores retomaram aos iniciais apenas três a quatro dias após a interrupção do tratamento. Os autores avaliaram o efeito da vitamina K como antídoto da Warfarina e concluíram que das três vias de administração da vitamina K<sub>1</sub> estudadas, a subcutânea é a mais indicada, pois a via intramuscular apresentou uma resposta lenta e variável enquanto a endovenosa, embora tenha apresentado a resposta mais rápida e eficiente, provocou efeitos adversos. Comentam ainda que a vitamina K<sub>3</sub> é nefrotóxica para eqüinos, além de ser menos eficiente como antídoto em casos de hemorragias causadas pela Warfarina.

AMIN *et al.* (1986) avaliaram os efeitos da Warfarina sobre alguns constituintes sangüíneos em cavalos e pôneis, saudáveis ou acometidos pela Doença Navicular. Os autores observaram a diminuição da flexibilidade eritrocitária tanto nos cavalos quanto nos pôneis, sendo que os últimos apresentaram também diminuição na concentração do fibrinogênio, embora essa alteração não tenha sido estatisticamente significativa.

GERHARDS & BARTHOLMES (1987) relatam o caso de dois eqüinos com claudicação intermitente, nos quais a Warfarina foi administrada. O TP não sofreu qualquer alteração. Os autores concluíram que os cavalos em questão são resistentes à Warfarina e que, provavelmente, essa resistência seja hereditária.

Aspectos clínicos e do coagulograma de eqüinos tratados com Warfarina a 2% por aspersão, para o controle de morcegos hematófagos, foram estudados por SILVA (1994). A autora avaliou as frequências respiratória e cardíaca, a temperatura corporal, tempos de sangramento e de coagulação, o número de plaquetas e a concentração do fibrinogênio. Os resultados obtidos não revelaram diferença estatística entre os períodos anterior e posterior ao tratamento, exceto quanto às concentrações do fibrinogênio que diminuíram após o tratamento, embora tenham se mantido dentro dos limites normais para a espécie.

SILVA *et al.* (1995a) avaliaram os efeitos da Warfarina em eqüinos, quando utilizada por aspersão, em duas aplicações com intervalo de 20 dias. Os animais não apresentaram alterações clínicas, o mesmo ocorrendo nos seguintes parâmetros sangüíneos estudados: número de eritrócitos e de plaquetas; hematócrito; concentrações de hemoglobina e de proteínas plasmáticas totais (PPT). O tempo de coagulação, no entanto, apresentou aumento significativo tanto na primeira quanto na segunda aplicação, mantendo-se contudo dentro dos limites normais.

Um estudo hematológico foi realizado em eqüinos tratados com Warfarina Técnica a 2% por aspersão, por SILVA *et al.* (1996a). Os autores não observaram alterações significativas ao avaliar os parâmetros sangüíneos - hematócrito, hemoglobina, número de eritrócitos, contagem global de leucócitos e a concentração da PPT - durante um período de cinco dias após o tratamento.

### 2.3.5. Warfarina em outras espécies animais

Segundo RADELEFF (1970), há consideráveis diferenças quanto à susceptibilidade à Warfarina entre as várias espécies, sendo que os roedores são mais susceptíveis e as aves mais resistentes.

Experimentos realizados por PROWSE *et al.* (1976) demonstraram que a terapia prolongada com Warfarina em bovinos produz a liberação de uma protrombina anormal, cuja atividade biológica é menor.

ANDA LÓPEZ *et al.* (1977) verificaram alguns aspectos clínicos e sanguíneos de bovinos tratados com a Warfarina por via intramuscular na dose de 6,0 mg/kg de peso vivo (o Vampirinip III). Os resultados não revelaram alterações nas frequências cardíaca e respiratória, bem como na temperatura corporal. Os valores médios do número total de eritrócitos e de leucócitos, do hematócrito, da concentração de hemoglobina e tempos de protrombina e de coagulação com sangue total não apresentaram alterações significativas quando comparados antes e após a administração da droga. O TP apresentou o valor máximo no terceiro dia após a administração da Warfarina, tendo retornado aos valores iniciais no sétimo dia.

ANDA LÓPEZ & FLORES-CRESPO (1977a) verificaram os efeitos da Warfarina sobre o TP, as frequências respiratória e cardíaca e a temperatura corporal de bovinos em diferentes estádios fisiológicos - fêmeas no primeiro e último terços da gestação, vacas não inseminadas com aproximadamente um ano de idade e bezerros com

mais ou menos 40 dias de idade. A droga foi injetada pela via intramuscular na dose de 5,0 mg/kg peso vivo, sendo que os autores não constataram quaisquer alterações nos aspectos clínicos. O TP apresentou valores aumentados a partir do primeiro dia pós-aplicação. Os maiores valores do TP ocorreram nos bezerros, provavelmente, por causa de concentrações mais baixas de vitamina K.

O TP de vacas antes e após o tratamento com Warfarina e de bezerros alimentados com seu leite foi observado por ANDA LÓPEZ & FLORES-CRESPO (1977b). Nas vacas lactantes, o TP manteve-se uniforme durante o período prévio ao tratamento, oscilando entre 23,0 e 23,6 segundos. No primeiro dia após o tratamento, esses valores aumentaram, atingindo o valor máximo no terceiro dia e retornando aos valores iniciais no oitavo dia. O TP médio dos bezerros alimentados com o leite das vacas foi de 24,8 segundos antes do tratamento e de 24,0 segundos após o tratamento. Os autores concluíram que a dose da Warfarina empregada foi eliminada pelo leite em quantidade insuficiente para produzir efeitos sobre a coagulação dos bezerros, ou então que foi eliminada sob a forma de metabólitos inativos.

DÁVILA GARIBI & DE LA TORRE (1977) trataram vacas em lactação com a Warfarina na dose de 5,0 mg/kg, dissolvida em solução aquosa alcalina e marcada com  $C^{14}$ , por via intramuscular, com o objetivo de determinar os resíduos da droga no leite, no fígado, nos rins, no pâncreas, no coração, nos pulmões, no baço e nos músculos. A droga foi considerada sem a diferenciação de metabólitos. A análise dos níveis de radioatividade encontrados em órgãos e tecidos demonstra que a Warfarina distribui-se em quase todo o

organismo, concentrando-se, particularmente, no fígado, pâncreas, rins e baço. No entanto, as concentrações encontradas foram sempre inferiores a 3 ppm. Esses níveis, segundo os autores, são muito baixos para representar perigo ao ser humano que venha a consumir produtos de animais tratados.

BARRENECHEA *et al.* (1977) em seus estudos concluíram que não existe interferência ou interação entre o Vampirinip III e a vacina anti-rábica V-319/Acatlan quando aplicados simultaneamente no gado bovino. Segundo os autores, a idade mínima recomendada para a utilização da Warfarina e a vacinação anti-rábica é de três meses, embora animais com 20 a 50 dias de idade não tenham apresentado alterações, a não ser o TP prolongado em relação aos animais mais velhos.

Segundo FLORES-CRESPO & IBARRA VELARDE (1977), os bovinos toleram bem a Warfarina quando administrada por via intramuscular, sendo que os autores não constatarem nenhum sintoma de intoxicação quando o dobro da dose recomendada, de 5,0 mg/kg de peso vivo, foi utilizada. Além disso, animais descornados 24 horas após o tratamento não apresentaram quaisquer complicações pós-cirúrgicas.

OSWEILER (1978) cita que os suínos são mais sensíveis à Warfarina se comparados aos ratos e camundongos, sendo que a ingestão de 0,05 a 0,4 mg/kg de peso vivo durante sete dias pode ser-lhes fatal.

Estudos realizados por SHAH & SUTTIE (1979) revelaram a ocorrência de um aumento de duas a quatro vezes na atividade da carboxilase vitamina K - dependente, após

a instalação de hipoprotrombinemia pelo tratamento com Warfarina em diferentes espécies animais - ratos resistentes ou não ao anticoagulante, coelhos, hamsters, bovinos, suínos e galinhas. As maiores atividades foram verificadas nos ratos resistentes à Warfarina e nos hamsters. Bovinos e galinhas apresentaram baixa atividade de carboxilase.

VERMEER *et al.* (1982) também observaram que o tratamento com a Warfarina não interferiu de modo significativo nos níveis de carboxilase em bovinos.

Em se tratando do uso da Warfarina em suínos, OSUNA & EDDS (1982a) observaram aumento significativo na atividade da aspartato aminotransferase - ASAT, bem como no TP e no TTPA. As concentrações de fibrinogênio não apresentaram alterações. Segundo os autores, o aumento da atividade da ASAT está relacionado à necrose celular de muitos tecidos. No caso da Warfarina, isso ocorreu provavelmente por causa de mudanças envolvendo músculos esqueléticos por sangramentos intramusculares. A droga foi administrada por via oral, em cápsulas de gelatina, na dose de 0,2 mg/kg de peso vivo durante cinco dias. Os mesmos autores (1982b) verificaram também, que após o início do tratamento, o consumo alimentar diminuiu e os animais perderam peso, não havendo alterações significativas no volume globular médio e na contagem global de leucócitos. Enterite hemorrágica e claudicação também foram observadas nos animais.

OSUNA *et al.* (1982) avaliaram aspectos clínicos e anatomopatológicos de suínos tratados com Warfarina por via oral. De um total de cinco animais tratados, quatro apresentaram-se aparentemente saudáveis ao final do período observado e somente um deles foi severamente afetado no membro traseiro direito, provavelmente em consequência

de hemorragias musculares. Os exames anatomopatológicos revelaram rins e tecidos musculares normais e a ocorrência de dilatação de sinusóides na área próxima à veia centro-lobular, no fígado de três suínos.

VIANNA *et al.* (1982) realizaram um experimento para testar a eficiência da Warfarina no controle de morcegos hematófagos, utilizando-a por via intramuscular em suínos, nas doses de 2,5 e 5,0 mg/kg de peso vivo. Ao avaliar diversos parâmetros clínicos e hematológicos, os autores observaram diferença significativa no leucograma e TP entre os lotes tratados e o controle.

De acordo com NORTON & CAMPBELL (1990), a Warfarina pode causar aborto em bovinos, embora não sejam conhecidos detalhes sobre sua ação na barreira placentária e no feto. Segundo os autores, os bovinos, diferentemente do que citam vários estudiosos, não são resistentes à ação do anticoagulante e a patogênese de sua absorção ainda não está completamente compreendida.

### **3. MATERIAL E MÉTODOS**

O experimento completo foi desenvolvido em duas etapas, sendo a primeira referente à ação da Warfarina sobre o morcego *D. rotundus* e uma segunda etapa durante a qual foram avaliados os efeitos da droga no organismo dos eqüinos.

#### **3.1. Primeira etapa**

##### **3.1.1. Material**

Foram utilizados 62 morcegos hematófagos da espécie *D. rotundus* (Figura 2), capturados em Municípios do Estado do Rio de Janeiro, com o uso de redes japonesas e/ou puçás, os quais foram devidamente marcados, através de anilhas numeradas colocadas em seu antebraço, para controle durante os testes, e aclimatados por um período de dois meses. Tal aclimação ocorreu em morcegarários, no total de quatro, construídos em alvenaria, com as seguintes dimensões: 5,0 metros de comprimento; 3,0 metros de largura



Foto de Wilson Uieda (1983).

FIGURA 2. Morcego hematófago *Desmodus rotundus* (Geoffroy, 1810).

e 2,5 metros de altura, contendo comedouro e bebedouro para animais de grande porte. Além disso, os morcegários foram cobertos por telhas de amianto abrangendo 50% de sua área, sendo a parte restante (solário) recoberta por telas de náilon e de arame grosso. Próximo ao teto foram colocadas caixas de madeira, uma em cada morcegário, utilizadas como abrigo pelos morcegos, nas quais foram adaptadas portas móveis de modo que os morcegos pudessem ser mantidos em seu interior, possibilitando a limpeza bem como a introdução e a retirada dos eqüinos por ocasião dos experimentos, sem que houvesse fuga, de acordo com metodologia proposta por PICCININI (1988).

A alimentação dos morcegos durante o período de aclimação em cativeiro foi realizada artificialmente, à base de sangue bovino desfibrinado, conforme GITTI (1993), obtido em abatedouros da região.

A Warfarina Técnica foi utilizada em três doses diferentes: 1,0 mg; 3,0 mg e 4,0 mg/kg de peso vivo, sendo preparada uma pasta contendo, além da droga, açúcar refinado e vaselina líquida em quantidades suficientes para a obtenção de uma consistência pastosa. A utilização da vaselina líquida e do açúcar teve como objetivo a dissolução da droga (meio oleoso) e a obtenção de um produto final mais palatável, respectivamente.

### **3.1.2. Metodologia**

Considerando-se que não existem relatos quanto à utilização da Warfarina administrada oralmente em animais de criação para o controle de morcegos hematófagos,

decidiu-se iniciar os estudos tendo-se por base a dose de 0,75 mg/kg de peso vivo, indicada no tratamento da Doença Navicular. Porém, como no controle da doença citada o medicamento é utilizado em doses repetidas e nesse estudo em dose única, essa foi aumentada para 1,0 mg/kg de peso vivo.

Assim, foram realizados dois ensaios preliminares administrando-se a Warfarina Técnica por via oral aos eqüinos, sob a forma de pasta, nas doses de 1,0 e 3,0 mg/kg de peso vivo, no intuito de se estabelecer a dose a ser testada. Dois eqüinos, com pesos equivalentes a 375 e 392 kg, foram tratados com a droga na dose de 1,0 mg/kg de peso vivo e colocados em morcegarários separados, contendo seis morcegos hematófagos cada. Um eqüino (peso = 359 kg) foi tratado com 3,0 mg/kg de peso vivo e também mantido em um morcegarário com seis *D. rotundus*. Em ambos os ensaios, um eqüino por vez (pesando 343 e 403 kg), sem a administração da Warfarina Técnica foi utilizado como controle, sendo parasitado por seis morcegos hematófagos.

De acordo com os resultados obtidos e cálculos baseados em fórmulas farmacológicas<sup>1</sup>, conforme FRASER (1991), decidiu-se testar a dose de 4,0 mg/kg de peso vivo (Tabela 1), quando então outros testes complementares foram realizados, constituindo-se a etapa experimental propriamente dita do estudo em questão. Para isso, foram utilizados dois eqüinos, pesando 340 e 407 kg, que constituíram o grupo-teste, os quais foram colocados em morcegarários individuais contendo oito morcegos hematófagos

---

<sup>1</sup>  $D = C \times V_d \times P$  onde, D = dose: C = concentração plasmática:  $V_d$  = volume aparente de distribuição P = peso. Considerando-se também o consumo médio de sangue ( $\approx 16$  ml) e a  $DL_{50}$  da Warfarina, para os morcegos.

**TABELA 1.** Doses de Warfarina Técnica testadas em eqüinos para o controle de morcegos hematófagos *Desmodus rotundus*.

| Dose (mg/kg) | Eqüinos | Morcegos |
|--------------|---------|----------|
| 1,0          | 2       | 6/6      |
| 3,0          | 1       | 6        |
| -            | 2       | 6/6      |
| 4,0          | 2       | 8/8      |
| -            | 2       | 8/8      |

cada. O grupo-controle também foi composto por dois eqüinos (417 e 400 kg) mantidos com oito morcegos *D. rotundus*, cada um, em morcegários separados.

Essa etapa experimental foi realizada durante o período de nove de junho a três de julho de 1995, quando os eqüinos permaneceram com os morcegos das 17:00 horas de um dia até às 7:00 horas do dia seguinte.

Vale salientar que a Warfarina Técnica foi administrada no sexto dia, sendo os cinco dias anteriores destinados à adaptação dos morcegos aos eqüinos.

A droga foi administrada aos animais às 17:00 horas, através da utilização de uma seringa adaptada - da qual foi retirada sua extremidade - sendo os animais colocados com os morcegos em seguida.

Após a administração da droga, foram verificadas as datas da morte dos morcegos, bem como os sinais de intoxicação precedentes. Os morcegos mortos foram necropsiados sendo seus encéfalos, glândulas salivares e gorduras interescapulares submetidos ao diagnóstico da Raiva.

Todos os eqüinos utilizados tanto na primeira quanto na segunda etapa do experimento eram machos, sem raça definida, castrados e com idades que variaram de quatro a oito anos.

Essa etapa experimental foi realizada no extinto Setor de Diagnóstico da Raiva do Instituto de Veterinária da UFRRJ, Seropédica, Rio de Janeiro.

