

**EFEITOS RENAIIS E PULMONARES DO VENENO DA  
CASCAVEL (*Crotalus durissus cascavella*) EM RATOS.  
ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DOS ACIDENTES  
OFÍDICOS NO CEARÁ**

**Regina Fátima Gonçalves Feitosa**

**FORTALEZA - CEARÁ  
1996**

51  
73362

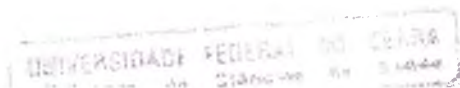
UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL

**EFEITOS RENAIIS E PULMONARES DO VENENO DA  
CASCAVEL (*Crotalus durissus cascavella*) EM RATOS.  
ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DOS ACIDENTES  
OFÍDICOS NO CEARÁ**

**ORIENTADORA**

**Profa. Dra Helena Serra Azul Monteiro**

FORTALEZA-CEARÁ  
1996



UFC	BIBLIOTECA CENTRAL
Nº. 539937	
09 / 01 / 97	

F311c  
1996

Feitosa, Regina Fátima Gonçalves

Efeitos renais e pulmonares do veneno da cascavel (*Crotalus durissus cascavella*) em ratos. Estudo epidemiológico dos acidentes ofídicos no Ceará /por/ Regina Fátima Gonçalves Feitosa. - Fortaleza, 1996.

153 p.: il.

Orientadora: Profa. Dra. Helena Serra Azul Monteiro.  
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Ceará. Departamento de Patologia e Medicina Legal.

1. Toxicidade da peçonha de *Crotalus durissus cascavella*. 2. Epidemiologia. I. Título.

CDD 615.942

EFEITOS RENAIIS E PULMONARES DO VENENO DA  
CASCAVEL (*Crotalus durissus cascavella*) EM RATOS.  
ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DOS ACIDENTES OFÍDICOS  
NO CEARÁ.

Esta dissertação foi submetida como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Mestre em Patologia, outorgado pela Universidade Federal do Ceará, e encontra-se à disposição dos interessados na Biblioteca do Centro de Ciências da Saúde da referida Universidade.

A citação de qualquer trecho deste trabalho é permitida, desde que seja feita de conformidade com a ética científica.

---

REGINA FÁTIMA GONÇALVES FEITOSA

DISSERTAÇÃO APROVADA EM 10 / 05 / 1996

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Helena Serra Azul Monteiro  
ORIENTADORA

Prof. Dr. Francisco Valdeci de Almeida Ferreira  
CO-ORIENTADOR

Profa. Dra. Yacy Mendonça de Almeida

A DEUS  
Fonte de toda existência e sabedoria

AOS MEUS PAIS  
Que souberam me orientar para o caminho da verdade e do saber

AOS MEUS IRMÃOS  
Pelo apoio constante ao longo de minha vida

## AGRADECIMENTOS

Agradecer é um gesto que não revela a dimensão total de um benefício auferido. É apenas um modo de reconhecer a importância do empenho de cada um, mesmo em se tratando de obrigações cotidianas.

Ao Pai Celestial, como orientador espiritual, dou-vos infinitas graças pela proteção neste processo de crescimento científico, guiando-me nos momentos de dificuldades.

À Profa. Helena Serra Azul Monteiro pelo estímulo e apoio na orientação e execução deste trabalho. Pela amizade e confiança depositada, os meus sinceros agradecimentos.

Ao Prof. Francisco Valdeci de Almeida Ferreira que além de co-orientar, auxiliou na realização do estudo histopatológico com paciência e disponibilidade.

A Profa. Yacy Mendonça de Almeida pela sua dedicada atuação junto à Coordenação do Mestrado em Patologia, permitindo maior abertura ao processo de crescimento científico. E pela contribuição na leitura crítica e revisão deste trabalho.

Aos estudantes de medicina Alexandre Alcântara Holanda e Andrea Alcântara Vieira pela grande ajuda na fase experimental e em outras etapas desta pesquisa, tomando como suas as minhas tarefas.

Aos colegas de Pós-Graduação pela amizade e bons momentos passados juntos.

A Alice Maria Costa Martins, José Aragão Ximenes Filho e demais bolsistas e mestrandos do Laboratório de Farmacologia Clínica pelo apoio e amizade no transcorrer desta dissertação.

À Profa. Maria Elizabeth Amaral de Moraes pela utilização de seu laboratório para a execução da parte experimental e pelas sugestões oferecidas.

À enfermeira e veterinária Maria Artemiza P. de Almeida Cardoso pela amizade e pelo apoio na manutenção dos animais no biotério do Departamento de Fisiologia e Farmacologia.

À chefe do Laboratório Central do HUWC Zilmar Fontenele e Silva e à bioquímica Gianna Mendes Ribeiro pela colaboração nos ensaios bioquímicos.

A secretária Paula de Paz Palácio pela colaboração no período da pós-graduação.

Aos Técnicos da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará, Iva Maria Lima Araújo Melo e Nélio Batista de Moraes, pela preciosa contribuição através do fornecimento de dados para a realização do estudo epidemiológico.

A José Ambrósio Guimarães e Maria Neuma Ricarte Monteiro do CEATOX pela amizade e companheirismo em viagem de estudo à região dos Inhamuns contribuindo para enriquecer este trabalho.

A Sara Maria Cavalcante Barroso do NESC pela dedicada contribuição na revisão do estudo epidemiológico e sugestões apresentadas.

Ao Prof. José Santiago Lima Verde pela colaboração oferecida através do fornecimento do veneno e de referências bibliográficas e pelo estímulo demonstrado na execução deste trabalho.

A Rafael Dias Marques Nogueira pela ajuda na instalação de softwares para gráficos.

A todos professores e funcionários dos Departamentos de Patologia e Medicina Legal (DPML) e de Fisiologia e Farmacologia (DFF) da UFC, que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

E, especialmente, ao Prof. Geraldo de Sousa Tomé pelo incentivo e apoio no início da minha caminhada ao enveredar no caminho da ciência.

Enfim, a todos aqueles que de alguma forma contribuíram para a execução desta produção.

# SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE TABELAS	xi
RESUMO	xv
ABSTRACT	xvii
<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
1.1. Generalidades sobre serpentes peçonhentas	1
1.2. Efeitos principais das peçonhas nos acidentes ofídicos	3
1.3. Composição dos venenos de serpentes	7
1.3.1. Enzimas	8
1.3.2. Tipos de toxinas	11
1.3.3. Outras substâncias biologicamente ativas	14
1.4. Fisiopatologia do envenenamento crotálico	15
1.4.1. Ação neurotóxica	16
1.4.2. Ações hematológicas	17
1.4.3. Ação miotóxica	18
1.4.4. Ação nefrotóxica	19
1.5. Reações da fase aguda nos acidentes ofídicos	22
1.6. Perfil epidemiológico dos acidentes ofídicos no Brasil	23
1.7. Objetivos	31
<b>2. MATERIAL E MÉTODOS</b>	<b>32</b>
2.1. Animais	32
2.2. Veneno	32
2.3. Curva dose-resposta	32
2.4. Teste de toxicidade aguda	33
2.4.1. Determinação da DL50 do veneno de <i>C. d. cascavella</i> em ratos	33
2.5. Grupos de animais	33
2.6. Protocolo experimental	34
2.6.1. Procedimentos para tratamento dos animais	34
2.6.2. Equipamentos e materiais utilizados	34
2.6.3. Coleta de sangue e sacrifício dos animais	35
2.6.4. Procedimentos técnicos para estudo histológico	36
2.6.5. Testes bioquímicos	37



2.7. Exame de animais <i>post mortem</i>	37
2.8. Análise estatística	38
2.9. Coleta de dados para o estudo epidemiológico	38
<b>3. RESULTADOS</b>	<b>40</b>
3.1. Teste de toxicidade aguda	40
3.2. Testes bioquímicos	42
3.3. Exame anatomopatológico	49
3.3.1. Exame macroscópico	49
3.3.2. Exame microscópico	49
3.4. Estudo epidemiológico	55
3.4.1. Ocorrência no tempo	55
3.4.2. Ocorrência por zona, procedência e ocupação	58
3.4.3. Ocorrência por sexo e faixa etária	65
3.4.4. Ocorrência segundo o local da picada	72
3.4.5. Ocorrência segundo o gênero da serpente	74
3.4.6. Acidentes segundo o local de ocorrência	77
3.4.7. Ocorrência segundo o intervalo de tempo entre o acidente e o início do tratamento	82
3.4.8. Evolução clínica dos acidentados e soroterapia utilizada	84
3.4.9. Ocorrência por Município e Departamento Regional de Saúde (DERES)	86
3.4.10. Ocorrência por Município, segundo o gênero da serpente	93
3.4.11. Óbitos, segundo o gênero da serpente e o tempo decorrido entre o acidente e o início do tratamento	94
3.4.12. Ocorrência por gênero de serpentes peçonhentas, e serpentes não peçonhentas	94
3.4.13. Coeficientes de incidência e letalidade	95
<b>4. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS</b>	<b>97</b>
<b>5. CONCLUSÕES</b>	<b>110</b>
<b>6. EPÍCRISE / PERSPECTIVAS</b>	<b>111</b>
<b>7. ANEXOS</b>	<b>112</b>
<b>8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>121</b>