## 3.2. Segunda etapa

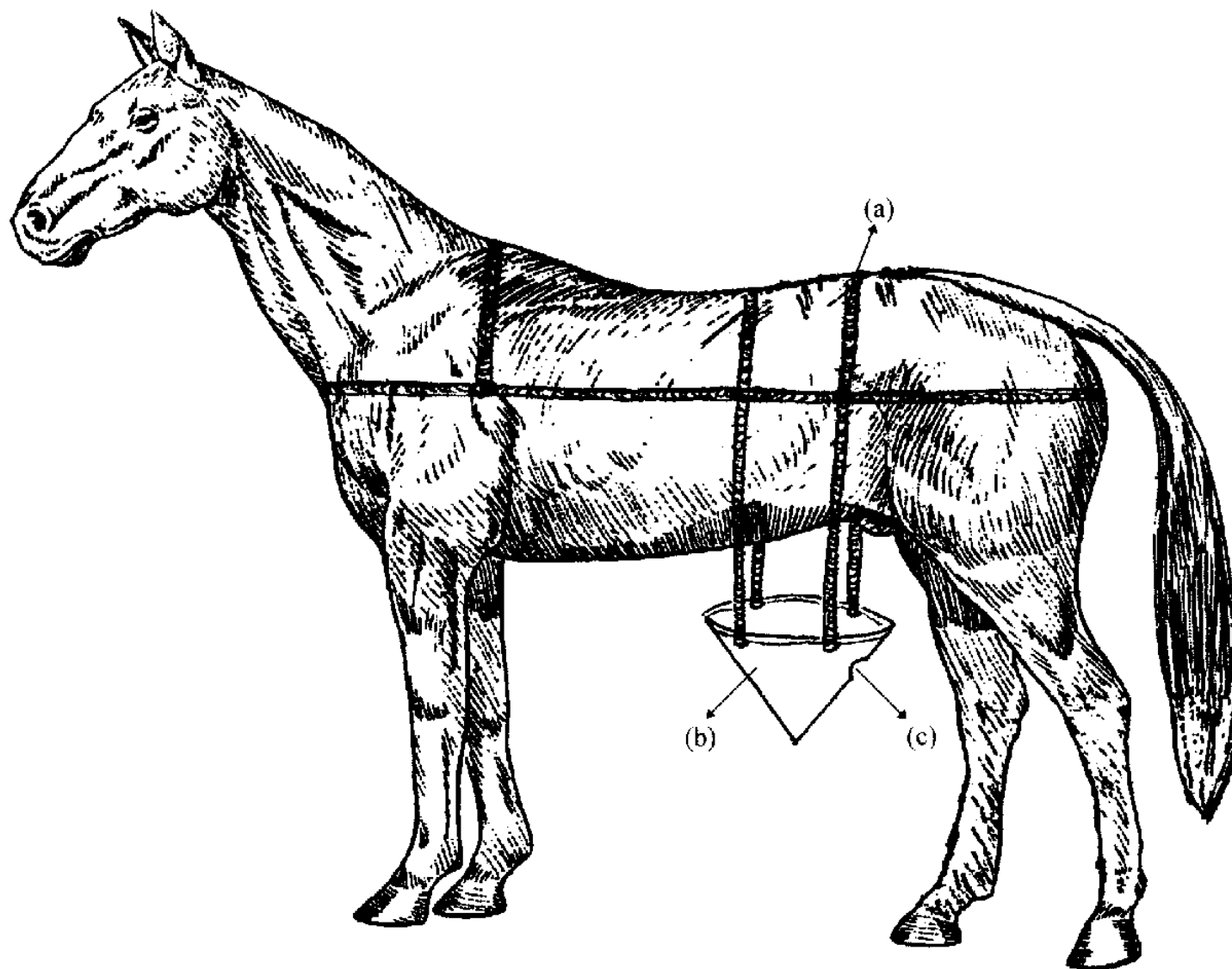
### 3.2.1. Material

Foram utilizados quatro eqüinos, pesando o eqüino 1 - 385 kg, o eqüino 2 - 395 kg, o eqüino 3 - 358 kg e o eqüino 4 - 435 kg.

O sangue foi coletado através da punção da veia jugular, com utilização de agulhas descartáveis de calibre 40 x 12. Utilizaram-se frascos plásticos contendo citrato de sódio a 3,8% para a realização dos testes referentes à coagulação (Tempo de Protrombina - TP; Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada - TTPA), conforme BOGAARD *et al.* (1985) e frascos de vidro contendo EDTA (ácido etileno diaminotetracético) a 10% para os demais exames, de acordo com JAIN (1993).

A separação do plasma foi realizada através do uso de tubos plásticos para a centrifugação. O plasma foi mantido também em frascos plásticos, conforme requer a técnica referente aos testes de coagulação.

Para a coleta das amostras de urina, foram utilizados coletores adaptados (*vide* Figura 3), confeccionados com plástico e tecido de algodão, presos aos eqüinos por cordas de algodão. A utilização de sondas uretrais foi descartada mediante a possibilidade de ocorrência de lesões que poderiam levar a resultados falso-positivos em se tratando, principalmente, da hematúria.



**FIGURA 3.** Modelo do coletor de urina utilizado nos eqüinos.

(a) Sustentação do coletor-cordas de algodão; (b) Coletor de urina - tecido de algodão revestido com plástico;  
(c) Abertura para escoamento do excesso de urina.

Os exames laboratoriais realizados foram:

- Exame de urina: Combur <sup>10</sup>Test<sup>2</sup>.
- Tempo de Protrombina (TP): Técnica de Quick<sup>3</sup>.
- Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPA): Técnica de Bell-Alton<sup>3</sup>.
- Gamaglutamil Transferase (GGT): Kit Reflotron<sup>2</sup>.
- Uréia: Kit Reflotron.
- Creatinina: Kit Reflotron.
- Volume globular: Técnica do microhematócrito (JAIN, 1993).
- Proteína Plasmática Total (PPT): Refratometria (JAIN, 1993).
- Fibrinogênio: Método de Kaneko & Smith (JAIN, 1993).

### **3.2.2. Metodologia**

À noite (a partir de 17:00 horas), os eqüinos foram mantidos em baias individuais contendo capim picado e ração - em quantidades iguais - e água *ad libitum*, sendo conduzidos ao pasto pela manhã (a partir de 8:00 horas), durante todo o período experimental.

Durante cinco dias foram obtidos os valores de referência dos quatro eqüinos, sendo avaliadas as frequências cardíaca e respiratória, a temperatura corporal e os exames

---

<sup>2</sup>Boehring Mannheim, Rio de Janeiro - RJ, Brasil.

<sup>3</sup>Biolab Mérieux, Rio de Janeiro - RJ, Brasil.

laboratoriais anteriormente citados, entre 7:00 e 8:00 horas.

Ao final da tarde do quinto dia, entre 17:00 e 18:00 horas, a Warfarina Técnica foi administrada por via oral aos equinos na dose de 4,0 mg/kg de peso vivo. As quantidades totais utilizadas foram as seguintes:

|                |         |
|----------------|---------|
| Equino 1 ..... | 1,54 g. |
| Equino 2 ..... | 1,58 g. |
| Equino 3 ..... | 1,43 g. |
| Equino 4 ..... | 1,74 g. |

Durante cinco dias consecutivos, após a administração do anticoagulante, os mesmos exames foram realizados e, então, comparados aos valores de referência obtidos antes da administração da droga.

Essa etapa experimental foi realizada durante o período de 20 a 29 de julho de 1995.

A concentração da uréia e o exame de urina foram também verificados no 11<sup>o</sup> e 16<sup>o</sup> dias após a administração da droga.

Trinta dias após a administração da Warfarina, pela manhã, os mesmos exames laboratoriais foram realizados, acrescentando-se o eritrograma e o leucograma, pelo método do hemocitômetro e a dosagem da concentração de hemoglobina, pela técnica de Sahli (JAIN, 1993). A Warfarina foi readministrada na mesma dose anterior, ao final dessa tarde. A partir de então, durante cinco dias consecutivos, foram avaliados a concentração

da uréia e o exame de urina. Os demais parâmetros foram avaliados apenas no quinto dia após a administração do anticoagulante.

Os resultados foram avaliados pela Análise da Variância, aplicando-se o teste "F" de Snedecor, conforme GOMES (1987), tendo sido estudados também a média e o desvio padrão de todos os parâmetros.

Essa etapa experimental foi realizada no extinto Setor de Diagnóstico da Raiva e no Laboratório de Patologia Clínica, do Instituto de Veterinária da UFRRJ, Seropédica, Rio de Janeiro.

## **4. RESULTADOS**

### **4.1. Primeira etapa**

Nos ensaios preliminares, quando se alimentaram do sangue de eqüinos tratados com a Warfarina Técnica nas doses de 1,0 e 3,0 mg/kg de peso vivo, os morcegos não apresentaram quaisquer alterações clínicas e/ou comportamentais que pudessem radical intoxicação pela droga.

Após a administração da Warfarina na dose de 4,0 mg/kg de peso vivo, os efeitos tóxicos sobre os morcegos hematófagos foram verificados a partir do quarto dia, quando um deles apresentou alterações comportamentais, tendo morrido no dia seguinte. O maior número de óbitos deu-se no sétimo dia e o último morcego intoxicado morreu no 13º dia pós-administração do anticoagulante aos eqüinos, conforme Tabela 2. De um total de 16 morcegos que se alimentaram do sangue de eqüinos tratados, 11 morreram intoxicados pela droga (68,75%).

**TABELA 2.** Morcegos hematófagos *Desmodus rotundus* intoxicados após a ingestão do sangue de eqüinos tratados com Warfarina Técnica, por via oral, na dose de 4,0 mg/kg de peso vivo.

| Número total de morcegos no grupo-teste | Número de morcegos mortos/dia | Número acumulado de morcegos mortos | Dias pós-tratamento dos eqüinos |
|-----------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|
| 16                                      | 1                             | 1 (6,25%)                           | 5 <sup>o</sup>                  |
|                                         | 4                             | 5 (31,25%)                          | 7 <sup>o</sup>                  |
|                                         | 3                             | 8 (50,00%)                          | 8 <sup>o</sup>                  |
|                                         | 2                             | 10 (62,50%)                         | 9 <sup>o</sup>                  |
|                                         | 1                             | 11 (68,75%)                         | 13 <sup>o</sup>                 |

Os primeiros sinais referentes aos efeitos da Warfarina sobre os morcegos: foram verificados sempre no dia anterior à sua morte, sendo caracterizados pela dificuldade de voar e pelo seu isolamento dos demais indivíduos do grupo.

Os resultados verificados, separadamente, no grupo-teste, revelaram que 87,5% dos morcegos que se alimentaram do sangue do equino 1 morreram, enquanto que, dentre aqueles que ingeriram o sangue do equino 2, apenas 50% morreram intoxicados pela droga, de acordo com a Figura 4.

Os achados anatomopatológicos dos morcegos intoxicados pela Warfarina e também os respectivos dias de óbito após o início da alimentação com o sangue dos animais tratados podem ser observados na Tabela 3. O achado mais freqüente foi a hemorragia da cavidade abdominal, observada em 100% dos morcegos, seguida de hemorragias nos seguintes locais: articulação radio-ulnar (63,6%); articulações dos dedos (45,4%);, articulação coxo femural (27,3%); músculos do ombro; músculos da região externa da cavidade torácica e fígado (18,2% para cada um) e articulação do ombro, rins, pulmões e músculos intercostais (9,1% para cada um).

Os morcegos mortos durante o experimento foram submetidos ao exame para diagnóstico da Raiva, sendo os resultados negativos ao se aplicar a Técnica de Imunofluorescência Direta, conforme GOLDWASSER & KISSLING (1958).

Os morcegos pertencentes ao grupo-controle não apresentaram alterações clínicas e/ou comportamentais, durante todo o período experimental.

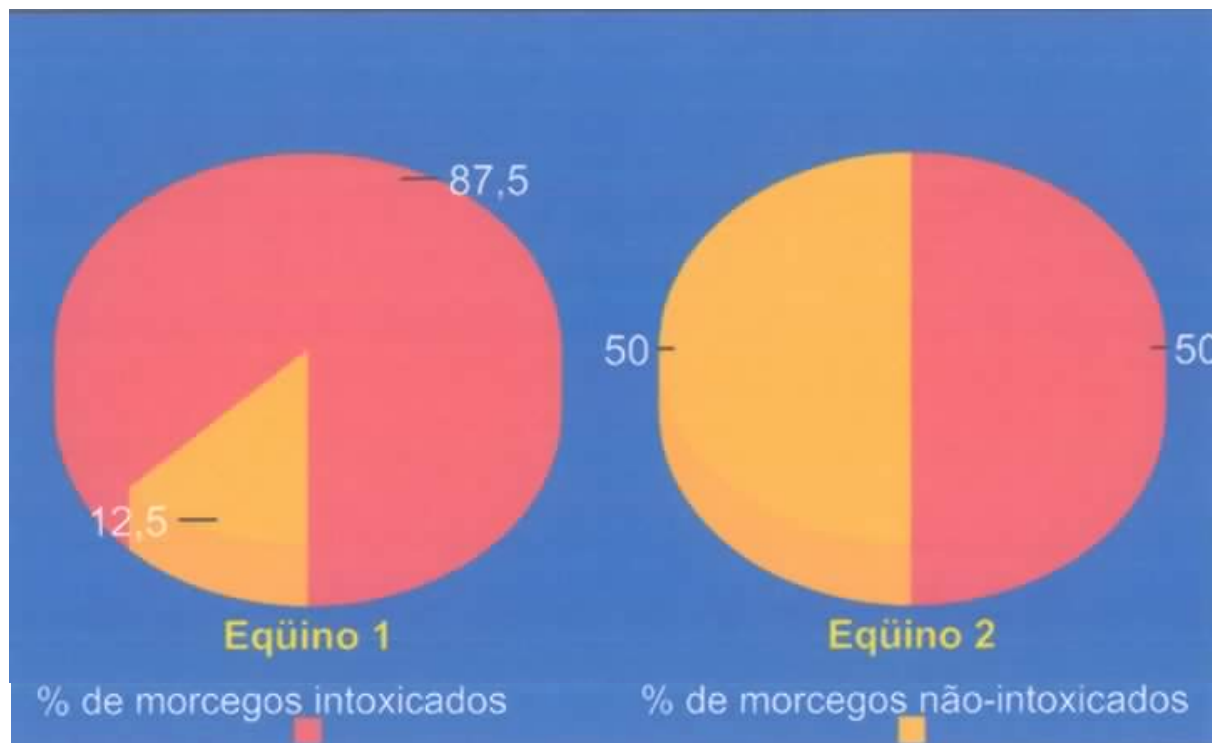


FIGURA 4. Percentagens de morcegos *Desmodus rotundus* intoxicados após ingestão do sangue dos eqüinos 1 e 2, tratados com Warfarina Técnica.

**TABELA 3.** Achados anatomopatológicos dos morcegos intoxicados após a alimentação de sangue de equínos tratados com Warfarina Técnica na dose de 4 mg/kg p.v., por via oral.

| Morecos<br>(número da anilha) | Grupo-teste<br>(1 ou 2) | Dia do óbito<br>(pós-tratamento com Warfarina) | Achados de necropsia                                                                                                                   |
|-------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 13651                         | 1                       | 5 <sup>o</sup>                                 | – Hemorragia nos músculos do ombro e na cavidade abdominal.                                                                            |
| 13692                         | 2                       | 7 <sup>o</sup>                                 | – Hematomas nas articulações digitais anteriores direita e esquerda e hemorragia nas cavidades torácica e abdominal.                   |
| 13662                         | 1                       | 7 <sup>o</sup>                                 | – Hemorragia na cavidade abdominal e no fígado.                                                                                        |
| 13658                         | 1                       | 7 <sup>o</sup>                                 | – Hematoma na articulação do ombro e na cavidade abdominal, músculos intercostais, rim direito e fígado.                               |
| 13616                         | 1                       | 7 <sup>o</sup>                                 | – Extenso hematoma nas articulações rádio-ulnar e coxo-femural e hemorragia na cavidade abdominal.                                     |
| 13648                         | 1                       | 8 <sup>o</sup>                                 | – Hematomas nas articulações digitais e rádio-ulnar e hemorragia na cavidade abdominal.                                                |
| 13623                         | 2                       | 8 <sup>o</sup>                                 | – Hematomas na articulação rádio-ulnar e hemorragia na cavidade abdominal.                                                             |
| 13688                         | 1                       | 8 <sup>o</sup>                                 | – Extenso hematoma na articulação rádio-ulnar e menor nos dígitos, hemorragias nas cavidades torácica e abdominal e músculos do ombro. |
| 13598                         | 2                       | 9 <sup>o</sup>                                 | – Hematomas nas articulações radio-ulnar e digitais e hemorragia na cavidade abdominal.                                                |
| 13143                         | 1                       | 9 <sup>o</sup>                                 | – Hematomas nas articulações coxo-femural e rádio-ulnar e hemorragia na cavidade abdominal.                                            |
| 13625                         | 2                       | 13 <sup>o</sup>                                | – Hematoma na articulação digital e nas articulações coxo-femural e rádio-ulnar e hemorragia na cavidade abdominal e pulmões.          |

## **4.2. Segunda etapa**

Na Tabela 4, podem ser observados os valores médios dos parâmetros estudados dos eqüinos, à exceção da uréia, durante todo o período experimental, incluindo-se também os valores de referência.

### **4.2.1. Aspectos clínicos**

A frequência respiratória média dos eqüinos foi de 12 movimentos respiratórios por minuto, durante o período anterior à administração da Warfarina, e de 15 movimentos respiratórios por minuto, após sua administração. Essa variação foi significativa ao nível de 1% de probabilidade, de acordo com o teste "F" de Snedecor.