## LISTA DE FIGURAS

	PÁGINA
1. Resumo esquemático do mecanismo de ação das neurotoxinas ofídicas.	13
2. Fisiopatologia do envenenamento crotálico.	21
3. Acidentes ofídicos, segundo o mês de ocorrência, no Brasil de junho de 1986 a dezembro de 1989.	27
4. Acidentes ofídicos, segundo número e percentual de óbitos e coeficiente de letalidade, no Brasil de junho de 1986 a dezembro de 1989.	28
5. Níveis de proteínas totais séricas em ratos dos grupos controles e experimentais.	44
6. Níveis de globulina sérica em ratos dos grupos controles e experimentais.	45
7. Níveis de albumina sérica em ratos dos grupos controles e experimentais.	46
8. Níveis de sódio sérico em ratos dos grupos controles e experimentais.	47
9. Níveis de creatinina sérica em ratos dos grupos controles e experimentais.	48
10. Microfotografia de rim de rato sacrificado 6h após inoculação do veneno de <i>C. d. cascavella</i> .	51
11. Microfotografia de rim de rato sacrificado 24h após inoculação do veneno de <i>C. d. cascavella</i> .	52
12. Microfotografia de rim de rato sacrificado 2 dias após inoculação do veneno de <i>C. d. cascavella</i> .	53
13. Microfotografia de pulmão de rato inoculado com veneno de <i>C. d. cascavella</i> - exame <i>post mortem</i> .	54

14. Acidentes ofídicos segundo a zona de ocorrência, Ceará de 1992 a 1995.	59
15. Acidentes ofídicos segundo a procedência do acidentado, Ceará de 1992 a 1995.	60
16. Acidentes ofídicos segundo a ocupação do acidentado, Ceará de 1992 a 1995.	63
17. Acidentes ofídicos segundo ocupação e zona de ocorrência, Ceará de 1992 a 1995.	64
18. Acidentes ofídicos segundo o sexo do acidentado, Ceará de 1992 a 1995.	67
19. Acidentes ofídicos segundo a faixa etária, Ceará de 1992 a 1995.	71
20. Acidentes ofídicos segundo o local da picada, Ceará de 1992 a 1995.	73
21. Acidentes ofídicos segundo o gênero da serpente, Ceará de 1992 a 1995.	76
22. Acidentes ofídicos segundo o local de ocorrência, Ceará de 1992 a 1995.	80
23. Acidentes ofídicos segundo ocupação e local de ocorrência, Ceará de 1992 a 1995.	81
24. Acidentes ofídicos segundo o tempo transcorrido entre o acidente e a soroterapia, Ceará de 1992 a 1995.	83
25. Acidentes ofídicos segundo a evolução clínica, Ceará de 1992 a 1995.	85
26. Acidentes ofídicos por Departamento Regional de Saúde (DERES), Ceará de 1992 a 1995.	92

## LISTA DE TABELAS

	PÁGINA
1. Principais atividades dos venenos das serpentes brasileiras.	7
2. Enzimas encontradas em venenos ofídicos.	9
3. Acidentes ofídicos, segundo as regiões geográficas, no Brasil de junho de 1986 a dezembro de 1989.	25
4. Acidentes ofídicos, com os respectivos coeficientes de incidência e letalidade, no Ceará de 1987 a 1990.	29
5. Toxicidade aguda do veneno de <i>Crotalus durissus cascavella</i> em ratos por via intraperitoneal.	41
6. Variação dos valores séricos das dosagens de sódio, potássio, creatinina e proteínas em ratos de laboratório, não tratados.	42
7. Alterações renais (congestão vascular) em ratos pertencentes aos grupos controles (n=4) e experimentais inoculados com 3mg/kg de veneno de <i>C. d. cascavella</i> (n=5 ou n=6), sacrificados em diferentes períodos de tempo (h=horas; d=dias), e em ratos que morreram por envenenamento.	50
8. Números e percentuais de casos de acidentes ofídicos notificados, segundo o mês de ocorrência, no Ceará de 1992 a 1995.	56
9. Números e percentuais de casos de acidentes ofídicos notificados, segundo a zona de ocorrência, no Ceará de 1992 a 1995.	58
10. Números e percentuais de casos de acidentes ofídicos notificados, segundo a procedência do acidentado, no Ceará de 1992 a 1995.	58
11. Números e percentuais de casos de acidentes ofídicos notificados, segundo a ocupação do acidentado, no Ceará de 1992 a 1995.	61

12. Números e percentuais de casos de acidentes ofídicos notificados, segundo a ocupação e a zona de ocorrência, no Ceará de 1992 a 1995.	62
13. Números e percentuais de casos de acidentes ofídicos notificados, segundo o sexo do acidentado, no Ceará de 1992 a 1995.	65
14. Números e percentuais de casos de acidentes ofídicos notificados, segundo a ocupação e o sexo do acidentado, no Ceará de 1992 a 1995.	66
15. Números e percentuais de casos de acidentes ofídicos notificados, segundo a faixa etária, no Ceará de 1992 a 1995.	68
16. Números e percentuais de casos de acidentes ofídicos notificados, segundo a faixa etária e o sexo do acidentado, no Ceará de 1992 a 1995.	69
17. Números e percentuais de casos de acidentes ofídicos notificados, segundo faixa etária e ocupação, no Ceará de 1992 a 1995.	70
18. Números e percentuais de casos de acidentes ofídicos notificados, segundo o local da picada, no Ceará de 1992 a 1995.	72
19. Números e percentuais de casos de acidentes ofídicos notificados, segundo o gênero da serpente, no Ceará de 1992 a 1995.	75
20. Números e percentuais de casos de acidentes ofídicos notificados, segundo o local de ocorrência, no Ceará de 1992 a 1995.	78
21. Números e percentuais de casos de acidentes ofídicos notificados, segundo a ocupação e o local de ocorrência, no Ceará de 1992 a 1995.	78
22A. Números e percentuais de casos de acidentes ofídicos notificados, segundo o local e a zona de ocorrência, no Ceará de 1992 a 1995.	79
22B. Números e percentuais de casos de acidentes ofídicos notificados, segundo o local e a zona de ocorrência, no Ceará de 1992 a 1995.	79
23. Números e percentuais de casos de acidentes ofídicos notificados, segundo o tempo decorrido entre o acidente e o início do tratamento, no Ceará de 1992 a 1995.	82

24. Números e percentuais de casos de acidentes ofídicos notificados, segundo a evolução clínica, no Ceará de 1992 a 1995.	84
25. Números e percentuais de casos de acidentes ofídicos notificados, segundo a soroterapia utilizada, no Ceará de 1992 a 1995.	84
26A. Números de casos de acidentes ofídicos por Município e Departamento Regional de Saúde (DERES), no Ceará de 1992 a 1995.	88
26B. Números de casos de acidentes ofídicos por Município e Departamento Regional de Saúde (DERES), no Ceará de 1992 a 1995.	89
26C. Números de casos de acidentes ofídicos por Município e Departamento Regional de Saúde (DERES), no Ceará de 1992 a 1995.	90
27. Números e percentuais de casos de acidentes ofídicos por Departamento Regional de Saúde (DERES), no Ceará de 1992 a 1995.	91
28. Números e percentuais de casos de acidentes ofídicos notificados, segundo o gênero da serpente peçonhenta e serpentes não peçonhentas, no Ceará de 1992 a 1995.	95
29. Acidentes e óbitos notificados, com os respectivos coeficientes de incidência e letalidade, no Ceará de 1992 a 1995.	96
30. Valores das dosagens de proteínas totais séricas, em g/dl, de ratos pertencentes aos grupos experimentais inoculados com veneno de <i>C. d. cascavella</i> (n=5 ou 6) e grupos controles (n=4), sacrificados em diferentes períodos de tempo.	113
31. Valores das dosagens de globulina sérica, em g/dl, de ratos pertencentes aos grupos experimentais inoculados com veneno de <i>C. d. cascavella</i> (n=5 ou 6) e grupos controles (n=4), sacrificados em diferentes períodos de tempo.	114
32. Valores das dosagens de albumina sérica, em g/dl, de ratos pertencentes aos grupos experimentais inoculados com veneno de <i>C. d. cascavella</i> (n=5 ou 6) e grupos controles (n=4), sacrificados em diferentes períodos de tempo.	115

33. Valores das dosagens de sódio sérico, em mEq/l, de ratos pertencentes aos grupos experimentais inoculados com veneno de *C. d. cascavella* (n=5 ou 6) e grupos controles (n=4), sacrificados em diferentes períodos de tempo. 116
34. Valores das dosagens de potássio sérico, em mEq/l, de ratos pertencentes aos grupos experimentais inoculados com veneno de *C. d. cascavella* (n=5 ou 6) e grupos controles (n=4), sacrificados em diferentes períodos de tempo. 117
35. Valores das dosagens de creatinina sérica, em mg/dl, de ratos pertencentes aos grupos experimentais inoculados com veneno de *C. d. cascavella* (n=5 ou 6) e grupos controles (n=4), sacrificados em diferentes períodos de tempo. 118

# EFEITOS RENAIIS E PULMONARES DO VENENO DA CASCAVEL (*Crotalus durissus cascavella*) EM RATOS. ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DOS ACIDENTES OFÍDICOS NO CEARÁ.

Regina Fátima Gonçalves Feitosa, Tese de Mestrado, U.F.C., 1996

Os acidentes ofídicos constituem sério problema de saúde pública nos países tropicais. No Brasil encontram-se distribuídas nas diferentes regiões geográficas sete subespécies de *Crotalus durissus*, sendo a *Crotalus durissus cascavella*, a cascavel encontrada no Nordeste brasileiro, de maior interesse para o presente estudo. Os objetivos deste trabalho foram avaliar os efeitos do veneno de *Crotalus durissus cascavella* em rim e pulmão de rato, através de análise histológica destes órgãos e dosagens de alguns parâmetros séricos relacionados à função renal, bem como analisar aspectos epidemiológicos dos acidentes ofídicos ocorridos no Ceará no período de 1992 a 1995.

O cálculo da dose letal foi feito de acordo com o método dos probitos (Miller & Tainter, 1944). Observou-se que a  $DL_{50}$  para o veneno de *C. d. cascavella* é de  $3,0 \pm 0,34$  mg/Kg.

Foram utilizados 140 ratos Wistar com peso de 140 a 200g, distribuídos em grupos controles (n=4) e experimentais inoculados com 3mg/Kg de veneno (n=5 ou 6) por via intraperitoneal. Os animais foram sacrificados em diferentes intervalos de tempo (6h, 12h, 24h, 2d, 4d, 7d, 15d, 21d e 28dias), o sangue foi colhido no momento da decapitação. Em cada intervalo de tempo foi sacrificado um grupo controle (C) e um grupo experimental (E). Os rins foram removidos e submetidos às colorações de hematoxilina-eosina (HE), PAS, tricrômico de Masson e prata metenamina para análise à microscopia óptica. Dentre os animais que morreram pela ação do veneno (56), 14 foram necropsiados. Os rins e pulmões destes animais foram submetidos à coloração HE e analisados à microscopia óptica. Neste estudo, constatou-se redução significativa dos níveis séricos de proteínas totais e globulina no grupo experimental de 12h ( $C_{12h}=6,5 \pm 0,22$ g/dl;  $E_{12h}=5,63 \pm 0,26$ g/dl\* para proteínas totais e  $C_{12h}=3,5 \pm 0,23$ g/dl;  $E_{12h}=2,77 \pm 0,18$ g/dl\* para globulina) e redução significativa da albumina sérica nos grupos experimentais de 2 dias e 4 dias ( $C_{2d}=3,33 \pm 0,88$ g/dl;  $E_{2d}=2,9 \pm 0,03$ g/dl\* e  $C_{4d}=3,45 \pm 0,07$ g/dl;  $E_{4d}=3,14 \pm 0,1$ g/dl\*). Detectou-se também no grupo experimental de 2d redução significativa do  $Na^+$  ( $C_{2d}=142,25 \pm 2,25$ mEq/l;  $E_{2d}=131,8 \pm 0,92$ mEq/l\*). No grupo de 15d, houve aumento da creatinina ( $C_{15d}=0,57 \pm 0,02$ mg/dl;  $E_{15d}=0,77 \pm$



0,04mg/dl\*).\*p<0,05. Na análise histológica dos rins, observou-se congestão vascular em alças capilares glomerulares e intersticiais, sendo mais intensa e numerosa nos animais que morreram por envenenamento e no grupo experimental de 6h. Constatou-se também degeneração protéica e presença de cilindros grânulo-hialinos nos túbulos renais, principalmente nos proximais. Nos grupos controles observou-se uma discreta ou moderada congestão vascular. Os pulmões dos 14 animais necropsiados apresentaram edema nos septos conjuntivos, congestão vascular intensa, focos hemorrágicos intra-alveolares e enfizema colateral como vistos no pulmão de choque.

O choque vascular foi a principal causa de morte dos animais. A hipoproteinemia e a hiponatremia foram imputadas à passagem de proteínas e sódio séricos para o interstício, desencadeada pelo aumento da permeabilidade vascular que ocorre no choque.

Foram notificados à Secretaria de Saúde do Estado, no período de 1992 a 1995, 688 acidentes por serpentes peçonhentas no Ceará (média anual de 172 casos), com coeficiente de incidência variando entre 1,0 e 5,8/100.000 habitantes. Dentre 473 casos em que houve referência ao gênero da serpente 88,3% foram *Bothrops*, 10,66% *Crotalus*, 0,85 % *Micrurus* e 0,21% *Lachesis*. Os meses de abril a setembro apresentaram maior incidência (441 casos). Houve predominância de pacientes do sexo masculino (75,6%) e com idades entre 10 a 49 anos (72,3%). Dentre 564 casos, em que foi informado o local da picada, as regiões anatômicas mais frequentemente picadas foram os membros inferiores (81,9%) e membros superiores (14,7%). O atendimento na Unidade de Saúde que notificou o acidente ocorreu dentro de seis horas em 66,9% dos casos, de seis a doze horas em 14,8% dos casos e em mais de doze horas em 4,8% dos casos. Os acidentados foram sobretudo agricultores (62,7%), acometidos principalmente no local de trabalho, seguidos por estudantes (14,7%), domésticas (10,8%) e outras profissões (11,8%). A letalidade foi de 0,9%.

Os acidentes ofídicos podem ser considerados acidentes de trabalho, pois acometem principalmente os trabalhadores rurais e em seus locais de trabalho. No Ceará, o incremento de casos nos meses de abril a setembro coincide com o aumento das atividades agropecuárias.

## ABSTRACT

Ophidian accidents are a severe public health problem in the tropics. Seven sub-species of *Crotalus durissus* are distributed in different regions of Brazil, and among these sub-species a major interest for the present study is focused on *Crotalus durissus cascavella*, mostly found in Northeastern Brazil. We aimed, in this work, at analysing the effects of *Crotalus durissus cascavella* venom on the kidney and lung of the rat, through a histological analysis of these organs and dosages of same serum parameters related to the kidney function, as well as to analyze epidemiological aspects of the ophidian accidents in Ceará between 1992 and 1995.

The method of probits (Miller & Tainter, 1944) was used to calculate the lethal dosis. The DL<sub>50</sub> for the venom of *C. d. cascavella* was observed to be that of  $3.0 \pm 0.34$  mg/kg.

Hundred and forty wistar rats, weighing 140-200g, distributed in control (n=4) and experimental (n=5 ou 6) groups inoculated intraperitoneally with 3mg/kg of venom were used. The animals were killed in different time intervals (6h, 12h, 24h, 2 days, 4d, 15d, 21d e 28d) and blood was collected when the animals were decapited. In each time interval a control (C) and an experimental group (E) was killed. Kidneys were removed and colored by hematoxyline-eosine (HE), PAS, thrichrom of Masson, and silver metenamina for optic microscopy analysis. Among 56 animals dead by the venom 14 of them were autopsied the kidneys and lungs from these animals were colored by HE and analysed by optic microscopy. In this study, a significant reduction was detected in the serum levels of total proteins and globulin in the experimental group of 12h ( $C_{12h}=6.5 \pm 0.22$ g/dl;  $E_{12h}=5.63 \pm 0.26$ g/dl\* for total proteins and  $C_{12h}=3.5 \pm 0.23$ g/dl;  $E_{12h}=2.77 \pm 0.18$ g/dl\* for globulin) and a significant reduction in the serum albumin in the experimental groups of 2 days and 4 days ( $C_{2d}=3.33 \pm 0.88$ g/dl;  $E_{2d}=2.9 \pm 0.03$ g/dl\* and  $C_{4d}=3.45 \pm 0.07$ g/dl;  $E_{4d}=3.14 \pm 0.1$ g/dl\*). A significant reduction of Na<sup>+</sup> was also observed in the group experimental of 2d ( $C_{2d}=142.25 \pm 2.25$ mEq/l;  $E_{2d}=131.8 \pm 0.92$ mEq/l\*). In the group of 15d, there was an increase of creatinine ( $C_{15d}=0.57 \pm 0.02$ mg/dl;  $E_{15d}=0.77 \pm 0.04$ mg/dl\*). \*p<0.05. The histological analysis of the kidneys showed a vascular congestion in interstitial and glomerular capillary loops, predominant in intensity and number in the animals dead by the venom and in the experimental group of 6h. A proteic degeneration and the presence of

granule-hyaline cylinders were also observed in the renal tubules, mainly in the proximal ones. In the control groups, a discrete or moderate vascular congestion was observed. The lungs of the 14 autopsied animals showed edema in the connective septae, intense vascular congestion, intra-alveolar hemorrhagic foci and colateral emphysema as seen in shock lung.

The vascular shock was the main cause of death of the animals. The hypoproteinemia and hyponatremia were consequent possible due to the passage of serum protein and sodium to intersticium, declenched by the increase of vascular permeability that occurs in the shock.