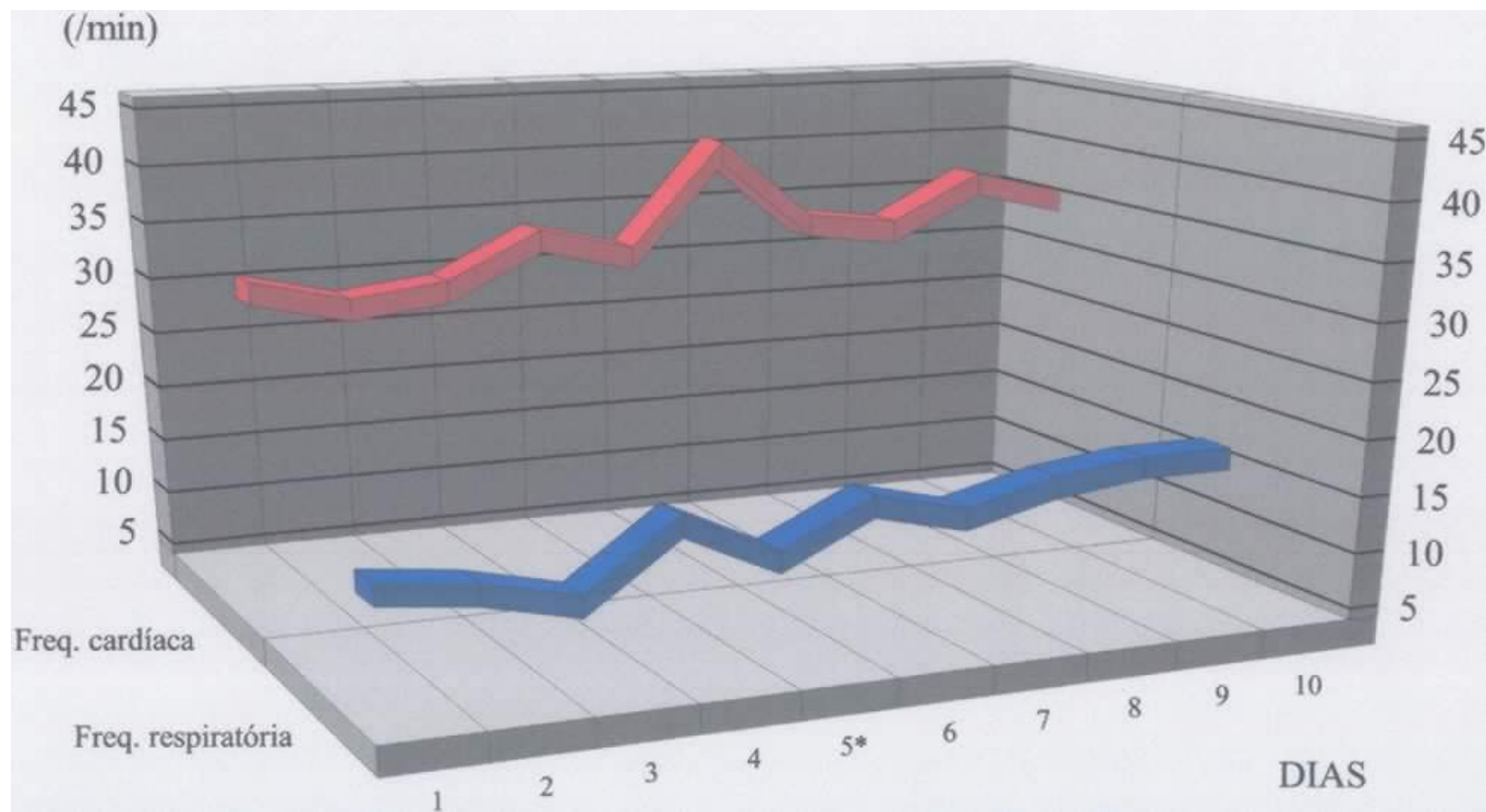
O mesmo ocorreu em relação à frequência cardíaca, sendo verificadas as médias de 31 e de 36 batimentos cardíacos por minuto, antes e após a administração da Warfarina, respectivamente. As médias diárias dos movimentos respiratórios e batimentos cardíacos dos quatro eqüinos estão representadas na Figura 5.

A temperatura corporal dos eqüinos não apresentou variação significativa entre os períodos avaliados, sendo que as médias observadas foram de 37,2 e de 36,9°C antes e após a administração da Warfarina, respectivamente.

**TABELA 4.** Valores médios dos parâmetros estudados em equinos, antes e após a administração da Warfarina Técnica, por via oral.

| Parâmetros avaliados             | Sem Warfarina |             | Com Warfarina |             |
|----------------------------------|---------------|-------------|---------------|-------------|
|                                  | $\bar{x}$     | s $\bar{x}$ | $\bar{x}$     | s $\bar{x}$ |
| Movimentos respiratórios (/min.) | 12            | 2,79        | 15            | 2,72        |
| Batimentos cardíacos (/min.)     | 31            | 2,47        | 36            | 4,78        |
| Temperatura (°C)                 | 37,2          | 0,39        | 36,9          | 0,33        |
| TP (seg.)                        | 31            | 6,71        | 32            | 15,59       |
| TTPA (seg.)                      | 68            | 14,97       | 89            | 17,18       |
| Volume globular (%)              | 31            | 2,97        | 30            | 4,17        |
| Fibrinogênio (mg/dl)             | 365           | 48,98       | 370           | 57,11       |
| PPT (g/dl)                       | 7,80          | 0,38        | 7,80          | 0,46        |
| Creatinina (mg/dl)               | 1,47          | 0,21        | 1,12          | 0,09        |
| GGT (UI/l a 37°C)                | 8,03          | 2,56        | 9,66          | 4,25        |

$\bar{x}$  : Valores médios;  
s  $\bar{x}$  : Desvio padrão da média.



\* Administração da Warfarina ao final da tarde.

FIGURA 5. Médias diárias das frequências cardíaca e respiratória de quatro equinos, antes e após a administração da Warfarina Técnica por via oral.

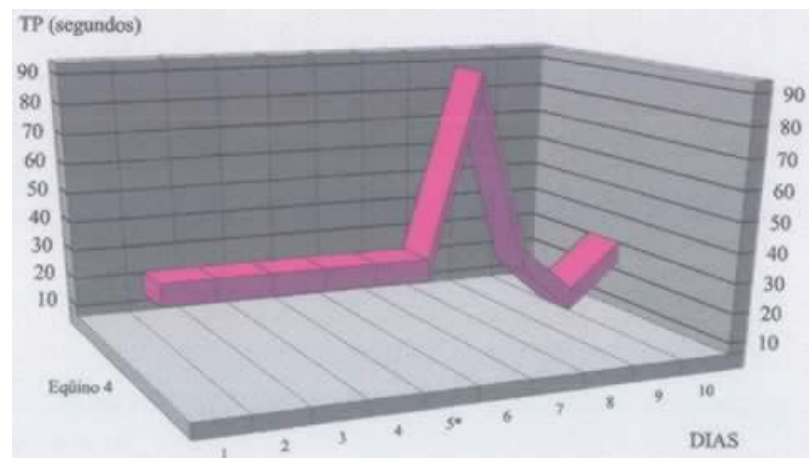
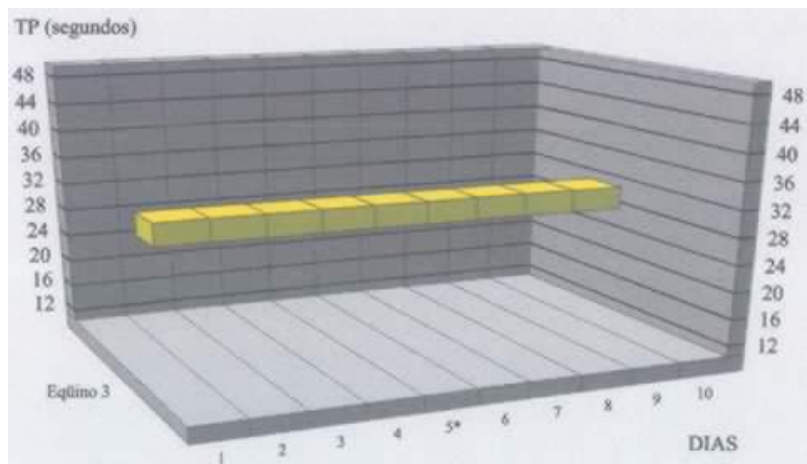
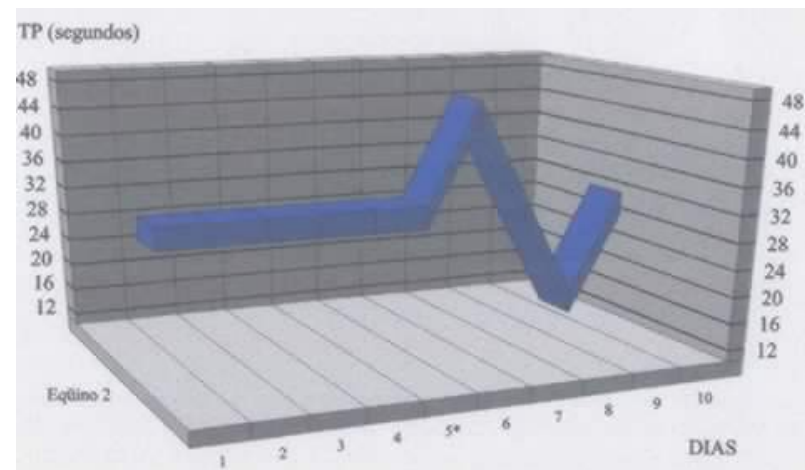
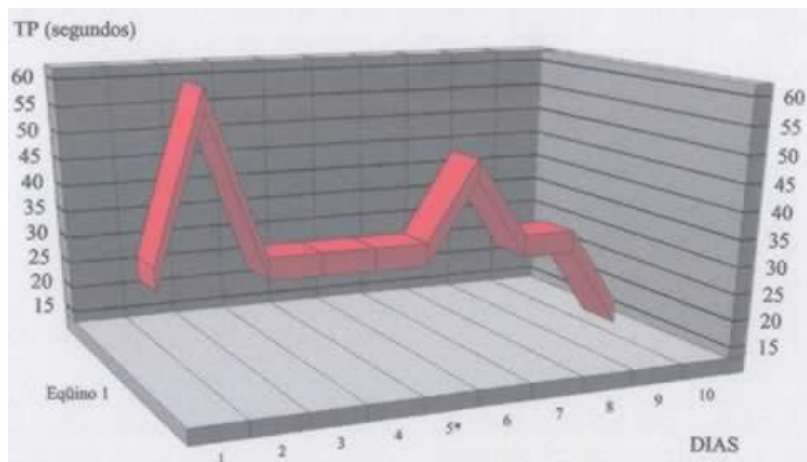
#### **4.2.2. Tempo de Protrombina - TP**

O TP médio dos eqüinos foi de 31 e 32 segundos, antes e após o tratamento com a Warfarina, salientando-se que a variação não foi significativa. No entanto, uma variação significativa ocorreu ao nível de 1% de probabilidade pelo teste "F" de Snedecor durante os cinco dias em que os eqüinos estiveram sob o efeito da Warfarina. O aumento do TP foi verificado no segundo dia após a administração do anticoagulante, sendo que o tempo máximo observado foi de 90 segundos. No terceiro dia, os valores já haviam retornado ao normal, chegando, inclusive, a valores interiores aos iniciais - no quarto dia, para os eqüinos dois e quatro, e, no quinto dia, para o eqüino um. O eqüino três apresentou o TP constante durante todo o período experimental.

Os perfis individuais do TP apresentados pelos eqüinos estão representados na Figura 6.

#### **4.2.3. Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPA)**

O TTPA médio observado antes da administração da Warfarina foi de 68 segundos enquanto que após sua administração o valor médio foi de 89 segundos. Essa variação foi significativa ao nível de 1% de probabilidade, de acordo com o teste "F" de Snedecor. Observou-se, ainda, uma variação significativa do TTPA durante o período em que os eqüinos estiveram sob o efeito da Warfarina, conforme pode ser observado



\* Administração da Warfarina ao final da tarde.

FIGURA 6. Perfis do TP de quatro eqüinos antes e após a administração da Warfarina Técnica, por via oral.

na Figura 7, onde estão representadas as médias diárias dos eqüinos antes e após a administração da droga.

#### **4.2.4. Creatinina e Gamaglutamil Transferase - GGT**

As concentrações médias de creatinina e de GGT foram 1,47 mg/dl e 8,03 UI/l durante o período anterior à administração da Warfarina. Após a administração, os valores foram 1,12 mg/dl e 9,66 UI/l, respectivamente. A variação observada não foi significativa ao se aplicar o teste "F" de Snedecor, ao nível de 5% de probabilidade. No 11º dia após a administração do anticoagulante, a concentração da creatinina foi 1,01 mg/dl e a de GGT foi de 10,17 UI/l.

#### **4.2.5. Uréia**

A concentração média da uréia sofreu um aumento significativo ao nível de 1% de probabilidade, quando comparados os períodos anterior e posterior a administração da Warfarina. Os resultados obtidos foram 28,15 mg/dl (o valor médio de referência) e 46,55 mg/dl (sob o efeito da droga). No 11º e no 16º dia, a dosagem da uréia foi novamente verificada, sendo então obtidos os valores de 46,6 e de 46,17 mg/dl, respectivamente.

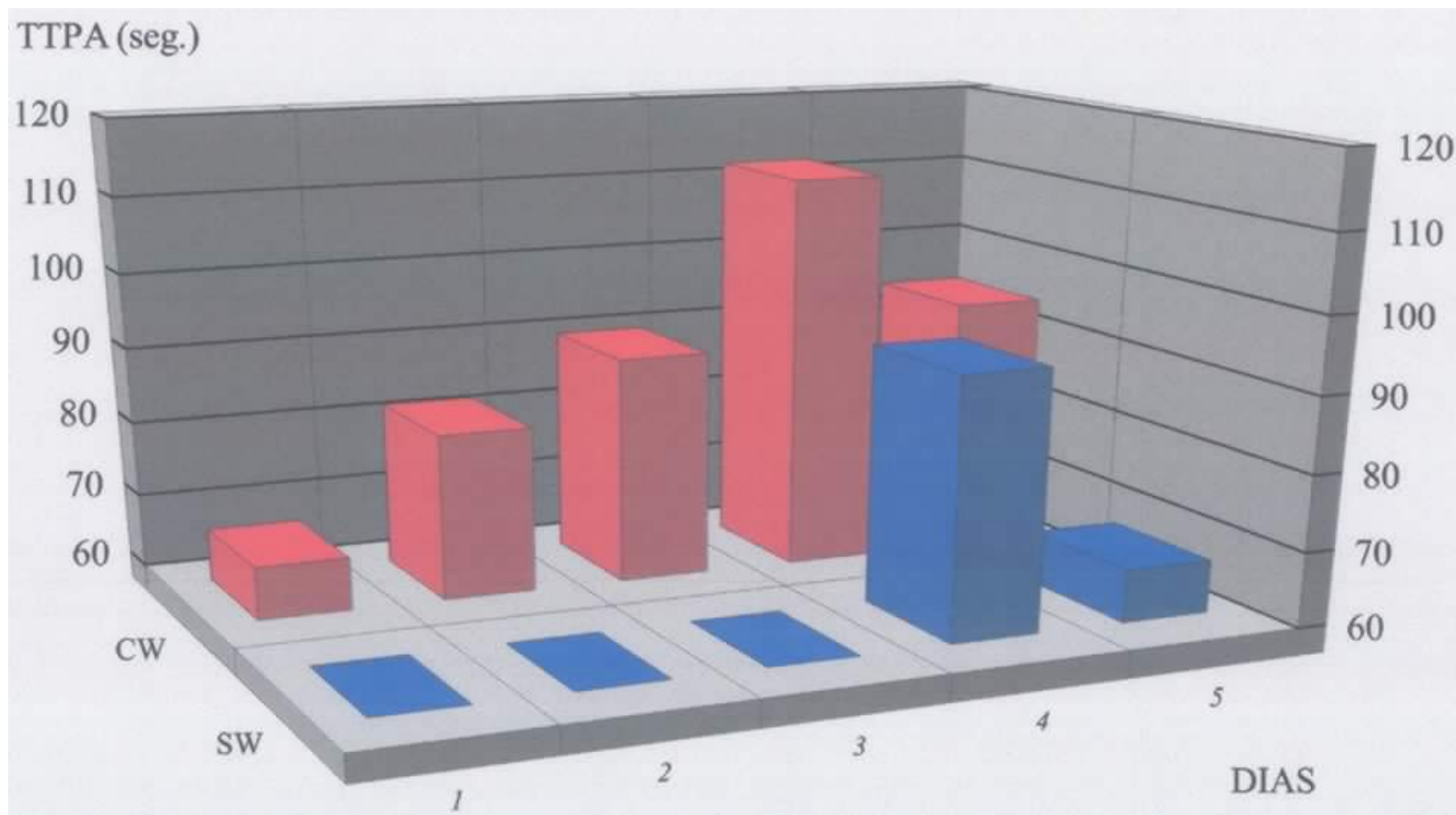


FIGURA 7. Médias diárias do TTPA de quatro eqüinos submetidos (CW) ou não (SW) à ação da Warfarina, durante cinco dias.

#### **4.2.6. Proteína Plasmática Total - PPT e Fibrinogênio**

Os eqüinos apresentaram a concentração média da PPT equivalente a 7,8 g/dl, antes e após a administração da droga. As concentrações médias do fibrinogênio foram de 365 e de 370 mg/dl, durante o período em que os eqüinos não foram submetidos à ação da Warfarina e após a sua administração, respectivamente. Tal variação não foi significativa estatística e laboratorialmente, sendo os valores normais para a espécie considerados entre 200 e 400 mg/dl, de acordo com FRASER (1991).

#### **4.2.7. Volume globular**

Os valores médios observados referentes ao volume globular não apresentaram variação significativa quando comparados os períodos anterior e posterior à administração da Warfarina, sendo essas médias equivalentes a 31 e 30%, respectivamente.

Os resultados médios individuais durante os dois períodos, à exceção daqueles referentes ao eqüino um, decresceram após a administração do anticoagulante, conforme Figura 8, embora de modo não significativo.