In the period of 1992 to 1995, 688 ophidian accidents have been notified to the Health Ministry of Ceará, with an annual mean of 172 cases, and an incidence coefficient of 1.0 and 5.8/100.000 inhabitants. Among 473 cases, as the snake genus is concerned, 88.3% were *Bothrops*, 10.66% *Crotalus*, 0.85% *Micrurus* and 0.21% *Lachesis*. The predominant months were from april to september (441 cases). Men (75.6%) predominated over women, with ages between 10 to 49 years (72.3%). Among 564 cases, where information on the site of biting existed, the most frequent anatomic areas were the lower limbs (81.9%) and upper limbs (14.7%). The time of medical assistance from the biting varied from 6 hours in 66.9% of the cases, from 6 to 12 hours in 14.8% and above 12 hours in 4.8%. The injured people were mainly peasants (62.7%), bit in their work place, followed by students (14.7%), house-maids (10.8%) and other professions (11.8%). The letality was of 0.9%.

The ophidian accidents may be considered as work accidents, since they afflict mainly peasants in their work place. In Ceará, the increase of these accidents from april to september is coincident with the increase of laborative agricultural activity.

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. Generalidades sobre serpentes peçonhentas

Em nosso país o estudo das peçonhas teve início no século passado com Albert Calmette e Vital Brazil. Eles demonstraram em 1884 que o soro de animais imunizados com venenos de serpente foram capazes de neutralizá-los. Vital Brazil foi o primeiro a demonstrar a especificidade dos antivenenos pela imunização com veneno de diferentes espécies ofídicas e observou que o soro destes animais neutralizava exclusivamente ou com maior eficiência o veneno que foi utilizado para imunização. Em 1901 começou a preparar soros mono e polivalentes para uso no Brasil (Vital Brazil, 1987). Portanto, deve-se a Vital Brazil a soroterapia antivenenos adotada, hoje, no mundo inteiro.

Existem aproximadamente 3 mil espécies de serpentes em todo o mundo, sendo que apenas 410 são consideradas peçonhentas. No Brasil estão catalogadas até o momento 256 espécies ofídicas (Hoge 1978/1979). Dentre as espécies peçonhentas encontradas em nosso país, 20 pertencem ao gênero *Bothrops*, 19 ao gênero *Micrurus*, uma ao gênero *Crotalus* e uma ao gênero *Lachesis* (Romano-Hoge, 1990). Estas espécies estão subdivididas em várias subespécies.

Os envenenamentos por animais podem ser passivos ou ativos. Os passivos são os ocasionados pela ingestão do veneno, os ativos são causados por picadas ou mordeduras de animais peçonhentos, estes se distinguem dos venenosos por possuírem glândulas secretoras e aparelho inoculador de veneno (Rosenfeld, 1991).

No Brasil, as serpentes peçonhentas de grande importância são *Crotalus* ("cascavel"), *Bothrops* ("jararaca"), *Lachesis* ("surucucu", "surucutinga") pertencentes à Família *Viperidae* e a *Micrurus* ("coral verdadeira") pertencente à Família *Elapidae* (Jorge & Ribeiro, 1990). A Família *Viperidae* divide-se em subfamílias, como *Viperinae*, sem representantes no Brasil, e *Crotalinae* com os gêneros *Bothrops*, *Crotalus* e *Lachesis*. Essas serpentes se distribuem no Brasil em quatro regiões morfoclimáticas - Amazônia, Nordeste, Centro-Sul e Faixa Litorânea (Amaral, 1976; Hoge, 1978/1979).

No gênero *Crotalus*, destaca-se a espécie *Crotalus durissus* que é dividida em 14 subespécies (Campbell & Lamar, 1989), 7 das quais (*Crotalus*

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. Generalidades sobre serpentes peçonhentas

Em nosso país o estudo das peçonhas teve início no século passado com Albert Calmette e Vital Brazil. Eles demonstraram em 1884 que o soro de animais imunizados com venenos de serpente foram capazes de neutralizá-los. Vital Brazil foi o primeiro a demonstrar a especificidade dos antivenenos pela imunização com veneno de diferentes espécies ofídicas e observou que o soro destes animais neutralizava exclusivamente ou com maior eficiência o veneno que foi utilizado para imunização. Em 1901 começou a preparar soros mono e polivalentes para uso no Brasil (Vital Brazil, 1987). Portanto, deve-se a Vital Brazil a soroterapia antivenenos adotada, hoje, no mundo inteiro.

Existem aproximadamente 3 mil espécies de serpentes em todo o mundo, sendo que apenas 410 são consideradas peçonhentas. No Brasil estão catalogadas até o momento 256 espécies ofídicas (Hoge 1978/1979). Dentre as espécies peçonhentas encontradas em nosso país, 20 pertencem ao gênero *Bothrops*, 19 ao gênero *Micrurus*, uma ao gênero *Crotalus* e uma ao gênero *Lachesis* (Romano-Hoge, 1990). Estas espécies estão subdivididas em várias subespécies.

Os envenenamentos por animais podem ser passivos ou ativos. Os passivos são os ocasionados pela ingestão do veneno, os ativos são causados por picadas ou mordeduras de animais peçonhentos, estes se distinguem dos venenosos por possuírem glândulas secretoras e aparelho inoculador de veneno (Rosenfeld, 1991).

No Brasil, as serpentes peçonhentas de grande importância são *Crotalus* ("cascavel"), *Bothrops* ("jararaca"), *Lachesis* ("surucucu", "surucutinga") pertencentes à Família *Viperidae* e a *Micrurus* ("coral verdadeira") pertencente à Família *Elapidae* (Jorge & Ribeiro, 1990). A Família *Viperidae* divide-se em subfamílias, como *Viperinae*, sem representantes no Brasil, e *Crotalinae* com os gêneros *Bothrops*, *Crotalus* e *Lachesis*. Essas serpentes se distribuem no Brasil em quatro regiões morfoclimáticas - Amazônia, Nordeste, Centro-Sul e Faixa Litorânea (Amaral, 1976; Hoge, 1978/1979).

No gênero *Crotalus*, destaca-se a espécie *Crotalus durissus* que é dividida em 14 subespécies (Campbell & Lamar, 1989), 7 das quais (*Crotalus*

*durissus cascavella*, *C. d. ruruima*, *C. d. dryinas*, *C. d. marajoensis*, *C. d. collineatus*, *C. d. trigonicus*, *C. d. terrificus*) ocorrem no Brasil. A *C. d. cascavella* se distribui pelas caatingas do Nordeste, sendo de maior interesse para o presente estudo.

As serpentes do gênero *Bothrops* habitam preferencialmente ambientes úmidos e possuem ampla distribuição geográfica no território nacional. Têm hábitos noturnos e são consideradas as mais agressivas. As mais importantes espécies botrópicas encontradas no Brasil são *Bothrops jararaca*, *B. jararacussu*, *B. alternatus*, *B. neuwieddi*, *B. cotiara*, *B. pradoi*, *B. pirajai*, *B. moojeni*, *B. atrox*, *B. bilineatus*, *B. erythromelas*.

A *Bothrops jararaca* ocorre em todo território nacional e a *B. erythromelas* é conhecida por jararaca da seca e encontra-se distribuída do Estado da Bahia até o Estado do Ceará.

As corais verdadeiras são animais de pequeno porte, possuem hábitos noturnos e são pouco agressivas. Têm ampla distribuição geográfica por todo o Brasil, sendo responsáveis por acidentes geralmente fatais as espécies, como *Micrurus corallinus*, *M. frontalis*, *M. lemniscatus*, *M. surinamensis* e a *M. ibiboboca* que é a coral verdadeira do Nordeste brasileiro.

As serpentes do gênero *Lachesis* estão distribuídas pelas grandes florestas tropicais entre elas a Floresta Amazônica e a zona da Mata Atlântica, do Nordeste ao Rio de Janeiro (Puerto, 1992). Pertencem a uma única espécie com duas subespécies (*Lachesis muta muta* e *Lachesis muta noctivaga*). A *L. muta noctivaga*, popularmente conhecida por surucucu-de-fogo, é responsável por muitos ataques na Região Nordeste, como também no Centro e Leste do país (Cavalcanti, 1995).

A *Lachesis muta* é a maior das serpentes venenosas, chegando a secretar 4ml de veneno líquido, ou seja, perto de 1g de veneno seco (Barraviera, 1993).

Teoricamente são previstas variações qualitativas e quantitativas para os venenos das serpentes peçonhentas de uma mesma espécie quando comparados em zonas geográficas distintas. Há casos em que uma espécie, em algumas regiões, pode apresentar substâncias tóxicas não existentes nas outras, como se dá com a crotamina nas cascavéis. Essas variações intraespecíficas e as capacidades de neutralização dos antivenenos comercializados, não estão perfeitamente estabelecidas para os diferentes venenos de maior importância médico-sanitária no país (Furtado & Cardoso, 1986; Jorge & Ribeiro, 1994).

*durissus cascavella*, *C. d. ruruima*, *C. d. dryinas*, *C. d. marajoensis*, *C. d. collineatus*, *C. d. trigonicus*, *C. d. terrificus*) ocorrem no Brasil. A *C. d. cascavella* se distribui pelas caatingas do Nordeste, sendo de maior interesse para o presente estudo.

As serpentes do gênero *Bothrops* habitam preferencialmente ambientes úmidos e possuem ampla distribuição geográfica no território nacional. Têm hábitos noturnos e são consideradas as mais agressivas. As mais importantes espécies botrópicas encontradas no Brasil são *Bothrops jararaca*, *B. jararacussu*, *B. alternatus*, *B. neuwieddi*, *B. cotiara*, *B. pradoi*, *B. pirajai*, *B. moojeni*, *B. atrox*, *B. bilineatus*, *B. erythromelas*.

A *Bothrops jararaca* ocorre em todo território nacional e a *B. erythromelas* é conhecida por jararaca da seca e encontra-se distribuída do Estado da Bahia até o Estado do Ceará.

As corais verdadeiras são animais de pequeno porte, possuem hábitos noturnos e são pouco agressivas. Têm ampla distribuição geográfica por todo o Brasil, sendo responsáveis por acidentes geralmente fatais as espécies, como *Micrurus corallinus*, *M. frontalis*, *M. lemniscatus*, *M. surinamensis* e a *M. ibiboboca* que é a coral verdadeira do Nordeste brasileiro.

As serpentes do gênero *Lachesis* estão distribuídas pelas grandes florestas tropicais entre elas a Floresta Amazônica e a zona da Mata Atlântica, do Nordeste ao Rio de Janeiro (Puerto, 1992). Pertencem a uma única espécie com duas subespécies (*Lachesis muta muta* e *Lachesis muta noctivaga*). A *L. muta noctivaga*, popularmente conhecida por surucucu-de-fogo, é responsável por muitos ataques na Região Nordeste, como também no Centro e Leste do país (Cavalcanti, 1995).

A *Lachesis muta* é a maior das serpentes venenosas, chegando a secretar 4ml de veneno líquido, ou seja, perto de 1g de veneno seco (Barraviera, 1993).

Teoricamente são previstas variações qualitativas e quantitativas para os venenos das serpentes peçonhentas de uma mesma espécie quando comparados em zonas geográficas distintas. Há casos em que uma espécie, em algumas regiões, pode apresentar substâncias tóxicas não existentes nas outras, como se dá com a crotamina nas cascavéis. Essas variações intraespecíficas e as capacidades de neutralização dos antivenenos comercializados, não estão perfeitamente estabelecidas para os diferentes venenos de maior importância médico-sanitária no país (Furtado & Cardoso, 1986; Jorge & Ribeiro, 1994).

## 1.2. Efeitos principais das peçonhas nos acidentes ofídicos

Dados da Organização Mundial de Saúde (World Health Organization-WHO, 1981) para a América do Sul, revelam que cerca de 90% dos acidentes ofídicos são devidos ao gênero *Bothrops*.

O veneno botrópico possui atividade proteolítica (Vital Brazil, 1911, Jorge & Ribeiro, 1990; Brasil, M. da Saúde, 1991)), hemorrágica (Rosenfeld, 1965; Mandelbaum, 1976; Assakura et al, 1986; Paine et al, 1992) e coagulante (Nahas et al, 1964 e 1979; Kamiguti et al., 1987 e 1991; Ribeiro & Jorge, 1988; Santoro & Sano-Martins, 1993; Sano-Martins, 1995).

A picada da serpente do gênero *Bothrops* causa intensa dor local com hemorragia, seguida de edema inflamatório que instala-se nas primeiras seis horas (Jorge & Ribeiro, 1990; M. da Saúde, 1991). Em geral, após 12 horas do acidente, instala-se necrose de tecidos que pode ser severa, levando a perda funcional ou mesmo anatômica do membro acometido (Vital Brasil, 1911; Fonseca, 1949; Iwanaga & Suzuki, 1979; Jorge & Ribeiro, 1991, Rosenfeld, 1991). Essas manifestações podem não aparecer nos acidentes por filhotes de *Bothrops*, cujo veneno possui apenas atividade coagulante (Kamiguti et al, 1987; Ribeiro & Jorge, 1988). Além das referidas ações, o veneno de *Bothrops jararacussu* apresenta também ação miotóxica, causando necrose de fibras musculares estriadas e retardando a sua regeneração (Dos Santos et al., 1992).

Dos Santos et al. (1992) sugerem que a utilização do antiveneno botrópico-crotálico nos acidentes por *Bothrops jararacussu*, pode ser vantajosa, uma vez que as ações mais importantes desse veneno, como a coagulante e miotóxica, foram melhor neutralizadas por esse antiveneno.

A atividade proteolítica do veneno botrópico é responsável pelos fenômenos locais que ocorre neste tipo de envenenamento. O quadro inflamatório local pode ser explicado pela interação de diversos fatores (França & Fan, 1992):

- Ação de enzimas proteolíticas (proteases, fosfolipases, hialuronidases).
- Liberação de substâncias farmacologicamente ativas (bradicinina, serotonina, histamina) e outros mediadores do processo inflamatório (prostaglandinas, leucotrienos, Fator Ativador de Plaquetas-PAF).



- Isquemia provocada por microtrombos na circulação e/ou por compressão devido ao edema.
- Ação do fator hemorrágico que causa necrose muscular *in vitro*.

Nos acidentes botrópicos existe relação direta entre a sintomatologia local e a quantidade de peçonha inoculada (Rosenfeld, 1965; Jorge & Ribeiro, 1990).

Os venenos das serpentes dos gêneros *Bothrops*, *Lachesis* e *Crotalus* possuem ação coagulante do tipo trombina, ou seja, transformam diretamente o fibrinogênio em fibrina. Este efeito causa o consumo dos fatores de coagulação e, por fim, incoagulabilidade sanguínea (Kamiguti et al., 1988).

Existem venenos botrópicos com ação coagulante direta (ação tipo trombina) e outros com ação indireta (tipo tromboplastina). Podem também ter ação induzida por mais de um fator da cascata de coagulação (Kamiguti et al., 1987 e 1991). O fator X e a protrombina podem ser ativados com consequente consumo de fibrinogênio causando incoagulabilidade sanguínea (Nahas et al., 1979; Marlas et al., 1983; Kamiguti & Cardoso, 1989). Em consequência, o tempo de coagulação e o tempo de tromboplastina parcialmente ativado encontram-se aumentados. Além disso, o consumo dos fatores V, VII e plaquetas, leva ao quadro de coagulação intravascular disseminada nos casos graves (Kamiguti, et al., 1988).

Além das manifestações descritas, nos casos graves de envenenamento botrópico, podem ocorrer hemorragia, choque, insuficiência renal (Silva et al., 1979; Amaral et al., 1985 e 1986; Rezende et al., 1989) e liberação de compostos farmacologicamente ativos como histamina e bradicinina (Rothschild & Rothschild, 1979).

A hemorragia causada pelo veneno botrópico pode ser local ou sistêmica (pulmões, cérebro e rins). É provocada pela ação de hemorraginas (fatores hemorrágicos), que agem sobre os vasos capilares causando inicialmente destruição da membrana basal, e posteriormente, sua ruptura (Jorge & Ribeiro, 1991). As hemorragias se agravam quando associadas a distúrbios da coagulação. Estudos realizados em área de prevalência de *Bothrops erythromelas* mostraram maior frequência de sangramento. Curiosamente, este fenômeno se correlacionou com alteração da coagulação sanguínea, diferindo de outras espécies botrópicas que não apresentaram esta correlação (Wen et al., 1989).

Os acidentes botrópicos podem ser acompanhados de choque com ou sem causa definida. Dentre as possíveis causas do choque (Barraviera, 1991), ressalta-se hipovolemia por perda de sangue ou plasma no membro edemaciado, ativação de substâncias hipotensoras, edema pulmonar e coagulação intravascular disseminada.

O comprometimento renal é uma séria complicação em vítimas de envenenamentos botrópicos, e comumente ocorre na forma de insuficiência renal aguda (IRA) secundária a necrose tubular aguda (López et al., 1972; Amaral et al., 1986; Kouyoumdjian and Kouyoumdjian, 1986), necrose cortical renal (Azevedo & Teixeira, 1938; Amaral et al.; 1985, Cupo et al., 1991) e ocasionalmente glomerulonefrite (MacClure, 1935; Rezende et al., 1989).

A patogênese das lesões renais nos acidentes botrópicos não está bem definida. Alguns mecanismos são propostos para explicar essas lesões, tais como, ação nefrotóxica direta atribuída a ação proteolítica, coagulação intravascular disseminada devido à forte ação coagulante da peçonha e vasoespasmo decorrente da liberação de substância vasoativas pelo veneno levando a oclusão vascular renal, e isquemia (Raab & Kaiser, 1966; Amaral et al., 1985). A insuficiência renal pode se instalar por ação direta ou secundária a complicações em que o choque está presente (Amorim, 1971; Lopez et al., 1972; Barraviera, 1993).

Evidências clínicas e experimentais (Rosenfeld et al., 1967; Chuch et al., 1975; Aung-Khin, 1978; Sitprija & Boonpucknavig 1979; Date & Shastry, 1982; Soe et al., 1990 e 1993) apoiam os mecanismos citados acima como causadores das lesões renais no envenenamento produzido por *Vipera russelli*, serpente cujo veneno também possui ação coagulante e proteolítica.