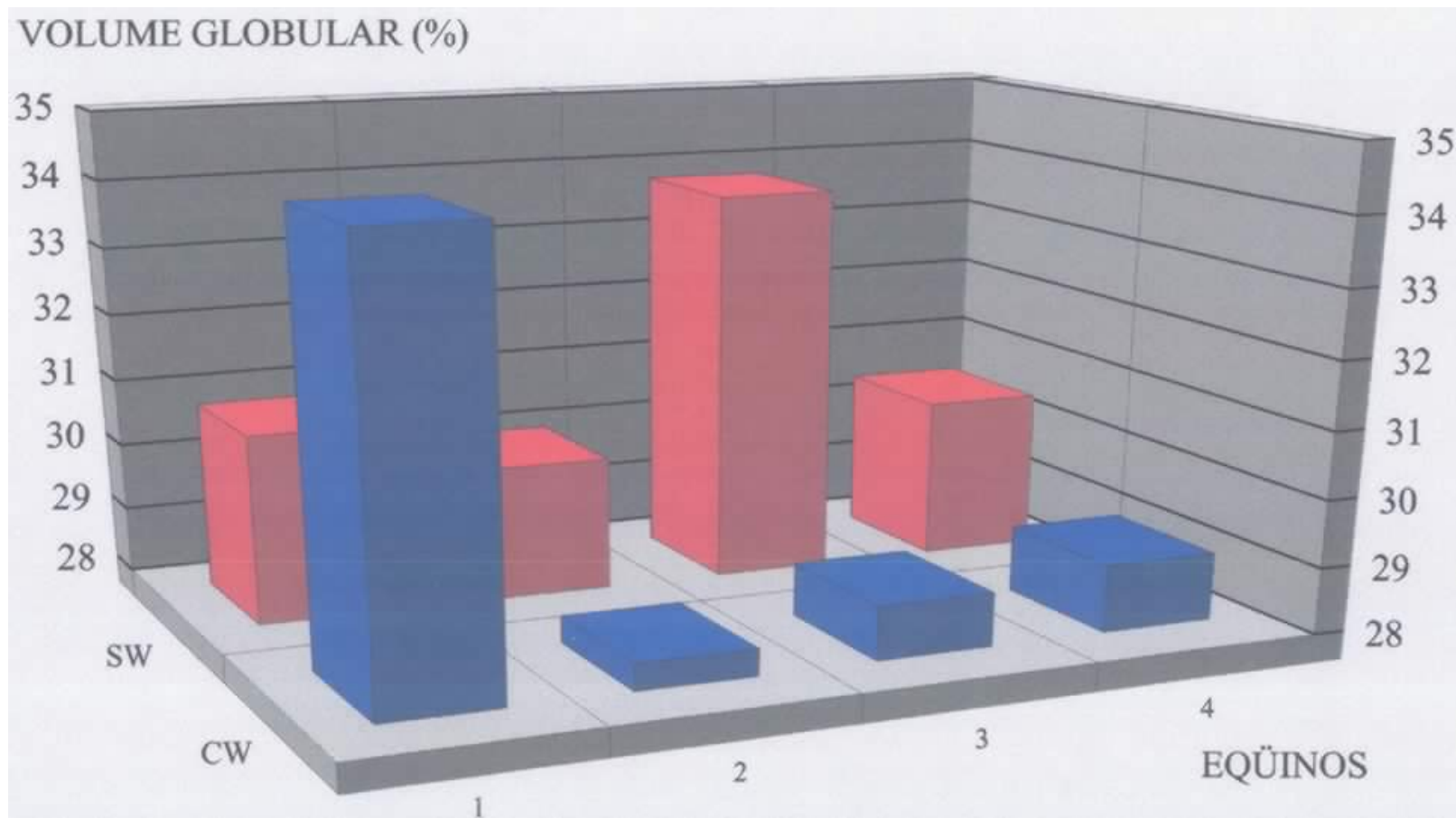


FIGURA 8. Valores médios do volume globular (%) de quatro eqüinos submetidos (CW) ou não (SW) à ação da Warfarina Técnica.

#### 4.2.8. Exame de urina

A urina dos eqüinos foi avaliada quanto à densidade específica, ao pH e à presença de leucócitos, de nitritos, de proteína, de glicose, de corpos cetônicos, de urobilinogênio, de bilirrubina e de sangue. Os valores referentes à densidade específica não foram considerados na avaliação, pelo fato de sofrerem a influência da ingestão de água, que não foi monitorada durante o experimento.

O pH urinário manteve-se entre 8,0 e 9,0, antes e após a administração da Warfarina. Exceção feita à presença de sangue e de proteína, os demais componentes analisados na urina foram negativos ou normais, tanto antes quanto após a administração da droga.

A hematúria foi verificada em todos os eqüinos somente após a administração do anticoagulante. Em um deles, ocorreu no primeiro dia pós-tratamento. Analisando-se a Tabela 5, pode-se verificar que houve variação quanto ao dia do início da hematúria e quanto ao seu final, nos diferentes eqüinos, bem como em relação ao seu grau de intensidade.

De modo geral, a hematúria ocorreu sempre acompanhada de proteinúria, em graus leves.

No 11º dia após a administração da droga, todos os componentes avaliados na urina foram negativos ou normais, incluindo-se o sangue e a proteína.

**TABELA 5.** Avaliação da hematúria ocorrida em eqüinos tratados com Warfarina Técnica por via oral.

| Dias após a administração<br>da Warfarina | Hematúria <sup>1</sup> |          |          |          |
|-------------------------------------------|------------------------|----------|----------|----------|
|                                           | Eqüino 1               | Eqüino 2 | Eqüino 3 | Eqüino 4 |
| 1 <sup>o</sup>                            | ++                     | -        | -        | -        |
| 2 <sup>o</sup>                            | +                      | -        | +        | +++      |
| 3 <sup>o</sup>                            | ++                     | -        | -        | +++      |
| 4 <sup>o</sup>                            | -                      | +        | ++       | +        |
| 5 <sup>o</sup>                            | -                      | -        | +        | -        |
| 11 <sup>o</sup>                           | -                      | -        | -        | -        |

<sup>1</sup> Avaliação pelo COMBUR<sup>10</sup> TEST (Boehring Mannheim).

- = negativo.

+ = positivo ( $\cong$  10 eritrócitos/ $\mu$ l de urina).

++ = positivo ( $\cong$  50 eritrócitos/ $\mu$ l de urina).

+++ = positivo ( $\cong$  250 eritrócitos/ $\mu$ l de urina).

#### **4.2.9. Readministração da Warfarina Técnica**

Os valores obtidos dos exames realizados antes e após a readministração da Warfarina Técnica, ocorrida após trinta dias, podem ser observados na Tabela 6. Vale lembrar que os exames foram realizados um dia antes da administração da droga e no quinto dia após sua administração - exceto a dosagem da uréia e a análise de urina, que foram avaliadas um dia antes e durante os primeiros cinco dias após o tratamento dos eqüinos.

Dentre os resultados obtidos, apenas a contagem global de leucócitos apresentou maior variação, de  $7,53 \times 10^3/\text{mm}^3$  para  $10,11 \times 10^3/\text{mm}^3$  de sangue.

Obtidos diariamente, os valores referentes à concentração de uréia dos quatro eqüinos podem ser verificados na Figura 9, onde se demonstra que a média obtida antes do tratamento foi de 41,37 mg/dl e após o tratamento, de 40,86 mg/dl.

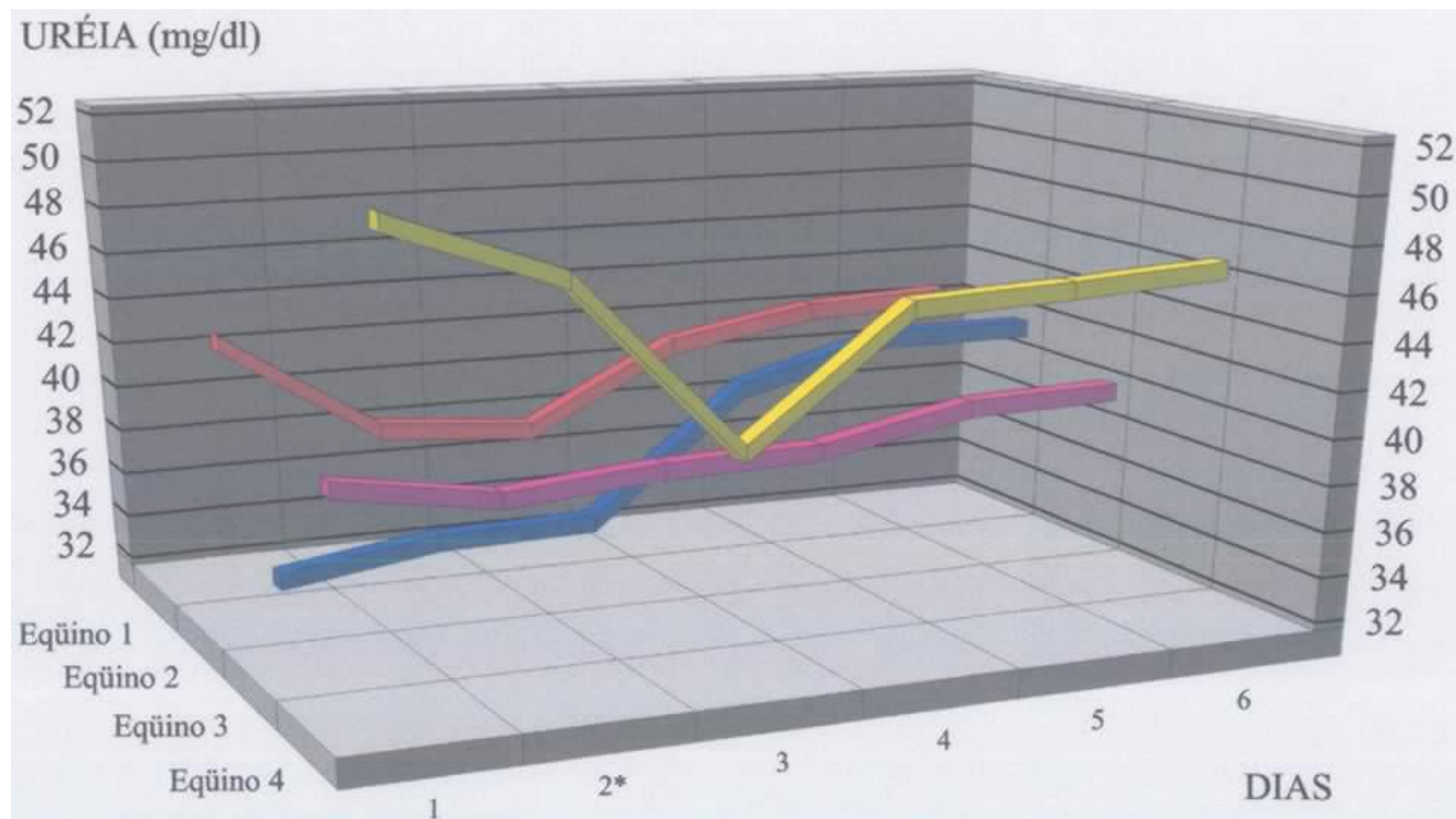
Ao exame de urina, todos os eqüinos apresentaram hematúria, com início no segundo dia após a administração da droga, conforme Tabela 7.

**TABELA 6.** Valores médios dos parâmetros sanguíneos de quatro eqüinos, antes e após a readministração da Warfarina por via oral.

| Parâmetros avaliados                                           | Sem Warfarina<br>$\bar{x}$ | Com Warfarina<br>$\bar{x}$ | Valores normais <sup>1</sup> |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------------|
| Números de eritrócitos totais<br>( $\times 10^6/\text{mm}^3$ ) | 4,91                       | 4,76                       | 6,0-12,0 <sup>2</sup>        |
| Número de leucócitos totais ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )      | 7,53                       | 10,11                      | 6,0-12,0                     |
| Hemoglobina (g%)                                               | 10,0                       | 9,75                       | 10-18,0                      |
| TP (seg.)                                                      | 30,0                       | 26,0                       | 22-30                        |
| TTPA (seg.)                                                    | 82,5                       | 90,0                       | 42-70                        |
| Creatinina (mg/dl)                                             | 0,96                       | 0,99                       | 1,2-1,9                      |
| GGT (UI/l)                                                     | 9,57                       | 8,01                       | 4,3-13,4 <sup>2</sup>        |
| Uréia                                                          | 41,37                      | 40,86                      | 21-43                        |

<sup>1</sup> Conforme DUNCAN & PRASSE (1982).

<sup>2</sup> Conforme SILVEIRA (1988).



\* Primeiro dia após a administração da Warfarina.

FIGURA 9. Concentrações de uréia de quatro eqüinos tratados oralmente com Warfarina Técnica.

**TABELA 7.** Avaliação da hematúria ocorrida em eqüinos após a readministração da Warfarina Técnica por vial oral.

| Dias após a administração<br>da Warfarina | Hematúria |          |          |          |
|-------------------------------------------|-----------|----------|----------|----------|
|                                           | Eqüino 1  | Eqüino 2 | Eqüino 3 | Eqüino 4 |
| 1 <sup>o</sup>                            | -         | -        | -        | -        |
| 2 <sup>o</sup>                            | -         | -        | -        | +++      |
| 3 <sup>o</sup>                            | +++       | -        | ++       | -        |
| 4 <sup>o</sup>                            | -         | +        | +++      | -        |
| 5 <sup>o</sup>                            | -         | -        | -        | -        |

- = negativo.

+ = positivo ( $\cong$  10 eritrócitos/ $\mu$ l de urina).

++ = positivo ( $\cong$  50 eritrócitos/ $\mu$ l de urina).

+++ = positivo ( $\cong$  250 eritrócitos/ $\mu$ l de urina).

## 5. DISCUSSÃO

### 5.1. Primeira etapa

#### 5.1.1. Eficiência do método

De um modo geral, o método mostrou-se menos eficiente quando comparado àqueles estudados por POZZETTI (1993) e SILVA (1996), que apresentaram eficiência de 100 e de 95%, respectivamente. Mas essa diferença já era esperada, pois em aplicações tópicas a Warfarina Técnica mantém-se em concentrações mais altas no dorso dos animais tratados, em consequência de sua baixa ou quase inexistente absorção pela pele, conforme citam DELPIETRO *et al.* (1991). Se considerarmos as afirmações de THIJSEN *et al.* (1983), segundo os quais o tempo decorrido para que seja atingida a concentração plasmática máxima da Warfarina, quando administrada por via oral em eqüinos, pode variar de três a 11 horas, podemos explicar, provavelmente, a variação do número de morcegos intoxicados no grupo-teste. Dessa forma, o

equino-teste que apresentou a concentração máxima da Warfarina no período mais próximo da alimentação dos morcegos possibilitou que esses ingerissem maior quantidade da droga e se intoxicassem (no caso, o grupo-teste 1, no qual houve um maior número de morcegos intoxicados).

Poder-se-ia, também, aventar a possibilidade da alimentação dos morcegos pertencentes aos diferentes grupos ter-se dado em horários distintos e, então, a situação seria inversa à anteriormente citada. No entanto, observações pessoais em nível de cativeiro, permitem que essa possibilidade seja menos considerada, embora não descartada. Isso porque normalmente os morcegos iniciam sua alimentação tão logo os equinos sejam colocados nos morcegários. Essa alimentação, muitas vezes, não é ininterrupta: o morcego caminha sobre o animal, escolhe o local onde será aberta a ferida, alimenta-se, sai e volta mais tarde, por uma ou mais vezes, até completar a sua ingestão diária de sangue, cuja média em cativeiro varia de 15 a 16 ml/dia, de acordo com McFARLAND & WIMSATT (1969), citados por TURNER (1975), de 18,3 e 18,6 ml/dia para machos e fêmeas não grávidas, respectivamente, conforme LORD *et al.* (1981) e em torno de 19 ml/dia segundo observações de SILVA *et al.* (1997b).

Além disso, vários estudos citados na literatura, bem como os resultados laboratoriais realizados em equinos neste trabalho, sugerem variações quanto à farmacocinética da Warfarina na espécie em questão.

O fato é que tais dados podem constituir um ponto negativo para a administração da Warfarina Técnica por via oral, principalmente considerando-se sua utilização em nível de campo, em condições naturais. Normalmente, as metodologias testadas apresentam menor eficiência em nível de campo, influenciadas pelas condições ambientais e, talvez, pela própria dificuldade de execução do método, haja vista o maior número de animais. Esta metodologia em particular possivelmente teria sua eficiência comprometida não só pelos fatores ambientais mas também por aqueles inerentes à droga utilizada na espécie eqüina. Por outro lado, o fato de ser testado um maior número de eqüinos pode ser positivo, pois não se determinou o tempo médio em que ocorre a concentração máxima da Warfarina. O maior número avaliado foi num total de seis eqüinos, quando os valores observados foram de três, cinco, sete, oito, nove e 11 horas.

Um dos fatores que poderia diminuir a eficiência da metodologia estudada seria o ciclo lunar. De acordo com TURNER (1975), nas noites de Lua Cheia a atividade dos morcegos hematófagos é extremamente afetada, tendo sido observadas reduções de até 95% de animais mordidos, durante períodos de Lua Cheia. No caso da administração sistêmica da Warfarina, não só no que se refere aos eqüinos mas também a outras espécies animais, haveria a necessidade de se programar o tratamento dos animais levando-se em consideração, além da fase da Lua, também a ocorrência de chuvas torrenciais e ventos fortes que levam o morcego *D. rotundus* a permanecer em seu abrigo durante a maior parte da noite, conforme citam WIMSATT (1969) e ERKERT (1982). Quando da administração

por via oral em eqüinos, também é importante a verificação do horário ideal, de acordo com aquele previsto para a alimentação do morcego *D. rotundus*, sendo que segundo UIEDA (1992a), 30,4% deles deixam seus abrigos entre 21:00 e 23:00 horas e 39,1% entre 1:00 e 3:00 horas. Observações de ALENCAR *et al.* (1994) revelaram que os morcegos *D. rotundus* saem em maior número entre 19:00 e 23:00 horas. Essa situação é extremamente indesejável aos proprietários e criadores de animais, pois os mesmos preferem metodologias mais práticas.