Os estudos sobre as alterações pulmonares se restringem quase que exclusivamente aos aspectos anatomopatológicos. Amorim et al. (1951 e 1962), em experimentos com coelhos, cães e ratos, fizeram um estudo histopatológico comparativo entre lesões provocadas pelo veneno da *Bothrops jararaca* e *Crotalus durissus terrificus* e observaram nos pulmões desses animais congestão vascular moderada ou intensa. Nos casos botrópicos, além da congestão, foram observados focos hemorrágicos peri-capilares e alveolares.

Torres et al. (1995) produziram alterações hemodinâmicas sistêmicas e pulmonares em cães provocadas pelo veneno de *Bothrops jararaca*, caracterizadas pela diminuição do índice cardíaco, diminuição da pressão média arterial sistêmica, aumento da resistência vascular total sistêmica e pulmonar.

O veneno crotálico apresenta atividade neurotóxica (Vital Brazil, 1980, 1982 e 1990), coagulante (Nahas et al, 1964; Rosenfeld et al, 1967; Amaral et al, 1980 e 1988; Raw et al, 1986; Alexander et al, 1988; Jorge et al, 1988) e miotóxica sistêmica (Azevedo-Marques et al, 1985, 1986 e 1987; Cupo et al, 1988; Jorge et al, 1985 e 1986; Magalhães et al, 1986; Jorge & Ribeiro, 1990).

A frequência dos acidentes crotálicos é relativamente baixa ocorrendo numa percentagem de 8 a 10% do total. Apesar de sua baixa frequência, apresentam grande toxicidade, com letalidade de 3,3% (Rezende et al, 1989). Causam pouca manifestação dolorosa no local da picada, a região em geral fica adormecida apresentando hipoestesia e/ou anestesia (Jorge et al, 1986). A inexistência de atividade proteolítica e a atividade coagulante de pequena intensidade fazem com que, as alterações locais, sejam reduzidas a um discreto edema, ao redor do ponto de inoculação do veneno.

Nos acidentes crotálicos não há relação entre os sintomas locais e a gravidade do envenenamento (Gualtiéri, 1987). Esses acidentes sempre devem ser considerados graves (Fonseca, 1949; Belluomini, 1984).

No Brasil os acidentes por *Micrurus* têm baixa incidência, menos de 0,5% (M. da Saúde, 1991), as corais têm hábitos subterrâneos e são pouco agressivas. Geralmente, picam dedos da mão dos indivíduos que as manipulam. No local da picada não costuma ocorrer edema e sim parestesia e/ou anestesia (Rosenfeld, 1971; Ribeiro & Jorge, 1986).

O veneno elapídico possui atividade neurotóxica, age a nível de placa motora, na junção mioneural (Vital Brazil, 1980 e 1990). O desenvolvimento dos sintomas de bloqueio da junção mioneural é em geral rápido em decorrência do baixo peso molecular dessas neurotoxinas. As neurotoxinas elapídicas quanto ao modo de ação, dividem-se em dois grupos: as pós-sinápticas e as pré-sinápticas. Devido ao tropismo pelos tecidos nervosos, esse envenenamento produz um quadro neurológico, semelhante ao que ocorre no acidente crotálico (Vital Brazil, 1982).

O acidente elapídico é considerado muito grave. A paralisia da musculatura respiratória que geralmente ocorre nesses acidentes, pode causar a morte da vítima em curto intervalo de tempo, por insuficiência respiratória (Rosenfeld, 1971; Vital Brazil, 1980).

O acidente por serpente do gênero *Lachesis* é semelhante ao botrópico (Gutierrez & Chaves, 1980; Sanchez et al, 1987), sendo

costumeiramente mais grave. Há referência a uma atividade neurotóxica neste veneno (Haad, 1980/81), capaz de ocasionar síndrome de excitação vagal tais como diarreia, bradicardia, hipotensão arterial e choque. Os acidentes laquéticos são poucos frequentes no Brasil.

A TABELA 1 resume as principais atividades dos venenos ofídicos (Jorge & Ribeiro, 1990).

TABELA 1 - Principais atividades dos venenos das serpentes brasileiras.

GÊNEROS	ATIVIDADES DOS VENENOS				
	Proteolítica	Neurotóxica	Coagulante	Miotóxica sistêmica	Hemorragica
<i>Bothrops</i>	+	-	+	-	+
<i>Lachesis</i>	+	±	+	-	+
<i>Crotalus</i>	-	+	+	+	-
<i>Micrurus</i>	-	+	-	-	-

FONTE: Jorge & Ribeiro, 1990

Se excluirmos o gênero *Lachesis*, sobre o qual pouco se sabe, têm sido classificados quanto à gravidade, em ordem crescente, os envenenamentos por *Bothrops*, *Crotalus* e *Micrurus*, inversamente, portanto, à frequência com que ocorrem (M. da Saúde, 1988; Jorge & Ribeiro, 1990).

### 1.3. Composição dos venenos de serpentes

A composição dos venenos ofídicos é complexa e constituída de enzimas, toxinas, peptídeos e substâncias biologicamente ativas (Barraviera, 1990).

Essas substâncias variam consideravelmente no que diz respeito à química e toxicologia. Os venenos podem ser constituídos de proteínas de baixo e alto pesos moleculares, incluindo polipeptídeos e enzimas.

A maioria dos componentes tóxicos e biologicamente ativos dos venenos ofídicos consistem de material protéico. Podem também apresentar carboíbratos (glicoproteínas), lipídios e aminas biogênicas, alguns contêm aminoácidos livres (Habermehl, 1981; Russel, 1983).

Os venenos ofídicos apresentam também constituintes inorgânicos como sódio, cálcio, potássio e magnésio, e pequenas quantidades de metais - zinco, ferro, cobalto, manganês e níquel (Russel & Dart, 1991).

A importância dos metais no envenenamento ofídico não é bem conhecida. O íon zinco parece ser o metal que atua cataliticamente, sendo necessário para a ação anticolinesterásica dos venenos elapídicos. Os metais parecem estar envolvidos na atividade de certas proteases, fosfolipases e hemorraginas (Russel & Dart, 1991). Algumas das proteases parecem ser metaloproteínas. A atividade de certas hemorraginas depende da presença de cátions, como zinco, cálcio e magnésio.

A fosfolipase A2 dos venenos requer  $\text{Ca}^{2+}$  para a sua atividade catalítica. A atividade dessa enzima é também aumentada na presença de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  e  $\text{Mn}^{2+}$  (Iwanaga & Suzuki, 1979).

### 1.3.1. Enzimas

Os venenos presentes em diversos tipos de animais (serpentes, escorpiões e aranhas) contêm várias enzimas. As atividades dessas enzimas não podem ser ignoradas quando se considera a ação fisiopatológica do veneno como um todo (Meldrum, 1965).

Algumas enzimas são encontradas em todos venenos, outras ocorrem em certos grupos taxonômicos e são característicos somente de algumas espécies (Iwanaga & Suzuki, 1979). Pelo menos 26 enzimas, a maioria delas hidrolases têm sido detectadas em venenos de serpentes (TABELA 2).

TABELA 2 - Enzimas encontradas em venenos ofídicos.

---

<b>ENZIMAS ENCONTRADAS EM TODOS VENENOS OFÍDICOS</b>
Fosfolipase A2, l-Aminoácido oxidase, Fosfodiesterase, 5'-Nucleotidase, Fosfomonoesterase, Desoxirribonuclease, Ribonuclease, Adenosina trifosfatase, Hialuronidase, NAD-Nucleotidase, Arilamidase e Peptidase
<b>ENZIMAS ENCONTRADAS EM VENENOS VIPERÍDICOS</b>
Endopeptidase, Arginina éster hidrolase, Cininogenase, Enzima trombina-like (enzima semelhante a trombina), Ativador do fator-X e Ativador da protombina.
<b>ENZIMAS ENCONTRADAS PRINCIPALMENTE EM VENENOS ELAPÍDICOS</b>
Acetilcolinesterase, Fosfolipase B e Glicerofosfatase
<b>ENZIMAS ENCONTRADAS EM OUTROS VENENOS</b>
Transaminase glutâmica pirúvica, Catalase, Amilase, Beta-Glucosaminidase, Lactato desidrogenase e Enzima heparinase-like

---

FONTE: Iwanaga & Suzuki, 1979

As enzimas podem estar sujeitas a grandes variações dependendo da condição da serpente (idade, nutrição, sexo, habitat), do manuseio do veneno (cristalização, liofilização) e de sua estocagem. As enzimas dos venenos ofídicos apresentam alta estabilidade quando estocadas de forma liofilizada ou cristalizada, mantendo a mesma atividade biológica do veneno fresco por aproximadamente 40 anos (Rosenfeld, 1971).

O estudo comparativo das atividades enzimáticas dos venenos confirma a grande heterogeneidade destes produtos naturais. Certas enzimas são típicas de venenos de certas famílias de serpentes. O veneno elapídico, por exemplo, é caracterizado pela acetilcolinesterase, que nunca é encontrada nos venenos viperídicos (Iwanaga & Suzuki, 1979).

As enzimas proteolíticas, também conhecidas como proteases, endopeptidases, peptidases e proteinases, das peçonhas ofídicas (Vital Brazil, 1982) são responsáveis pelos efeitos locais caracterizados por:

- Edema hemorrágico e necrose dos tecidos;

- Lesões dos endotélios vasculares e hemorragias (enterorragias, hemorragias viscerais e subcutâneas);
- Incoagulabilidade sanguínea (consumo de fibrinogênio ou de fibrina);
- Liberação de bradicinina e de histamina.

As peçonhas das serpentes dos gêneros *Bothrops* e *Lachesis* são ricas em proteases bastante potentes, enquanto as dos gêneros *Crotalus* e *Micrurus* são pouco ativas.

A ação local de enzimas proteolíticas do veneno pode causar lesão tecidual (ação direta) e provocar a liberação de substâncias dos tecidos lesados que, sendo mediadores do processo inflamatório, ampliam estas mesmas lesões ação indireta (França & Fan, 1992).

A fosfolipase da peçonha das serpentes, escorpiões, lacraias e abelha é a fosfolipase A. A fosfolipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) tem sido encontrada nos venenos de mais de 20 espécies de viperídeos e elapídeos. O peso molecular dessa enzima varia consideravelmente nas diferentes espécies (Rosenberg, 1979; Faure, 1988).

A fosfolipase A transforma a lecitina em lisolecitina ou lisocitina e a cefalina em lisocefalina. A lisolecitina ou lisocitina é altamente hemolítica, lisa também os leucócitos, lesa os endotélios vasculares, é nociva as células renais, cardíacas, hepáticas e pancreáticas (Vital Brazil, 1982).

A atividade farmacológica da arginina éster hidrolase, enzima encontrada em venenos de serpentes da Família *Viperidae*, não está bem determinada. A liberação de bradicinina e a atividade coagulante de alguns venenos viperídicos podem estar relacionadas a atividade esterase (Russel & Dart, 1991).

As enzimas trombina-like ou tipo trombina são encontradas em quantidades significativas nos venenos crotalínicos (botrópicos, crotáticos e laquéticos). Estas enzimas agem no mecanismo de coagulação induzindo a liberação preferencial de fibrinopeptídeo A (ou B), enquanto a trombina libera ambos os fibrinopeptídeos A e B (Russel, 1983).

Os prováveis mecanismos fisiopatológicos das enzimas encontradas nos venenos ofídicos são:

- Efeito local com dano capilar e necrose de tecidos por proteinases, fosfolipases, arginina éster hidrolase e hialuronidase (Iwanaga & Suzuki, 1979; Harris, 1985).
- Hipotensão aguda e dor devido a peptídeos vasoativos do sistema cinina (cininogenase) Iwanaga & Suzuki (1979).
- Ação coagulante e anticoagulante pelo efeito de várias proteinases e fosfolipase A (Vital Brazil, 1982)

### 1.3.2. Tipos de toxinas

As toxinas protéicas dos venenos ofídicos podem ser apresentadas em 4 grupos (Karlsson, 1979):

- Toxinas de membrana (cardiotoxina, citotoxina, fator lítico e outros)
- Neurotoxinas pós-sinápticas (cadeias curtas e longas);
- Toxinas com estrutura fosfolipásica (toxinas pré-sinápticas, mionecróticas);
- Outras toxinas (crotamina, convulxina, giroxina, deltatoxina).

As toxinas de membrana alteram a permeabilidade de membranas em uma grande variedade de células e tecidos. As toxinas do grupo da cardiotoxina tais como, cobraminas A e B, fator lítico direto (DLF) e citotoxina, atuam em várias células do organismo despolarizando suas membranas e, conseqüentemente, interferindo com as suas funções. Essas toxinas têm sido isoladas somente em venenos elapídicos (Lee, 1972).

Recentes trabalhos experimentais demonstram a grande variedade de efeitos toxicológicos que o veneno ou fração de veneno pode causar (Russel & Dart, 1991). Por exemplo, tem sido demonstrado que “cardiotoxina”, também causa bloqueio neuromuscular, bloqueio na condução axonal, atividade anticolinesterásica, ação tecidual local, hemólise, vasoconstricção, contrações de músculos liso e esquelético e parada cardíaca. Outros estudos têm demonstrado que as “neurotoxinas” também apresentam atividades miotóxicas.

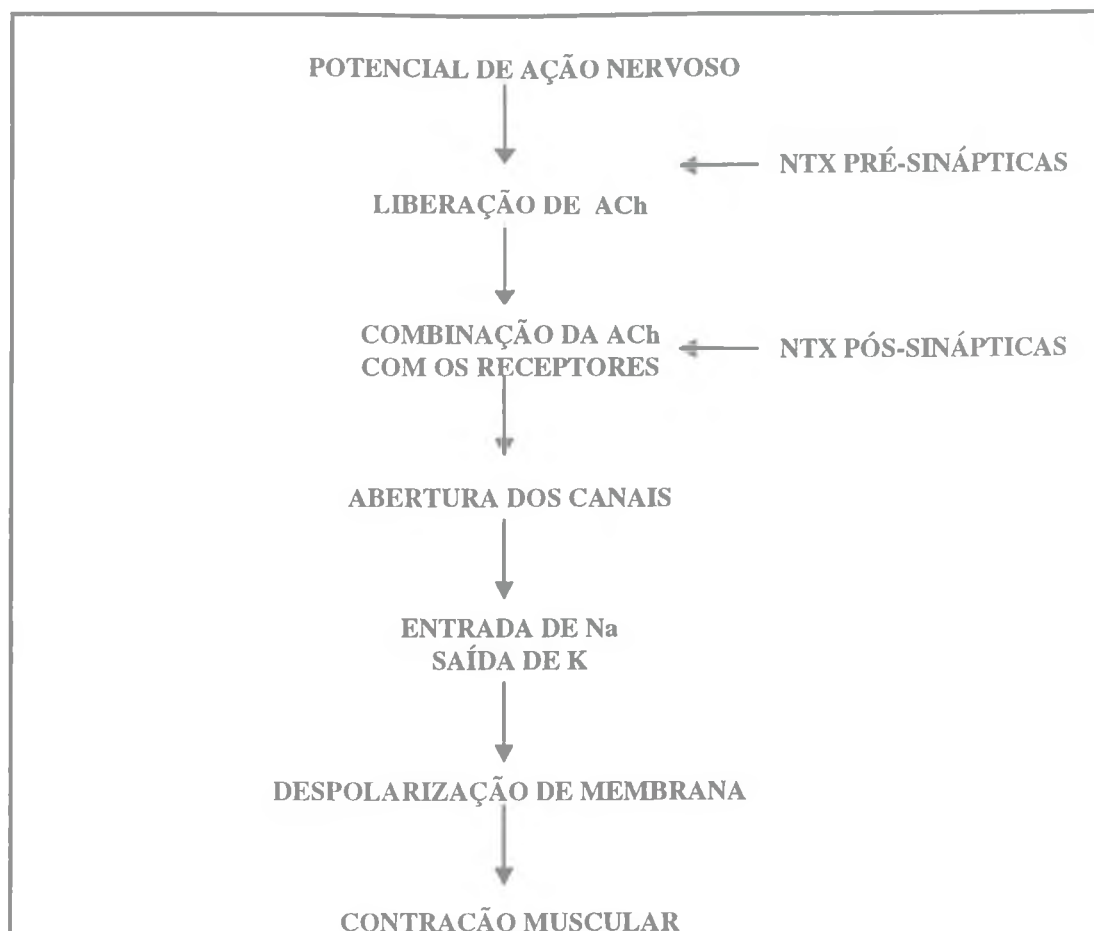


As neurotoxinas pós-sinápticas ligam-se competitivamente aos receptores de acetilcolina (ACh) da placa terminal sem promover despolarização da membrana da fibra muscular. Atuam, portanto de modo semelhante ao curare, ou seja, inibem a transmissão neuromuscular. O efeito dessas neurotoxinas pode ser antagonizado pela neostigmina (Banerjee et al., 1974) e outras drogas anticolinesterásicas (Vital Brazil, 1980). Ocorrem na peçonha de todas as serpentes elapídicas.

As neurotoxinas pré-sinápticas atuam na junção neuromuscular, bloqueando a liberação de acetilcolina (ACh) pelos impulsos nervosos, impedindo a deflagração do potencial de ação (Hawgood, 1982; Bon et al., 1988) e conseqüentemente causando paralisia motora. Apresenta maior letalidade do que a das toxinas pós-sinápticas. Encontradas na peçonha crotálica e algumas peçonhas elapídicas (*M. corallinus*). A grande toxicidade da peçonha das serpentes do gênero *Crotalus* deve-se principalmente a neurotoxina pré-sináptica - crotoxina (Vital Brazil et al, 1966; Bon et al., 1988). A ação das neurotoxinas pré-sinápticas não é antagonizada pelas substâncias anticolinesterásicas, apresentam, portanto, efeitos mais letais.