### **5.1.2. Aspectos anatomopatológicos**

Os achados de necropsia observados nos morcegos mortos revelaram alterações condizentes com aquelas verificadas em casos de intoxicação pela Warfarina, concordando com citações de HATCH (1982) quanto à maior ocorrência de hemorragias na cavidade abdominal e nas regiões articulares. Por outro lado, não foram verificadas hemorragias nas membranas alares e uropatágio. Além disso, foram raros os achados em nível de órgãos, discordando de FLORES-CRESPO *et al.* (1976) e SILVA (1996). Vale salientar, no entanto, que as concentrações da Warfarina utilizadas pelos autores foram diferentes daquela utilizada neste estudo, bem como a via de aplicação, que foi tópica. Além disso, os autores citados não realizaram observações mais detalhadas, referindo-se aos achados de necropsia de um modo geral.

Os sinais de intoxicação dos morcegos *D. rotundus* começaram no quarto dia após a administração da droga, tardiamente em relação ao experimento de SILVA (1996) que cita alterações comportamentais de morcegos no segundo dia após o tratamento tópico de eqüinos. Comparando-se os resultados das duas metodologias e informações referentes à meia-vida biológica da Warfarina em eqüinos, equivalente a 13,3 horas, verifica-se que o quadro de intoxicação parece evoluir de forma mais intensa quando a droga é aplicada topicamente, pois os morcegos têm contato com o anticoagulante mais de uma vez, resultando em uma concentração maior, com efeitos mais rápidos e, pelo que tudo indica, mais disseminados no organismo. Ao se administrar a Warfarina por via oral por volta de 17:00 horas, os morcegos ingerem a droga juntamente com o sangue na primeira noite. Na segunda noite, entretanto, a Warfarina já foi quase totalmente eliminada do organismo dos eqüinos. Segundo observações de THYSSEN *et al.* (1983), 75% da droga já teria sido eliminada após 24 horas. Dessa forma, os morcegos têm contato com a Warfarina apenas uma vez e os seus efeitos são verificados somente após alguns dias.

Os resultados negativos dos exames de Imunofluorescência Direta, para o diagnóstico da Raiva, reforçam a hipótese de uma atuação da Warfarina como a causa *mortis* dos animais .

## **5.2. Segunda etapa**

### **5.2.1. Aspectos clínicos**

São várias as causas que podem levar ao aumento das frequências respiratória e cardíaca, incluindo-se desde os aumentos fisiológicos, provocados por estresse e por exercícios, até o envenenamento, a agonia, a anestesia e a septicemia, conforme CALDAS (1989), além de anemia e todos os fatores que possam afetar a atividade sinusal, de acordo com FRASER (1991). Considerando-se a ação da Warfarina, esses aumentos poderiam ser provocados por quadros de anemia resultantes de hemorragias internas. Porém, os valores observados em relação ao volume globular, cuja variação não foi significativa antes e após a administração da droga, não sugerem a ocorrência desse processo. A diminuição do volume globular foi verificada em dois eqüinos que, intoxicados pela Warfarina, apresentavam hemorragias internas, segundo HOVEN & FRANKEN (1981).

Acredita-se que os aumentos observados, tanto na frequência respiratória quanto na cardíaca, tenham sido provocados pelo estresse dos animais, esse causado, provavelmente, pela execução dos testes. Vale salientar que ocorreram algumas alterações comportamentais nos eqüinos, observadas ao longo do período experimental. Com o passar dos dias, os equídeos demonstraram irritação por não serem conduzidos ao pasto de imediato, pois eram primeiramente submetidos aos exames clínicos e à coleta de amostra

sangüínea. Essa irritação manifestou-se principalmente pela relutância dos animais em se submeterem aos exames.

O que reforça a hipótese de estresse é o fato de que os valores tenham permanecido dentro dos limites normais, considerados entre 23 e 70 batimentos cardíacos por minuto, de acordo com FRASER (1991), e de 10 a 14 movimentos respiratórios por minuto, conforme CALDAS (1989).

Os aspectos clínicos foram verificados diária e criteriosamente entre 7:00 e 8:00 horas, horários esses considerados menos influenciáveis pelas condições ambientais e mais seguros para a análise de movimentos respiratórios, frequência cardíaca e temperatura corporal, segundo COSTA *et al.* (1997).

Os valores referentes à temperatura corporal dos eqüinos também se apresentaram de acordo com os limites de normalidade, entre 36,4 e 37,5°C, conforme COSTA *et al.* (1997).

### **5.2.2. Aspectos laboratoriais**

Os valores observados do TP, tanto antes quanto após a administração da Warfarina Técnica, foram superiores àqueles verificados por WAGNER (1981a,b). De acordo com o autor, os valores normais de eqüinos variam de 8,9 a 9,4 segundos enquanto que, sob o efeito da Warfarina, os valores médios são de 21,6 segundos, quando se administram doses superiores à recomendada para fins terapêuticos. O TP normal de

eqüinos, de acordo com BOGAARD *et al.* (1985), varia de 10,9 a 13,4 segundos mas, conforme DUNCAN & PRASSE (1982), a variação é de 22 a 30 segundos. Essas diferenças podem ser explicadas considerando-se citações de BOGAARD *et al.* (1985), segundo as quais a procedência da tromboplastina tecidual utilizada no teste de Quick, no que se refere à espécie animal, pode levar a resultados discrepantes, sendo mais indicada a tromboplastina eqüina. Geralmente, os valores citados na literatura não são acompanhados pelo tipo de reativo utilizado, não informando a partir do cérebro de que espécie animal os mesmos foram preparados. Neste trabalho, o reativo utilizado no teste de Quick foi preparado a partir de cérebro de coelho e os resultados obtidos foram analisados de acordo com os valores de referência dos próprios animais, antes da administração da droga, sendo estabelecidos como normais conforme a técnica aplicada. Dessa forma, a variação em relação aos valores considerados normais por outros autores não é relevante.

No que se refere à dose de Warfarina Técnica utilizada, os valores do TP indicam que o efeito terapêutico não teria sido atingido em dois eqüinos, com base em afirmações de BOGAARD *et al.* (1985), segundo os quais esse efeito em drogas anticoagulantes é verificado quando o TP apresenta-se de 1,5 a duas vezes superior ao valor inicial (referência). O valor de referência individual foi de 36 segundos para o eqüino um e de 30 segundos para os demais. Considerando-se um aumento de 1,5 vezes do TP inicial, o efeito terapêutico da Warfarina seria estabelecido ao se verificar os valores de 54 segundos para o eqüino um e de 45 segundos para os eqüinos dois, três e quatro. Assim, apenas os eqüinos dois e quatro apresentaram esses aumentos, no segundo dia após o

tratamento com o anticoagulante, sendo que um deles, o equino quatro, chegou a apresentar um TP três vezes superior. No equino um, a dose administrada provavelmente também atingiria o efeito terapêutico, não fosse o alto valor do TP observado no segundo dia do período experimental, ainda antes da administração da droga. Por ocasião dos testes, verificado o aumento desse valor, procedeu-se à repetição do TP; no entanto, igual resultado foi observado. Acredita-se que possa ter havido alguma falha referente à coleta e/ou manuseio do sangue desse equino em particular, haja vista que os resultados dos outros animais foram bastante semelhantes entre si.

Além disso, um dos equinos apresentou o TP constante durante todo o período experimental, tanto antes quanto após o tratamento com a droga anticoagulante. Essa refratariedade dos equinos quanto aos efeitos da Warfarina foi também observada por THIJSEN *et al.* (1983); os autores comentaram que é conhecida a resistência a essa droga em seres humanos e ratos, sendo provavelmente de origem genética ou então causada por uma dieta com maior concentração de vitamina K. GERHARDS & BARTHOLMES (1987) também relatam o caso de dois equinos com claudicação intermitente, nos quais a Warfarina foi administrada sem que os TP sofressem quaisquer alterações. Segundo os autores, os equinos em questão são geneticamente resistentes à Warfarina. Neste experimento, os valores constantes do TP observados em um dos equinos não se explicam por uma dieta com maiores concentrações de vitamina K, pois todos os animais receberam rigorosamente o mesmo tratamento durante todo o período experimental.

Estudos de BELL & CALDWELL (1973), referentes à resistência de ratos à Warfarina, sugerem que isso ocorra por uma mutação que altera o sistema enzimático responsável pela conversão da forma epoxide da vitamina K a vitamina K<sub>1</sub> e, assim, a enzima não é inibida pela Warfarina. Vários outros pesquisadores são coniventes com essa afirmação, entretanto, neste experimento, embora o equino três tenha apresentado o TP constante, o mesmo não ocorreu em relação ao TTPA. Uma vez que a resistência à Warfarina ocorra porque a enzima epoxide redutase não é inibida pela droga, os estoques de vitamina K<sub>1</sub> ficam inalterados e, conseqüentemente, todos os fatores vitamina K- dependentes. Ou seja, o TTPA, que avalia os fatores dos sistemas intrínseco e comum da coagulação, também seria constante em equinos resistentes, já que nesses sistemas estão envolvidos alguns fatores vitamina K - dependentes: II, IX e X. Esses resultados sugerem que a refratariedade do animal em questão não foi total e que, talvez, em equinos, tal processo esteja ligado não propriamente à resistência à Warfarina, mas a algum dos fatores considerados pelo teste de Quick que avalia o sistema extrínseco da coagulação, a saber, os fatores III e VII, além do sistema comum, os fatores I, II, V e X, conforme DUNCAN & PRASSE (1982).

Por outro lado, os aumentos máximos do TP verificados no segundo dia após a administração da Warfarina estão de acordo com observações de BYARS *et al.* (1986) e também com afirmações de BYWATER (1982), segundo o qual o efeito das drogas derivadas dos cumarínicos é detectado somente após 48 horas.

Os aumentos verificados no TTPA após a administração da Warfarina concordam com resultados obtidos por SCOTT *et al.* (1979) e HOVEN & FRANKEN (1981).

Segundo GENTRY *et al.* (1992), há de modo geral uma concordância de que os testes do TTPA e TP mostram um aumento significativo quando a atividade biológica de um único fator da coagulação está reduzida em 30% do normal ou quando há redução da atividade biológica de múltiplas proteínas da coagulação. No caso específico da Warfarina, estando envolvidos os fatores II, VII, IX e X da coagulação, a segunda condição é válida - o que não quer dizer que seja a única. No entanto, o TP apresenta o seu maior aumento mais precocemente quando comparado ao TTPA (quarto dia), porque o fator VII é um dos primeiros a sofrer a insuficiência da vitamina K, como já foi citado anteriormente.

Os resultados referentes às concentrações de fibrinogênio não concordam com observações de AMIN *et al.* (1986) e de SILVA (1994), que verificaram sua diminuição em equinos tratados com Warfarina, embora isso não tenha sido significativo em nível laboratorial. HOVEN & FRANKEN (1981) também relatam menores concentrações dessa proteína; no entanto, o equino já apresentava sinais clínicos de intoxicação pela droga.

Dentre todos os parâmetros avaliados, a PPT foi o que apresentou os valores mais uniformes, concordando com os relatos de SILVA *et al.* (1995a). Esse resultado permite maior segurança ao se avaliar o volume globular, pois um aumento conseqüente de

uma desidratação poderia mascarar uma possível diminuição das células sanguíneas, em consequência de hemorragias internas. O volume globular, como já foi comentado anteriormente, não sofreu alteração. Além disso, a diminuição da concentração da PPT poderia ocorrer, de acordo com COLES (1984), associada a hepato e nefropatias, alterações essas cabíveis à ação da Warfarina cujo metabolismo e excreção estão ligados a esses órgãos. Os resultados referentes ao hematócrito concordam com os estudos de ANDA LÓPEZ *et al.* (1977) e de OSUNA & EDDS (1982b), ao administrarem Warfarina em bovinos e suínos, respectivamente. Valores do hematócrito diminuídos foram observados em um equino tratado com Warfarina; no entanto, o animal apresentava sintomas de intoxicação pela droga, conforme HOVEN & FRANKEN (1981).

A verificação da função hepática foi realizada através da dosagem da concentração da GGT e o fato de não ter havido variação após o tratamento com a Warfarina Técnica sugere que esta não tenha causado danos ao órgão em questão. Essa hipótese pode ser reforçada considerando-se os resultados obtidos em relação à concentração da PPT.

A dosagem da concentração de creatinina corresponde a um teste de função renal e quaisquer anormalidades que possam levar à diminuição da velocidade de filtração glomerular podem causar o seu aumento no plasma, conforme COLES (1984). Além disso, as lesões tubulares podem impossibilitar sua eliminação, segundo SILVEIRA (1988). Como não houve alteração na concentração de creatinina, a droga provavelmente não chegou a alterar a função normal do sistema urinário.

Ainda para a análise da função renal, tem-se a dosagem da concentração de uréia, cujos valores apresentaram um aumento significativo, inicialmente. No entanto, considerando-se que, geralmente, aumentos na concentração da uréia são acompanhados por aumentos também na concentração da creatinina, e que esta não sofreu alteração, decidiu-se pela repetição dos testes. Além disso, os valores não se mostraram confiáveis pois, segundo estudos de OSBORNE *et al.* (1972), não ocorrem aumentos significativos da uremia durante os estádios mais precoces da insuficiência renal aguda, sendo necessário um período suficiente para que seja observado o acúmulo da uréia. Por ocasião da repetição dos testes, não foi verificada nenhuma alteração significativa, conforme era esperado. É importante lembrar que as técnicas utilizadas para a verificação da concentração da uréia foram distintas quando esta foi processada na primeira e na segunda vezes. Os valores normais diferem de uma técnica para outra, sendo superiores quando os testes são realizados através do aparelho Reflotron, conforme estudos de MACHADO *et al.* (1994). À exceção dos valores médios referentes à concentração da GGT, os demais exames realizados pelo sistema Reflotron - creatinina e uréia - estão dentro dos limites verificados pelo autor. De qualquer forma, os resultados obtidos em relação à creatinina nos dão segurança quanto à ação da droga no que diz respeito à função renal, sendo, inclusive, a dosagem da concentração de creatinina mais indicada do que a de uréia, pelo fato da primeira não ser influenciada pela dieta ou por fatores catabólicos como a última, de acordo com COLES (1984).

A hematúria observada nos eqüinos após a administração da Warfarina Técnica constitui um achado muito importante, considerando-se que, segundo BYWATER (1982), os primeiros sinais de hemorragia provocada por esse anticoagulante ocorrem na urina. Todos os eqüinos apresentaram hematúria, incluindo-se o de número três, cuja atividade da protrombina foi constante durante todo o período experimental - o que mais uma vez coloca em dúvida as hipóteses referentes à resistência dos eqüinos à Warfarina. O eqüino quatro apresentou os maiores graus de hematúria após a primeira administração da droga e, embora o teste utilizado não seja tão preciso nesse aspecto, vale ressaltar que esse mesmo animal também foi aquele que apresentou os maiores valores individuais do TP e do TTPA após o tratamento. O eqüino dois, cujo grau de hematúria foi o menor, após as duas administrações da Warfarina, também apresentou os valores referentes ao TP e TTPA aumentados. Esses resultados sugerem variações quanto ao efeito da Warfarina Técnica na espécie eqüina, concordando com THIJSEN *et al.* (1983).

Os demais exames realizados por ocasião da readministração da Warfarina Técnica tiveram como único objetivo a verificação das condições dos eqüinos, posto que a amostragem não foi significativa estatisticamente.

### **5.3. Considerações finais**

Uma vez discutidos separadamente os resultados das duas etapas, os mesmos serão agora analisados em conjunto.

Como pôde ser observado pelos resultados, os principais problemas, ou fatores limitantes, quanto ao uso da metodologia proposta, foram a diferente eficiência do método ao eliminar os *D. rotundus* nos dois eqüinos tratados, sua baixa eficiência em relação a outros métodos e a hematúria provocada nos eqüinos.

Primeiramente, poder-se-ia questionar o seguinte: se o método não foi tão eficiente quanto aqueles referentes ao uso tópico da droga em eqüinos, por que então não abandoná-lo? A resposta é puramente de ordem ecológica. Seria muito mais simples aplicar a droga topicamente, quando os morcegos seriam eliminados controlando-se a Raiva em Herbívoros; no entanto, muitos pesquisadores, principalmente Biólogos, fazem restrições a essas metodologias. Segundo eles, os morcegos hematófagos que tiveram contato corporal com o anticoagulante podem deixar resquícios da droga em abrigos ou até mesmo em árvores, quando então outros animais, em geral outras espécies de morcegos, os pássaros e outras aves, seriam indiretamente afetados. Além disso, algumas alterações poderiam ocorrer dentro da própria população de *D. rotundus*, conforme comenta UIEDA (1992b). Segundo o autor, a aplicação tópica de Warfarina, seja no animal parasitado ou no dorso dos morcegos hematófagos, pode causar um desequilíbrio entre machos e fêmeas da colônia, sendo as últimas eliminadas em maior número pelo seu hábito mais exacerbado de lambe uns aos outros. Muitos pesquisadores, inclusive, criticam qualquer tipo de controle de morcegos hematófagos.

Com base nas explanações apresentadas até aqui, o que se procura é uma metodologia que ao ser aplicada, não agrida a Natureza ou que o faça minimamente. Por

outro lado, a meta também é o controle da Raiva em Herbívoros, logo, o controle dos morcegos *D. rotundus* precisa ser realizado.

Dessa forma, as metodologias indicadas seriam aquelas mais específicas, ou seja, aquelas que criem condições para que rigorosamente apenas os morcegos hematófagos tenham contato com a droga. Sob esse aspecto, as administrações sistêmicas de substâncias anticoagulantes são as mais recomendadas. Considerando-se a preferência alimentar dos *D. rotundus*, os estudos referentes à ação dos anticoagulantes devem ser realizados em várias espécies de mamíferos para que o controle seja bem sucedido.

Embora o uso oral da Warfarina em eqüinos não tenha sido inócuo aos animais tratados e sua eficiência não tenha sido tão alta, isso não significa que a metodologia deva ser esquecida. Na realidade, este é um trabalho inicial dentre vários outros que podem ser realizados no sentido de aprimorar a técnica, visando sempre uma maior eficiência. eliminando maior número de morcegos com garantia de inocuidade à espécie eqüina. Um dos primeiros estudos complementares a serem realizados talvez seja quanto ao período de tempo em que é alcançada a concentração plasmática máxima da Warfarina em eqüinos, estabelecendo-se assim os valores médios. Sabe-se que há variações que podem comprometer a técnica, porém, não foram determinados os valores médios para a espécie, trabalhando-se com amostras significativas. O aumento da dose da Warfarina utilizada também pode ser viável, provavelmente com a administração simultânea de vitamina K<sub>1</sub>, eliminando-se a possibilidade da ocorrência de hematúria ou quaisquer outras alterações

nos eqüinos, atingindo-se concentrações plasmáticas mais efetivas no controle dos morcegos hematófagos.

De qualquer maneira é preciso deixar claro que esses são trabalhos experimentais e, até que seja encontrada a dose segura da Warfarina para uso oral na espécie eqüina, não é indicada sua utilização rotineira. Além dos riscos pela administração existem ainda os fatores que podem interagir com a droga aumentando a sua toxicidade.

Por tudo o que foi dito, a autora sugere que estudos subsequêntes sejam delineados e executados, de tal modo que se possa obter o uso rotineiro desta metodologia de aplicação de vampiricida em eqüinos, permitindo assim, a sua industrialização e comercialização.

## 6. CONCLUSÕES

Com base nas condições experimentais e na metodologia utilizadas, pode-se concluir que:

- a Warfarina Técnica, nas doses de 1,0 e de 3,0 mg/kg de peso vivo, por via oral, em eqüinos, não foi suficiente para causar a morte dos morcegos da espécie *D. rotundus* que se alimentaram de seu sangue;
- a Warfarina Técnica, quando utilizada por via oral em eqüinos na dose de 4,0 mg/kg de peso vivo, apresentou uma eficiência média de 68,75%;
- os morcegos *D. rotundus* alimentados com o sangue de eqüinos tratados com a Warfarina Técnica foram eliminados num prazo de cinco a 13 dias;

- as principais alterações externas de intoxicação pela Warfarina que ocorrem em morcegos hematófagos são as hemorragias articulares;

- o achado anatomopatológico mais freqüente em morcegos *D. rotundus*, mortos pela ação da Warfarina Técnica, é a hemorragia na cavidade abdominal;

- a Warfarina Técnica, administrada a eqüinos na dose de 4,0 mg/kg de peso vivo, não causa alterações significativas na temperatura corporal, no tempo de protrombina, nas concentrações de fibrinogênio, creatinina, uréia e proteínas plasmáticas totais, bem como na atividade da gamaglutamil-transferase;

- eqüinos tratados com a Warfarina Técnica apresentam o tempo de protrombina máximo no segundo dia após sua administração;

- a Warfarina Técnica, quando administrada na dose de 4,0 mg/kg de peso vivo, causa um aumento significativo no tempo de tromboplastina parcial ativada de eqüinos;

- é observada hematúria, em diferentes graus, em eqüinos tratados com Warfarina Técnica, por via oral, na dose de 4,0 mg/kg de peso vivo;

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACHA, P.N. 1968. Epidemiologia de la Rabia Bovina Paralítica transmitida por los quirópteros *Bol. Ofic. Sanit. Panam.*, 64(5):411-429.
- ACHA, P.N. & MALAGA-ALBA, A. 1988. Economic losses due to *Desmodus rotundus*. In: GREENHALL, A.M. & SCHMIDT, U. *Natural History of Vampire Bats*. CRC Press, Florida, p. 207-214.
- AGUIAR, A. de A. 1995 O controle de morcegos hematófagos pela aspersão de *Vampiricida em eqüinos*. Tese de Mestrado, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 52 p.
- ALENCAR, J.E de; BARROS, N.N.; PICCININI, R.S.; MOREIRA PINTO, V.A. & TOMÉ, G.S. 1976. Estudo sobre a epidemiologia da Doença de Chagas no Ceará. V. Quirópteros infectados com *Tripanossomo tipo cruzi*. *Rev. Soc. Med. Trop.*, 10(6):311-321.

- ALENCAR, O.A. de; GORGÔNIO, F. de A.; SEVERO, J.E.V & FREITAS, C.E.A de. 1982. Resultados de experimentos realizados com o uso da Warfarina por via intramuscular em animais mordidos por morcegos hematófagos nos Estados de Piauí e Rio Grande do Norte. *Res. Bibliograf. sobre Raiva*, M.A., ano VIII, 79:1-5.
- ALENCAR, O.A de & COSTA, G. da S. 1985. O emprego da Warfarina, 3(alfa-acetonil benzil)-4-hidroxycumarina, no combate aos morcegos hematófagos por via intramuscular (IM) em equídeos no Estado do Piauí. *Rev.Bras.Med.Vet.*, 7(6):175-177.
- ALENCAR, O.A. de; FREITAS, C.E.A.; ROEHE, P.M.; RODRIGUES, I. & SEVERO, J.E.V. 1986. Avaliação do comportamento de produtos à base de Warfarina, 3-(alfa-acetonil-benzil)-4-hidroxycumarina no combate aos morcegos hematófagos por aplicação via intramuscular (IM) em bovinos. *Arq.Bras.Med. Vet. Zoot.*, 38(1):43-50.
- ALENCAR, O.A de; SILVA, G.A.P. da; ARRUDA, M.M. de; SOARES, A.J. & GUERRA, D. de Q. 1994. Aspectos biológicos e ecológicos de *Desmodus rotundus rotundus* (Chiroptera) no Nordeste do Brasil. *Pesq. Vet. Bras.*, 14(4):95-103.
- AMIN, T.M.; SIRS, J.A.; ALLEN, B.V. & COLLES, C.M. 1986. Effects of Warfarin on blood rheology in navicular disease. *Rev. Vet. Science*, 40:308-312.

AMORIM, A.M de; PICCININI, R.S.; SILVA, S.B. da & POZZETTI, P.S. 1996.

Comportamento de ataque de morcegos hematófagos a eqüinos. I. Estudo em relação às regiões corporais, sob condições de cativeiro, *In: XV Congresso pan-americano de Ciências Veterinárias-PANVET*, 21-25 de outubro, Campo Grande, M.S., Brasil, p. 96.

ANDA LÓPEZ, D. DE; IBARRA VELARDE, F. & FLORES-CRESPO, R. 1975.

Evaluacion de tres vampicidas comerciales de aplicación topica en el control del Vampiro (*Desmodus rotundus*), *Téc. Pec. Méx.*, 28:31-33.

ANDA LOPEZ, D. DE & FLORES-CRESPO, R. 1977a Tiempo de protrombina de

bovinos en diferentes estadios fisiologicos tratados con Vampirinip III. *Téc. Pec. Méx.*, 33:67-70.

ANDA LÓPEZ, D. DE & FLORES-CRESPO, R. 1977b. Tiempo de protrombina de

becerros alimentados con leche de vacas tratadas con Vampirinip III. *Téc. Pec. Méx.*, 33:71-73.

ANDA LÓPEZ, D. DE; IBARRA VELARDE, F. & FLORES-CRESPO, R. 1977.

Estudio hematico en bovinos tratados con el vampiricida sistemico experimental Vampirinip III. *Téc. Pec. Méx.*, 33:63-66.

BARRENECHEA, O.E; ANDA LOPEZ, D. DE & FLORES-CRESPO, R. 1977.

Determinacion de la edad minima del ganado bovino en que se puede aplicar simultaneamente el Vampirinip III com la vacuna V-319/Acatlan y de la posible interferencia entre ambos productos *Téc. Pec. Méx.*, 33:84-93.

BARRETO, M.P. 1964. Reservatórios do *Trypanosoma cruzi* nas Américas. *Rev. Bras. Malar. Doenças Trop.*, 16:527-552.

BATISTA DA COSTA, M.; BONITO, R.F.; NISHIOKA, S.A. & ANDRADE NISHIOKA, S. de. 1993. Ah outbreak of vampire bat bite in a Brazilian Village *Trop. Med. Parasitol.*, 44(3):219-220.

BAUER, A.G. & CRUSIU, U.A 1965. Isolamento de vírus rábico de morcego insetívoro no Rio Grande do Sul. *In: Conferência Anual da SOVERGS*, 12 p.

BECKER, M; HUSKAMP, B.; BOENING, K.J. & PLOCKI, K. 1981 Experiences in the treatment of navicular disease wíth Warfarin. *Praktische - Tierarzt*, 62(7):612-614.

BELL, R.G & CALDWELL, P.T. 1973 Mechanism of Warfarin resistance Warfarin and the metabolism of vitamin K<sub>1</sub> *Biochem.*, 12(9):1759-1762

- BERENGUER, J.G. 1977. *Atlas de Parasitologia*. Ediciones Jover, 5<sup>a</sup> ed., 43 p.
- BLANCHARD, R.A.; EPSTEIN, B.C; FURIE, B.C & FURIE, B. 1983. Isolation and characterization of prothrombin precursors from livers of normal and Warfarin-treated steers. *Fed. Proc.*, 42(7): 1930.
- BOGAARD, A.EJ.M. van den Jr.; THIJSEN, H.H.W. & HEMKER, HC. 1985. Treatment of Navicular Disease with oral anticoagulants; An instruction leaflet required *Tijdscher. Diergeneesk. (Neth)*, 110:585-595.
- BULLARD, R.W. & THOMPSON, R.D 1976. Efficacy and safety of the systemic method of vampire bat control. In: *Simpósio Internacional sobre Controle de Vampiros e Problemas Associados com a Raiva Paralítica. 1*, Managua
- BURNS, R.J. & BULLARD, R.W. 1980. Resíduos de difacinona en cadaveres de murcielagos vampiros. Un estudio de laboratorio. *Bol. Ofic. Sanit. Panam.*, 88(5):396-400.
- BYARS, T.D.; GREENE, C.E. & KEMP, D.T. 1986. Antidotal effect of vitamin K<sub>1</sub> against Warfarin-induced anticoagulation in horses *Am. J. Ver. Res.*, 47(10):2309-2312.

- BYWATER, R.J. 1982. The control of blood formation, coagulation and volume, *In*: BRANDER, G.C.; PUGH, D.M. & BYWATER, R.J. *veterinary Applied Pharmacology & Therapeutics*. Baillière Tindall, Philadelphia, 4<sup>a</sup> ed, p. 140-155
- CALDAS, E.M 1989. *Propedêutica Clínica em Medicina Veterinária*. Univ. Fed. Bahia, 231 p.
- CALDWELL, P.T; REN, P. & BELL, R.G. 1974. Warfarin and metabolism of vitamin K<sub>1</sub>. *Biochem. Pharmacol.*, 23(24):3353-3362.
- CAMPBELL, H.A. & LINK, K.P. 1941. Studies on the hemorrhagic sweet clover disease. IV. The isolation and crystallization of the hemorrhagic agent. *J. Biol. Chem.*, 138:21-33.
- CARINI, A. 1911. Sobre a epizootia de Raiva observada no Estado de Santa Catarina: morcegos propagadores de moléstia? *Chácaras e Quintais*, Rio de Janeiro, 3(6):14-15
- CASCARDO, J.G.; PICCININI, R.S.; SANTOS, C.R. dos & VIEIRA, V. 1982. O uso do Vampirinip III no controle de morcegos hematófagos no Estado de Minas Gerais, Brasil. *Bol. Def. Sanit. Anim.*, 16(1-4): 105-115.

- CHEUICHE, M.A.S 1981. Combate ecológico ao morcego transmissor da Raiva. *A Hora Veterinária*, 1(2):40-44.
- COLES, E.H 1984. *Patologia Clínica Veterinária*. Editora Manole, São Paulo, 3 ed, 566 p.
- COLLES, C.M 1979 A preliminar report on the use of Warfarin in the treatment of Navicular Disease *Equine Vet. J.*, 11 (3): 187-190.
- CONSTANTINE, D.G. 1958 An automatic bat-collecting device *The Journ. Wild Management.*, 22(1):17-22.
- CONSTANTINE, D.G. 1962 Rabies transmission by nonbite route. *Publ. Health Rep.*, 77:287-289.
- CONSTANTINE, D.G 1967. Rabies transmission by air in bat caves. *Publ. Health Serv. Publ.*, National Communicable Disease Center, Atlanta, Georgia, 1617:1-51.
- CONSTANTINE, D.G. 1969. Trampa portátil para vampiros usada en programas de campaña antirrabica. *Bol. Ofic. Sanit. Panam.*, 67(1):39-41.

CONSTANTINE, D.G 1970. Bats in relation to the health, welfare and economy of man.

*Biology of Bats*. New York, 2:319-449.

CONSTANTINE, D.G. 1988. Transmission of pathogenic microorganisms by vampire

bats. In: GREEHALL, A.M. & SCHMIDT, U. *Natural History of Vampire Bats*.

CRC Press, Florida, p. 167-189.

CORREA-GIRON, P.; CALISHER, C.H & BAER, G.M 1972. Epidemic strain on

Venezuelan Equine Encephalites Virus from a vampire bat captured in Oaxaca,

México, 1970 *Science*, 175(4021):546-547.

COSTA, A.A. da; SILVA, D.A da & PICCININI, R.S. 1997. Variação dos parâmetros

fisiológicos de eqüinos em diferentes períodos do dia. *Rev. Bras. Med. Vet.*, (no

Prelo)

CROFTON, H.D. 1971. A quantitative approach to parasitism. *Parasitology*, 62:179-

193.

CRUZ, L.C.H da 1985. *Micologia Veterinária*. Imprensa Universitária - UFRRJ, Itaguaí,

Rio de Janeiro, 202 p.

- DALQUEST, W.W. 1955. Natural history of the vampire bats of eastern Mexico *Amer. Midl. Nat.*, 53(1):79-87.
- DÁVILA-GARIBI, R.M.A & DE LA TORRE, B.C 1977. Determinación de residuos de Warfarina en bovinos tratados con Vampirinip III. *Téc. Pec. Méx.*, 33:74-78
- DELPIETRO, H.A & NADER, A.J., 1988 La rabia de los herbívoros transmitida por vampiros en el noreste argentino. *Rev. sci. techn. Off. int. Epiz.*, 8(1): 177-187.
- DELPIETRO, HA; RUSSO, G.; ALLI, C. & PATIRE, J. 1991. Una nueva forma de combatir vampiros. *Vet. Arg.*, 8(77):455-462
- DELPIETRO, H.A.; MARCHEVSKY, N. & SIMONETTI, E. 1992 Relative population densities and predation of the common vampire bat (*Desmodus rotundus*) in natural and cattle-raising areas in North-east Argentina *Prev. Vet. Med.*, 14:13-20
- DIERCKS, F.H.; SHACKLETTE, M.H.; KELLEY, H.B; KLITE, P.D.; THOMPSON, S.W. & KEENAN, C.M 1965. Naturally occurring histoplasmosis among 935 bats collected in Panama and the canal zone, July 1961 - February 1963. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 14:1069-1072.

- DINIZ J.M.F.; VIEIRA, H.R.R.; WENDLING, N.N., MARTINS, C. & GOMES, R.C.M 1975. Captura e combate dos quirópteros hematófagos no Litoral Paranaense. *Arq. Biol. Tecnol.*, 18(1):77-80.
- DUNCAN, J.R & PRASSE, K.W. 1982 *Veterinary laboratory Medicine. Clinical Pathology*. Iowa State University Press, 217 p.
- ERKERT, H.G 1982. Ecological aspects of bat activity rhythms *In*: KUNZ, T.H (ed). *Ecology of Bats*. Plenum Press, New York and London, p. 201-242.
- EVERARD, C.O.R.; FRASER-CHANPONG, G.M.; BRAGWANDIN, L.J.; RACE, M.W. & JAMES, A.C. 1983. Leptospirases in wildlife from Trinidad and Grenada *J. Wildl. Dis.*, 19:192
- FEITAL, A da S.S. 1995. *Estudo epidemiológico da Raiva Bovina no Estado do Rio de Janeiro (1980-1992)*. Tese de Mestrado, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 209 p.
- FLORES-CRESPO, R. & SAID FERNÁNDEZ, S. 1972. Reduccion de la dosis de anticoagulante (Difenadiona) para el control de los vampiros *Téc. Pec. Méx.*, 23: 19-22.

- FLORES-CRESPO, R. & IBARRA VELARDE, F. 1977. Constantes fisiológicas en bovinos tratados con dosis progresivas del principio activo del Vampirinip III. *Téc. Pec. Méx.*, 33:94-96.
- FLORES-CRESPO, R. & SAID FERNÁNDEZ, S. 1977. Efectividad de un vampiricida sistémico experimental (Vampirinip III) en condiciones de laboratorio. *Téc. Pec. Méx.*, 33:59-62.
- FLORES-CRESPO, R. & SAID FERNÁNDEZ, S. 1978 Observaciones sobre el comportamiento del vampiro común. *Panagfa*, México, 6(46):39-42.
- FLORES-CRESPO, R.; BURNS, R.J. & SAID-FERNÁNDEZ, S. 1974a Evaluación de una técnica para combatir los vampiros en sus refugios. *Bol. of Sanit. Pan.*, 76(5):427-431.
- FLORES-CRESPO, R.; SAID FERNÁNDEZ, S; BURNS, R.J. & MITCHELL, G.C. 1974b Observaciones sobre el comportamiento del vampiro común (*Desmodus rotundus*) al alimentarse en condiciones naturales. *Téc. Pec. Méx.*, 27:39-45.
- FLORES-CRESPO, R.; IBARRA VELARDE, F. & ANDA-LOPEZ, D. DE. 1976. Vampirinip III. Un producto utilizable en tres métodos para el combate del murciélago hematofago. *Téc. Pec. Méx.*, 30:07-75.

FLORES-CRESPO, R; IBARRA VELARDE, F. & ANDA LOPEZ, D. DE. 1977.

Efectividad de un vampiricida sistémico (Vampirinip III) en condiciones de campo.

*Téc. Pec. Méx.*, 33:79-83.

FORNES, A.; LORD, R.D.; KUNS, M.L.; LARGHI, O.P.; FUENZALIDA, E. &

LAZARA, L. 1974. Control of bovine rabies through vampire bat control *J. Wildl.*

*Dis.*, 10:310-316.

FRASER, C.M. 1991. *Manual Merck de Veterinária*. Ed Roca, São Paulo, 6ª ed,

1803 p.

FREITAS, C.E.A. de; ALENCAR, O.A. de; AQUINO, C.A.C. de; WENDMNG, N.N. &

SEVERO, J.E.V. 1982a Experimentos com o uso da Warfarina por via intramuscular

em animais mordidos por morcegos hematófagos em 12 estados. *Res. Bibliograf.*

*sobre Raiva*, M.A, ano VIII, 79:16-18.

FREITAS, C.E.A. de; MORA, E; WENDLING, N.N; VIANNA, W.N.G.; NETO,

M.G; SALLES, P.A.F.; SEVERO, J.E.V & RODRIGUES, 1 1982b. Programa de

controle de morcegos hematófagos através do uso de Warfarina por via

intramuscular nos animais nos Estados do Paraná, Santa Catarina e Rio Grande

do Sul - Resultados Preliminares. *Res. Bibliograf sobre Raiva*, M.A., ano VIII,

79:19-20.

- FRIMMER, M. 1973. *Farmacologia y Toxicologia Veterinária*. Editorial Acribia, Zaragoza, Espanha, 341 p.
- FUNAYAMA, G.K & BARRETO, M.P. 1973. Estudos sobre reservatórios e vectores silvestres do *Trypanosoma cruzi*. L1V - Infecção natural do morcego *Epitesicus brasiliensis brasiliensis* (Desmarest, 1819) pelo *T. cruzi*. *Rev. Bras. Biol.*, 33(3): 439-444.
- GARDNER, A.L. 1977. Feeding habits. In: BAKER, R.J.; JONES, J.K. Jr. & CARTER, D.C Biology of bats of the New World Family Phyllostomatidae *Spec. Publ. Mus. Texas. Tech.*, 13:293-350.
- GARNER, R.J. & PAPWORTH, D.J. 1970. *Garner's Veterinary Toxicology*. 3<sup>a</sup> ed, 470 p.
- GENTRY, P.A.; FELDMAN, B.F. & O'NEILL, S.L. 1992. An evaluation of the effect of reagent modification on routine laboratory coagulation tests. *Equine Vet. J.*, 24(1):30-32.
- GEOR, R.J. & WEISS, D.J. 1993. Drugs affecting the hematologic system of the performance horse *Vet. Clin. North Am.: Equine Practice*, 9(3):649-667.

- GERHARDS, H. & BARTHOLMES, A. 1987. Coumarin resistance in the horse *Tierarztliche-Umschau*, 42(3):237-240.
- GITTI, C.B. 1993. Comunicação pessoal.
- GITTI, C.B. 1995. *Estudos da dinâmica da Raiva em animais de criação no Estado do Rio de Janeiro*. Tese de mestrado, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 128 p.
- GOLDWASSER, R.A. & KISSLING, R.E 1958. Fluorescent antibody staining of street fixed rabies virus antigens. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 98:219-223.
- GOMES, F.P. 1987. *Curso de Estatística Experimental*. Livraria Nobel S.A., Piracicaba, São Paulo, 12ª edição, 467 p.
- GONÇALVES, C.A. 1981. Raiva. *Telecurso Rural*, Coordenadoria de Assistência Técnica Integral - CATI, Campinas, São Paulo, 7:1-15.
- GOODWIN, G.G & GREENHALL, A.M. 1961. A review of the bats Trinidad and Tobago. *Bull. Am. Mus. Nat. Hist.*, 122:187-301.
- GREEN, R.A. & BUCK, W.B. 1984. Warfarina e outros venenos anticoagulantes. In: KIRK, R.W. *Atualização Terapêutica Veterinária - Pequenos Animais*. Ed. Manole, São Paulo, p. 141-144.

- GREENHALL, A.M 1963. Use of mist nets and strychnine for vampire bat control in Trinidad *J. Mammal.* 44(3):396-399
- GREENHALL, A.M 1965. Aspets of ecology in vampire bat control in Trinidad. *In: Anais do II Congresso Latino Americano de Zoologia*, São Paulo, 2:321-326.
- GHEENHALL, A.M 1971. Lucha contra los murcielagos vampiros. *Bol. Def: Sanit. Panam.*, 71(3):231-245.
- GREENHALL, A.M 1974. Vampire bar control in the Americas: a review and proposed program for action *Bull. Pan. Amer. Health. Org.*, 8(1):30-36.
- GREENHALL, A.M. & PARADISO, J.L. 1968. *Bats and bat banding*. Bureau of Sport Fisheries and Wildlife. Resource Publication, Washington, D.C 48 p.
- GREENHALL, A.M.; SCHMIDT, U. & LÓPEZ-FORMENT, W. 1969. Field observations of the mode of attack of the vampire bar (*Desmodus rotundus*) in México. *An. Inst. Biol. Univ. Nac. Antón. Méx.: Série Zool.*, 40(2):245-252.
- GUIMARÃES, J.H.; PAPAVERO, N. & PRADO, A.P. do. 1983. As miíases na região neotropical (identificação, biologia, bibliografia). *Rev. Bras. Biol.*, São Paulo, 1(4):239-416.

- HATCH, R.C 1982 Poisons causing respiratory insufficiency *In*: BOOTH, N.H. & McDONALD, L.E. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 5<sup>a</sup> ed., p. 953-955.
- HAUPT, H. & REHAAG, H. 1921. Raiva epizoótica nos rebanhos de Santa Catarina, transmitida por morcegos. *H.Z. Infektionskr Hyg., Haustiere*. 22(76-90):104-127.
- HOFF, G.L. & BIGLER, W.J 1981. The role of bats in the propagation and spread of histoplasmosis: a review. *J. Wildl. Dis.*, 17:191 -196
- HOLMES, J.C & PRICE, P.W. 1986. Communities of parasites, *In*: KIKKAWA, J. & ANDERSON, D.J *Ecology: Pattern and Process*. Blackwell Scientific Publication, Oxford, p. 187-213.
- HONE, J. & KLEBA, R 1984. The toxicity and acceptability of Warfarin and 1080 poison to penned feral pigs. *Aust. Wild. Res.*, 11(1): 103-111
- HOVEN, R. van den & FRANKEN, P. 1981. Two horses showing complications following the use of Dicoumarol in the treatment of Navicular Disease *Tijdschr. Diergeneesk.* 106(18):940-944.

- HURST, E.W.Y & PAWAN, J.L. 1931. An outbreak of rabies in Trinidad, without history of bitten and with the simptoms of acute accending myelitis. *Lancet.*, 221:622-628.
- JAIN, N.C. 1993. *Essentials of Veterinary Hematology*. Lea & Febiger, Philadelphia, 417 p.
- JONES, T.C & HUNT, R.D. 1983. Diseases due to extraneous poisons, *ln*: SMITH, H.A. & JONES, T.C. *Veterinary Pathology*. Lea & Febiger, 5<sup>a</sup> ed, p. 957-95:8.
- KAHN, R.A.; JOHNSON, S.A. & DE GRAFF, A.F. 1971. Effects of sodium Warfarin on capillary ultrastructure. *Am. J. Pathol*, 65:149-156.
- KOTAIT, I. & GONÇALVES, C.A 1982. Raiva - Aspectos gerais da enfermidade e seu controle. Divulgação técnica. *Biológica*, 48(9):231-237.
- LALIBERTÉ, R.; CHAKRABARTI, S. & BRODEUR, J. 1976. The influence of fasting and stress on lhe response of rats to Warfarin. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 196(1): 194-203.
- LINHART, S.B.; FLORES-CRESPO, R. & MITCHELL, G.C. 1972. Control of vampire bats by topical application of an anticoagulant chlorophacinone *Bol. Ofic. Sanit. Panam.*, 6(2):31-38.

- LORD, R.D 1988. Control of vampire bats *ln*: GREENHALL, A.M. & SCHMIDT, U. *Natural History of Vampire Bats*. CRA Press, Florida, p. 215-226.
- LORD, R.D.; MURADALI, F. & LAZARO, L. 1981. Comportamento en cautiverio de murciélagos vampiros en Argentina. *An. Inst. Biol. Univ. Nal. Antón de Méx.*, 51(1980), Ser. Zool., 1:591-604.
- MACHADO, C.H.; GUIMARÃES, J.E; MIRANDOLA, R.M.S.; AYRES, M.C.C & HAGIWARA, M.K 1994. Valores bioquímicos de referência para a espécie eqüina para utilização no Sistema Reflotron. *ln: Anais do XXIII Congresso Brasileiro de Medicina Veterinária*, 21 a 25 de novembro, Olinda, Pernambuco, p. 387.
- MALAGA-ALBA, A. 1954. Vampire bat as a carrier of rabies. *Am., J. Publ Health.*, 44:909-918.
- McCARTY, T.J. 1989. Human depredation by vampire bats (*Desmodus rotundus*) following a hog cholera campaign. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 40(3):320-322.
- MENDEZ, E. 1972. *Murcielagos Hematofagos y su Importancia Medica en Panama*. Centro Pan-americano de Zoonosis, Buenos Aires, Argentina, 43 p.

MITCHELL, G.C. & BURNS, R.J. 1973. *Combate Químico de los Murcielagos Vampiros*. Government Printing Office, Washington, 2<sup>a</sup> ed, 40 p.

MITCHELL, G.C.; KVERNO, N.; QUEIROZ, G.F.; ALENCAR, O.A de; SILVA, R.J., SILVA, A.S.; COUCEIRO, J.E.M.; GUEIROS, R.C. & ARRUDA, M.M 1972. Avaliação a campo de métodos para controle de morcegos hematófagos em Pernambuco, Brasil. *Bol. Def. Sanit. Anim.*, 6(2-2):39-40.

MITCHELL, G.C; BURNS, R.J.; FLORES-CRESPO, R. & SAID-FERNÁNDEZ, S. 1973. El control del murcielago vampiro, In: MITCHELL, GC. & BURNS, R.J. *Combate Químico de los Murcielagos Vampiros* 2<sup>a</sup> ed., Washington, D.C., U.S. Government Printing Office, p. 31-34.

MOK, W.Y.; LUIZÃO, R.C.C. & BARRETO DA SILVA, M. do S. 1982 Isolation of fungi from bats of the Amazon Basin. *Appl. Environ. Microbiol*, 44:570.

MOREIRA, E.C.; SILVA, J.A.; SATURNINO, H.M. & VIANA, F.C. 1980. O emprego da Warfarina, 3 (alfa-acetonilbencil)-4-hidroxycumarina, no combate aos morcegos hematófagos. *Arq. Esc. Vet. UFMG*, 32(3):383-392.

MORENO, J.A. & BAER, G.M. 1980. Experimental rabies in the vampire bat. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 29(2):254-259.

- MORENO, M; LOPES, C.A.M.; SEABRA, E.; PAVAN, C. & CORRÊA, A 1975 Aspectos bacteriológicos da flora intestinal de *Desmodus rotundus*. *Arq. Inst. Biol.*, São Paulo, 42:229
- NEHAUL, B.B. & DYRTING, A.E 1965. An outbreak of rabies in man in British Guyana *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 14:295-296.
- NETO, C. de C. 1986. *Um estudo sobre a resistência à Warfarina em roedores da cidade de São Paulo - SP*. Tese de Mestrado, Departamento de Prática de Saúde Pública, Universidade de São Paulo - USP, SP, 74 p.
- NILSSON, M.R 1972. Raiva Paralítica dos Bovinos. *Noticioso Rhodia*, 2:11-13.
- NILSSON, M.R. 1978. Morcegos voam baixo e causam Raiva nos bovinos. *Agricultura de Hoje*, setembro, p. 30-31.
- NILSSON, M.R. & NAGATA, C.A 1975 Isolamento do vírus rábico do cérebro, glândulas salivares e interescapular, coração, pulmões e testículos de morcegos *Desmodus rotundus* (Geoffroy, 1810), no Estado de São Paulo. *Arq. Inst. Biol.*, São Paulo, 42:183-188.

NORTON, J.H. & CAMPBELL, R.S.F. 1990. Non-infectious causes of bovine abortion. *Vet. Bull.*, 60(12):1137-1147.

OSBORNE, C.A.; LOW, D.G. & FINCO, D.R. 1972 *Canine and Feline Urology*. W.B. Saunders, Philadelphia, 417 p.

OSUNA, O. & EDDS, G.T. 1982a. Toxicology of aflatoxin B<sub>1</sub>, Warfarin, and cadmium in young pigs: clinical chemistry and blood coagulation *Am. J. Vet. Res.*, 43(8):1387-1394

OSUNA, O. & EDDS, G.T. 1982b. Toxicology of aflatoxin B<sub>1</sub>, Warfarin, and cadmium in young pigs: Performance and Hematology. *Am. J. Vet. Res.*, 43(8): 1380-1386.

OSUNA, O.; EDDS, GT. & SIMPSON, CF. 1982. Toxicology of aflatoxin B<sub>1</sub>, Warfarin, and cadmium in young pigs: Metal residues and pathology. *Am. J. Vet. Res.*, 43(8):1395-1400.

OSWEILER, G.D. 1978 Hemostatic function in swine as influenced by Warfarin and oral antibacterial combination. *Am. J. Vet. Res.*, 39:633-638.

PARREIRAS-HORTA, P.F. 1911. A epizootia de Biguassu. *Rev. Vet. Zootec.*, 1/3:5-9, 137-158.

- PAWAN, J.L. 1936. Rabies in the vampire bat of Trinidad, with special reference to the clinical course and potency of infections *Trop. Med. Parasitol.*, 30:401-422
- PELLERANO, E.T. 1968. *Projeto Vampiro*. Esc. Tec. Fed. "Celso Suchow da Fonseca", Rio de Janeiro, 36 p.
- PICCININI, R.S. 1971. Contribuição para o combate aos morcegos hematófagos (Chiroptera). *Rev. Bras. Biol.*, 31(3):291-298.
- PICCININI, R.S. 1972. *Morcegos, Estes Interessantes Mamífero Voadores*. Imprensa Universitária, Fortaleza, Ceará, 63 p.
- PICCININI, R.S. 1973. Estudo Sistemático e Bionômico dos Quirópteros do Estado do Ceará (Chiroptera). II. Quirópteros da Serra de Maranguape *Rev. Med. Vet.*, 8(3):272-294.
- PICCININI, R.S. 1979. Métodos de coleta, preparação e conservação de morcegos. *Bol. Def. Sanit. Anim.*, 13(1-4):3-28.
- PICCININI, R.S. 1980. Avaliação do Vampiricida de uso tópico "Baticida" em condições naturais de campo, para o controle de morcegos hematófagos *Desmodus rotundus* (E. Geoffroy, 1810). *Bol. Inf. 4ª DR. IESA MG, Ano II*, 2(7-12):99-110.

- PICCININI, R.S. 1982. Controle de morcegos hematófagos: análise e discussão dos métodos existentes. *Bol. Def. Sanit. Anim.*, 16(1-4): 14-55.
- PICCININI, R.S. 1988. Associação experimental entre o morcego hematófago *Desmodus rotundus* (E. Geoffroy, 1810) (Chiroptera: Phyllostomidae) e a "mosca da bicheira" *Cochliomya hominivorax* (Coquerel, 1858) (Diptera: Calliphoridae) e aspectos bioeconômicos desta miíase Tese de Doutorado, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 219 p.
- PICCININI, R.S.; CURVELO, V.T.; CAVALCANTI, R.J.G; JORGE, M.A. & TABOSA, A.G 1977. Resultados do controle de vampiros *Desmodus rotundus rotundus* (Geoffroy, 1810) (Chiroptera) em Pernambuco, Brasil. *Bol. Def. Sanit. Anim.*, Ano XI(1-4):85-92.
- PICCININI, R.S & AQUINO, C.A.C. 1979. Aplicação experimental do anticoagulante Diphenadiona no combate ao vampiro *Diphylla ecaudata* (Spix, 1823) no Estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Bol. Def Sanit. Anim.*, 13(1-4):126-131.
- PICCININI, R.S.; ARAÚJO, C.G & MITCHELL, G.C. 1980. Experimentos realizados com o anticoagulante Difenadiona (2-Difenilacetil-1,3 Indandiona), para o combate ao vampiro *Desmodus rotundus* (Geoffroy, 1810) nos Estados de Pernambuco e Paraíba, Brasil *Bol. Def. Sanit. Anim.*, 14(1-4):99-109.

- PICCININI, R.S.; JORGE, M.A.; CAVALCANTI, R.J.G.; TABOSA, A.G. & CU RVELO, V.T. 1982. O uso da Difenadiona (2-Difenilacetil-1,3 Indandiona) para o controle de vampiros em áreas endêmicas de Raiva, Nordeste do Brasil. *Arq. Esc. Vet. U.F.M.G.*, Belo Horizonte, 34(2):282-302.
- PICCININI, R.S.; FREITAS, C.E.A. & SOUZA, J.C.P. 1985 Vampiricidas de uso tópico em animais domésticos e em morcegos hematófagos *Pesq. Vet. Bras.*, 5(3):97-101.
- PICCININI, R.S.; BARROS, A.T.M. de; PIRES, P.P; MOYA-BORJA, G.E. & SCOGNAMILLO, M.VR. 1994a Miíases em ferimentos causados por morcegos hematófagos (Chiroptera) em bovinos. *Rev. Bras. Med. Vet.*, 16(4):143- 150.
- PICCININI, R.S; GITTI, C.B.; SILVA, SB. da; GUIMARÃES, C.V. & BASTOS, P.V 1994b Presença do vírus rábico em uma colônia de morcegos hematófagos *Desmodus rotundus* no Município de Rio Preto, Minas Gerais, Brasil. *In: II Encontro de Zoonoses dos Países Amazônicos*, 11 a 16 de dezembro de 1994, Manaus, Amazonas.
- PICCININI, R.S.; AMORIM, A.M. de; AGUIAR, A de A & SILVA, S.B da. 1996a. Comportamento de ataque de morcegos hematófagos a eqüinos 11. Estudo sob condições de campo no Estado do Rio de Janeiro, Brasil. *In: XV Congresso Pan-americano de Ciências Veterinárias - PANVET*, 21 a 25 de outubro de 1996, Campo Grande, MS, Brasil, p. 97.

PICCININI, R.S; AMORIM, A.M. de; SILVA, S.B. da & AGUIAR, A. de A. 1996b.

Comportamento de morcegos hematófagos a eqüinos. IV. Estudo comparativo sob condições de cativeiro e de campo, no Estado do Rio de Janeiro, Brasil. *In: XV Congresso Pan-americano de Ciências Veterinárias - PANVET*, 21 a 25 de outubro de 1996, Campo Grande, MS, Brasil, p. 97.

PICCININI, R.S.; SILVA, SB. da; COSTA, L.S. da; BASTOS, P.V.; AMORIM, A.M. de & AGUIAR, A. de A. 1996c. O controle de morcegos hematófagos por aspersão de vampiricida em muares sob condições de campo *In: XV Congresso Pan-americano de Ciências Veterinárias - PANVET*, 21 a 25 de outubro de 1996, Campo Grande, MS, Brasil, p. 273.

POOLE, A.W. 1993. Thrombosis in the horse: the role of platelets in its pathogenesis and therapy. *Equine Vet. Educ.*, 5(2):99-102.

POZZETTI, P.S. 1993. *Controle de morcegos hematófagos através da aspersão de Warfarina Técnica a 2% em eqüinos, sob condições de cativeiro*. Tese, de Mestrado, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 59 p.

PROWSE, C.V.; MATTOCK, P; ESNOUF, M.P. & RUSSEL, A.M 1976. A variant of prothrombin induced in cattle by prolonged administration of Warfarin *Bioch. Biophys. Acta*, 434(1):265-279.

- QUEIROZ-LIMA, E. 1934. A transmissão da Raiva dos herbívoros pelos hematófagos da família Desmodontidae *Rev. Dep. Nac. Prod. Anim.*, Rio de Janeiro, 2/3/4:165-186.
- RADELEFF, R.D. 1970. *Veterinary Toxicology*. Lea & Febiger, USA, 2ª ed., p. 192-195.
- RICCIARDI, I.D.; NUNES, M.P; ANDRADE, C.M. & SILVA, A.G. da. 1976. Anti-*Brucella* agglutinins in bats and "Callithrix" monkeys. *J. Wildl. Dis.*, 12: 52-58.
- RODERICK, L.M. 1929. The pathology of sweet clover disease in cattle. *J. Am. Vet. Med Assoc.*, 74:314-324.
- RODERICK, L.M. 1931. A problem in the coagulation of the blood. "Sweet clover disease in cattle". *Am. J. Physiol.*, 96-413.
- RODRIGUES, F.M.; NAGATA, C.A; PEIXOTO, E.M.P. & NILSSON, M.R. 1975. Isolamento do vírus da raiva de morcego insetívoro, *Mollossus obscurus* (Geoffroy, 1805) no Estado de São Paulo. *Arq. Inst. Biol.*, São Paulo, 42:193-196.
- SANBORN, C.C. 1931. Protection against vampire bats. *J. Mamm.*, 12(3):312-313.

- SANTA ROSA, C.A; SILVA, A.S. da & PESTANA DE CASTRO, A.F. 1969. Leptospirose em morcegos. *Arq. Inst. Biol.*, São Paulo, 36(4):175-177.
- SAZIMA, I. 1978. Aspectos do comportamento alimentar do morcego hematófago *Desmodus rotundus*. *Bol. Zool. Univ. São Paulo*, 3:97-120.
- SCHACKLETTE, M.H. & HASENCLEVER, H.F. 1969. Variation in rates of natural infection with *Histoplasma capsulatum* in bats. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 18:53-57.
- SCHMIDT, U. 1978. *Vampirfledermause, Familie Desmodontidae (Chiroptera)*. A. Ziemsenverlag, Wittenberg Lutherstadt, 99 p.
- SCHNEIDER, M.C. & BURGOA, C.S. 1992. Algumas considerações sobre a Raiva humana transmitida por morcego. In: *Seminário Nacional da Raiva*, Resumos, São Paulo, SP, 7 a 11 de dezembro, resumo 19.
- SCHOFIELD, F.W. 1924. Damaged sweet clover: the cause of a new disease in cattle simulating hemorrhagic septicemia and blackleg *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 64:553-575.
- SCOTT, E.A.; SANDLER, G.A. & BYARS, R.D. 1979. Warfarin: Effects on anticoagulant, hematologic, and blood enzyme values in normal ponies. *Am. J. Vet. Res.*, 40 (1): 142-146.

SCOTT, H.G. 1963. *Bats: Public Health Importance and Control*. Publ. Health Serv., Communicable Disease Center, Atlanta, p. 1-5.

SELLERS, E.M; LANG-SELLERS, M.L. & KOCH-WESER, J. 1977. Comparative Warfarin binding to albumin from various species *Biochem. Pharmacol.*, 26:2445-2447.

SEVERO. J.E.V; RODRIGUES, I.; ALENCAR, O.A. de; FREITAS, C.E.A. de & ROEHE, P. 1982a Estudo para verificação da eficiência da Warfarina sistêmica (intramuscular) no combate aos morcegos hematófagos, em condições de laboratório. *Res. Bibliograf. sobre Raiva*, M.A., Ano VII1, 79: 7-11.

SEVERO, J.E.V.; RODRIGUES, I. & FREITAS, C.E.A. de. 1982b. Estudo para verificação da eficiência do Diphenadione sistêmico (intra-ruminal), no combate aos morcegos hematófagos, em condições de laboratório. *Res. Bibliograf. sobre Raiva*, M.A, Ano VIII, 79:12-15.

SEYMOUR, C.; DICKERMAN, R.W. & MARTIN, M.S. 1978. Venezuelan encephalitis virus infection in neotropical bats II. Experimental infections. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 27:297-301.

- SHAH, D.V & SUTTIE, J.W. 1979. Vitamin K-dependent carboxylase: liver activity in various species, *Proceed. Soc. Exp. Biol. Med.*, 161(4):498-501
- SILVA, D.A. da. 1994. *Aspectos clínicos e do coagulograma de eqüinos tratados com o anticoagulante Warfarina Técnica a 2%, por aspersão, para o controle de morcegos hematófagos*. Tese de Mestrado, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 51 p.
- SILVA, D.A. da; PICCININI, R.S & GITTI, C.B. 1995a Efeitos da reaplicação da Warfarina sobre os aspectos clínicos e sangüíneos de eqüinos. *Rev. Bras. Med. Vet.*, 17(3):112-114
- SILVA, D.A. da; POZZETTI, P.S; CARVALHO, C.R.P & PICCININI, R.S 1995b. A predação por morcegos hematófagos como fator estressante em eqüinos *Rev. Bras. Med. Vet.*, 17(5):207-210.
- SILVA, DA da; PICCININI, R.S. & SILVA, SB. da. 1996a. Estudo hematológico de eqüinos tratados com Warfarina Técnica a 2% por aspersão *Rev. Bras. Med. Vet.*, 18(6):246-249.
- SILVA, D. A. da; POZZETTI, P.S.; PICCININI, R.S. & CARVALHO, C.R.P 1996b. Aspectos hematológicos de eqüinos predados por morcegos hematófagos *Desmodus rotundus*, sob condições de cativeiro. *Rev. Bras. Med. Vet.*, 18(4):165-168.

- SILVA, D.A. da; PICCININI, R.S. & FACCINI, J.L.H 1997a. Os morcegos hematófagos como parasitas. *Rev. Bras. Parasitol. Vet.*, 6(1):93-95.
- SILVA, DA da; SILVA, S.B. da & PICCININI, R.S 1997b. Influência da interação social na alimentação de morcegos hematófagos em cativeiro. *Rev. Bras. Med. Vet.*, 19(4):154-156.
- SILVA, R.A. da. 1976. *Aspectos da patogenia e da relação imunológica de uma amostra de vírus rábico, isolada de morcego hematófago da espécie Desmodus rotundus (Geoffroy, 1810)*. Tese para concurso a Livre Docência, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 18 p.
- SILVA, R.A. da & SOUZA, A.M de. 1968a A ocorrência de vírus rábico em morcegos hematófagos da espécie *Diaemus youngi* (Jentik) no Brasil. *Veterinária, Ano XXI*, n. único:53-55.
- SILVA, R.A. da & SOUZA, A.M de. 1968b A ocorrência do vírus da raiva no útero, feto, testículos e outros órgãos de morcegos hematófagos, *Desmodus rotundus* na infecção natural. *Pesq. Agropec. Bras. Ser. Vet.*, 3:365-367.
- SILVA, S.B. da. 1996. *Aplicação tópica donso-lombar de vampiricida em eqüídeos para o controle de morcegos hematófagos*. Tese de Mestrado, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 85 p.

SILVA, S.B. da; PICCININI, R.S.; AMORIM, AM de & ALENCAR, O.A. de. 1996c.

Comportamento de ataque de morcegos hematófagos a eqüinos. 11I. Estudo sob condições de campo, no Estado do Piauí, Brasil. In: *XV Congresso Pan-americano de Ciências Veterinárias - PANVET*, 21 a 25 de outubro de 1996, Campo Grande, MS, Brasil, p. 97.

SILVEIRA, J.M 1988. *Interpretações de Exames Laboratoriais em Veterinária*.

Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 214 p.

SOARES, A.J.; WENDLING, NN.; MARTINS, C; GOMES, RC.M. & FREITAS,

C.E.A de. 1976. Estudo comparativo do controle de morcegos hematófagos com o emprego do anti-coagulante "Diphenadione" nos Estados de Alagoas e Paraná *Bol. Def Sanit. Anim., Ano X(1/4):73-78*.

SOUZA, J.C.P. de; PICCININI, R.S. & AMORIM, A.M de. 1996. Raiva em animais

silvestres da América Latina e suas implicações com o homem: Revisão e comentários, In: *XV Congresso Pan-americano de Ciências Veterinárias - PANVET*, 21 a 25 de outubro de 1996, Campo Grande, MS, Brasil, p. 222.

SUREAU, P. & ARELLANO, C. 1971. Epizootiologia de la Rabia Paralitica Bovina.

*Ciências Veterinárias*, 16:1-5.

- TADDEI, V.A. 1983. *Morcegos. Algumas considerações sistemáticas e biológicas*. Coordenadoria de Assistência Técnica Integral - CATI, Campinas, São Paulo, n. 172, 31p.
- TESH, R.B.; ARATA, A.A & SCHNEIDAU, J.D. Jr. 1968. Histoplasmosis in colombian bats *Am. J. Trop.Med. Hyg.*, 17:102-106.
- THIJSSSEN, H.H.W.; BOGAARD, A.E.J.M. van den; WETZEL, J.M.; MAES, J.H.J. & MULLER, A.P. 1983. Warfarin pharmacokinetics in the horse. *Am. J. Vet. Res.*, 44(7):1192-1196.
- THOMAS, J.G Jr. & HARLAN, H.J. 1981. Vampire bats bites seen in humans in Panama: their characterization, recognition and management. *Military Med.*, 146:410-412.
- THOMPSON, R.D.; MITCHELL, G.C & BURNS, R.J. 1972. Vampire bat control by systemic treatment of livestock with an anticoagulant. *Science*, 177:806-808.
- THOMPSON, R.D.; ELIAS, D.J. & MITCHELL, G.C. 1977. Effects of vampire bat control on bovine milk production *J. wildl. Manage*, 41:736-739.

- TORRES, S. 1933. Morcegos da Família Desmodontidae e seu papel na transmissão de moléstias aos animais. *Rev. Dep. Nac. Prod. Anim.*, Ano I, 5/6:25-40.
- TORRES, S. & QUEIROZ-LIMA, E 1935 A raiva e sua transmissão por morcegos hematófagos infectados naturalmente *Rev. Dep. Nac. Prod. Anim.*, Ano II, 1/2/3:1-55.
- TURNER, D.C. 1975. *The Vampire Bat - A Field Study in Behavior and Ecology*. Johns Hopkins Univ. Press, Baltimore and London, 145 p.
- UIEDA, W. 1982. *Aspectos do comportamento alimentar das três espécies de morcegos hematófagos Chiroptera, Phyllostomidae*. Tese de Mestrado, Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas, 166 p.
- UIEDA, W. 1992a Período de atividade alimentar e tipos de presa dos morcegos hematófagos (Phyllostomidae) no Sudeste do Brasil. *Rev. Bras. Biol.*, 52(4): 563-573.
- UIEDA, W. 1992b. Morcegos hematófagos: I - O número atual de agrupamentos de machos de *Desmodus rotundus* poderia ser uma consequência do controle químico de suas populações? *In: Seminário Nacional da Raiva*, Resumos, São Paulo, SP, 7 a 11 de dezembro de 1992, resumo 13.

- UIEDA, W.; COELHO, G.E. & MENEGOLA, I.A 1992a Agressões humanas no Estado de Roraima e considerações sobre sua incidência na Amazônia. In: *Seminário Nacional da Raiva*, Resumos, São Paulo, SP, 7 a 11 de dezembro de 1992, resumo 16.
- UIEDA, W.; HARMANI, N.M dos S. & SILVA, M.M.S. 1992b. Lista das espécies de morcegos diagnosticados com Raiva no Brasil. In: *Seminário Nacional da Raiva*, Resumos, São Paulo, SP, 7 a 11 de dezembro de 1992, resumo 12.
- UIEDA, W.; SCHNEIDER, M.C.; SOUZA, L.M.C.M.; ALMEIDA, G.A.; MORAES, F.C.A & FECHIO, C.J. 1992c. Agressões humanas em garimpos da região de Apiacás, Estado do Mato Grosso. In: *Seminário Nacional da Raiva*, Resumos, São Paulo, SP, 7 a 11 de dezembro de 1992, resumo 15.
- URQUHART, G.M.; ARMOUR, J.; DUNN, A.M & JENNINGS, F.W. 1990. *Parasitologia Veterinária*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 306 p.
- VALLOTA, J.R.; LA MATA, M. & YEPEZ, A.R. 1978. Rabia paralitica. El uso de la Warfarina en la lucha contra los murcielagos hematofagos. *Rev. Mil. Vet.*, 25:1152-157.

- VERMEER, C.; SOUTE, B.A.M.; DE METZ, M. & HEMKER, H.C. 1982. A comparison between vitamin K-dependent carboxylase from normal and Warfarin-treated cows. *Bioch. Biophys. Acta*, 714:361-365.
- VIANNA, W.N.G.; WENDLING, N.N.; OLIVEIRA, A. de & WELTE, V.R. 1982. *Estudos sobre a aplicação da Warfarina injetável em suínos e sua ação no combate ao morcego hematófago transmissor da Raiva*. SEAGRI, Secr. Est. Agric., PR, p. 7-24.
- VILLA-RAMIREZ, B. 1966. *Los Murcielagos de Mexico*. Univ. Nac. Auton., México, 491 p.
- VILLA-RAMIREZ, B. 1969. *The ecology and biology of Vampire bats and their relationship to paralytic rabies*. Report to the Government of Brazil. UNDP/FAO-Report N° TA 2656, 16 p.
- VRINS, A; CARLSON, G. & FELDMAN, B. 1983. Warfarin: a review with emphasis on its use in the horse. *Canad. Vet. J.*, 24(7):211-213.
- WAGNER, A.E 1981a. Transport of plasma for prothrombin time testing in monitoring Warfarin therapy in the horse. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 178(3):306.

- WAGNER, A.E 1981b. Warfarin therapy in the horse *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 178(12): 1236-1238.
- WATERMAN, J.A. 1959. Acute ascending rabid myelitis. Rabies - transmitted by bats to human beings and animals. *Carib. Med. J.*, 21:46-74.
- WEINTRAUB, M; BRECKENRIDGE, R.T. & GRINER, P.F. 1973. The effects of the dextrothyroxine on the kinetics of prothrombin activity: proposed mechanism of the potentiation of Warfarin by D-thyroxine. *J. Lab. Clin. Med.*, 81(2):273-379.
- WHITLON, D.S.; SADOWSKI, J.A. & SUTTIE, J.W. 1978. Mechanism of coumarin action: significance of vitamin K epoxide reductase inhibition. *Biochem.*, 17(8):1371-1377.
- WILKINSON, G.S. 1990. Food sharing in vampire bats. *Scient. Am.*, 262(2): 64-70.
- WIMSATT, W.A. 1969. Transient behavior, nocturnal activity patterns, and feeding efficiency of vampire bats (*Desmodus rotundus*) under natural conditions. *J. Mammal.*, 50(2):233-244.

- WONG, L.T & SOLOMONRAJ, G. 1980. Biliary and urinary excretion of [14C] Warfarin in rabbits. *Xenobiótica*, 10(3):201-210.
- YOUNG, A.M. 1971. Foraging of vampire bats (*Desmodus rotundus*) in Atlantic Wet Lowland Costa Rica. *Rev. Biol. Trop.*, 18(1/2):73-88.