A FIGURA 1 mostra resumidamente o mecanismo de ação das neurotoxinas ofídicas.

FIGURA 1 - RESUMO ESQUEMÁTICO DO MECANISMO DE AÇÃO DAS NEUROTOXINAS OFÍDICAS



REFERÊNCIA: Vital Brazil, O., 1980

Segundo Gualtiéri (1987) na peçonha crotálica a crotóxina encontra-se em grande quantidade (40-60% do total). É um componente protéico, e é duas vezes mais tóxica que a peçonha. Apresenta efeitos curariformes, causando paralisia em todas as espécies estudadas.

A crotóxina é composta de duas subunidades: uma proteína básica, fosfolipase A<sub>2</sub> e uma proteína ácida denominada crotapotina. A sua grande toxicidade está estruturalmente relacionada com a fosfolipase A<sub>2</sub> (Barraviera, 1990).

As fosfolipases (Vital Brazil, 1982) hidrolisam a ligação éster das moléculas dos fosfatídeos dando lugar à formação de lisofosfatídeos atuam como detergentes na membrana das células. Produzem liberação de histamina e de outros autacóides. A fosfolipase A pode também participar na gênese dos

efeitos cardiovasculares (hipotensão, choque) observados nos acidentes ofídicos. São responsáveis pela atividade hemolítica indireta das peçonhas ofídicas.

A peçonha da serpente crotálica encerra outros componentes farmacologicamente ativos (Laure, 1988). A crotamina é encontrada apenas nas cascavéis de certas regiões e tem atividade sinérgica à crotovina, no que se refere a sua miotoxicidade (Chang & Tseng, 1978), visto que os venenos crotamino-positivos causam aumento mais importante das enzimas séricas creatinofosfoquinase (CPK) e isoenzimas, quando comparados aos crotamino-negativos. A convulxina produz convulsões, perturbações respiratórias e circulatórias, agrega plaquetas (Vargaftig et al., 1980, Marlas, 1983). É bastante tóxica quando injetada por via venosa. Está presente em altas concentrações na peçonha de *C. d. cascavella* (Gualtieri, 1987). A giroxina (Barrio, 1961) produz síndrome convulsiva em camundongos, caracterizada por rápidos movimentos de rotação do corpo em torno do seu eixo longitudinal. A deltatoxina é pouco conhecida do ponto de vista farmacológico. Sabe-se que altera acentuadamente a permeabilidade vascular causando grande hemoconcentração (Vital Brazil, 1982). O fator tipo trombina (Raw, 1986) causa incoagulabilidade nos casos graves. O fator liberador de histamina (Khole, 1991) foi isolado de serpentes no Instituto Butantan, São Paulo.

### 1.3.3. Outras substâncias biologicamente ativas

As diferenças na composição dos venenos não são somente restritas as suas toxinas e enzimas, mas também a outras substâncias biologicamente ativas.

Numerosas substâncias farmacologicamente ativas (Vital Brazil, 1982), como histamina, bradicinina, 5-hidroxitriptamina, lisofosfatídeos, prostaglandinas, catecolaminas, anafilatoxina e possivelmente outras, podem ser liberadas pelas peçonhas ofídicas.

A histamina e a bradicinina são os princípios liberados pelo maior número de peçonhas ofídicas e, provavelmente, os de maior importância na gênese dos efeitos tóxicos observados nos acidentes. Também deve-se ressaltar, a liberação de lisofosfatídios pelas fosfolipase A<sub>2</sub>.

A histamina pode ser liberada pelos agentes citotóxicos existentes nas peçonhas (cardiotoxinas, enzimas proteolíticas, fosfolipases) e/ou por substâncias liberadas pelos seus constituintes, em especial os lisofosfatídios. A

histamina liberada de modo lento e em pequena quantidade, poderá contribuir para a intensificação dos efeitos cardiovasculares ou do edema local, provocados pelos venenos ofídicos (Vital Brazil, 1982).

O efeito do edema parece ser devido a liberação de mediadores, tais como aminas biológicas, histamina, serotonina e prostaglandina (Rothschild & Rothschild, 1979). A liberação destes compostos parece estar relacionada ao aumento da permeabilidade vascular, hipotensão e choque (Vital Brazil, 1982). As enzimas implicadas nestas atividades são as cininogenases, fosfolipases e hidrolases éster arginina.

A bradiginina, além de promover contrações de alguns músculos lisos, produz hipotensão, relaxa a musculatura lisa arteriolar, aumenta a permeabilidade capilar e é potente algesiôgeno. Provavelmente, é o fator de maior envolvimento no quadro de choque causado pelas peçonhas de *Viperidae*, pois são as serpentes desta família que as liberam (Vital Brazil, 1982).

As peçonhas atuam como cininogenases, isto é, liberam diretamente a bradiginina do cininógeno da fração globulínica do plasma (Aidê et al., 1992). É possível também, que atuem ativando a pré-caliceína plasmática (Rothschild & Rothschild, 1979). Ativação da caliceína plasmática pelas peçonhas ofídicas proteolíticas reforçaria a hipótese de que a bradiginina é a principal causa do edema e dor locais, e dos efeitos cardiovasculares.

#### **1.4. Fisiopatologia do envenenamento crotálico**

O veneno crotálico, até o início da década de 1980 era referido como possuindo atividades principais do tipo hemolítica e neurotóxica (Rosenfeld, 1971). Estudos realizados a partir de 1982, em pacientes vítimas de acidentes crotálicos, utilizando dados laboratoriais, observações clínicas e comprovação através de biopsia muscular, demonstraram a ação miotóxica sistêmica da peçonha de *Crotalus durissus terrificus*, que se caracteriza pela agressão às fibras musculares esqueléticas (rabdomiólise) e mioglobínúria (Azevedo-Marques et al., 1982, 1985 e 1987; Jorge et al., 1986; Magalhães et al., 1986; Cupo et al., 1988 e 1991).

Em 1986, foi identificada no veneno a existência de enzima com atividade do tipo trombina (Raw, 1986).

A partir desses dados, a peçonha de *C. d. terrificus* tem sido descrita atualmente como possuindo atividades principais do tipo neurotóxica, miotóxica sistêmica, hemolítica “in vitro”, coagulante tipo trombina e outras alterações encontradas nos acidentes humanos. Postula-se também a existência de uma ação nefrotóxica direta.

Portanto, o veneno crotálico apresenta efeitos importantes sobre os músculos esqueléticos, sistema nervoso, rins e sangue (Barraviera, 1993). Outros órgãos tais como o fígado (Banher, 1973; Barraviera et al, 1990 e 1995) e o coração (Cupo, 1990; Siqueira, 1990) também podem ser acometidos.

#### **1.4.1. Ação neurotóxica**

A grande toxicidade da peçonha da cascavel se deve principalmente a crotoxina, neurotoxina pré-sináptica, que inibe a liberação de acetilcolina, principal fator responsável pelo bloqueio neuromuscular (efeito curarizante) e, conseqüentemente, pelas paralisias motora e respiratória (Vital Brazil, 1972 e 1980; Bon et al., 1988). Há evidência de que o seu mecanismo de ação nas terminações nervosas é através da inibição do influxo do íon cálcio, necessário para a liberação da acetilcolina pelos impulsos nervosos (Vital Brazil, 1982). É também descrita uma ação pós-sináptica, porém muito menos potente (Bon et al., 1979).

A sintomatologia neurotóxica nos acidentes crotálicos decorre principalmente da ação da crotoxina na junção mioneural, como descrito anteriormente, produzindo paralisias musculares. Algumas horas após o acidente o doente passa a referir dor na região do pescoço, diminuição e até perda da visão, ptose palpebral uni ou bilateral, sonolência e obnubilação. Surge a fácies neurotóxica (fácies de Rosenfeld) que se caracteriza pela diminuição da expressão facial devido a paralisia do músculo da mímica (Rosenfeld, 1971; São Paulo, Secretaria de Estado da Saúde, 1993).

A bradicardia e/ou taquicardia, taquipnéia, hipo ou hipertensão arterial e presença de febre, pode ser decorrente da síndrome da hiperreatividade simpática, provavelmente conseqüente à intoxicação do tronco cerebral (FIGURA 2).

A paralisia da musculatura respiratória, ocasionando insuficiência respiratória aguda, é uma complicação possível de ocorrer nos envenenamentos graves produzidos pela cascavel (Amaral et al., 1991), porém sua ocorrência é mais comum nos envenenamentos elapídicos.

### 1.4.2. Ações hematológicas

A atividade hemolítica inerente aos venenos das serpentes do gênero *Crotalus*, é demonstrada exclusivamente *in vitro*, e por muito tempo foi considerada responsável pela ocorrência de pigmentos na urina e pela insuficiência renal que ocorre nesse envenenamento.

Em 1987, foi descartada a atividade hemolítica do veneno crotálico como responsável pela coloração escura da urina e, conseqüentemente pelo comprometimento renal (Azevedo-Marques, 1987), através de exames laboratoriais específicos (dosagens de hemoglobina e haptoglobina séricas e ausência de hemoglobinúria).

As alterações hematológicas encontradas no acidente crotálico estão relacionadas aos fatores de coagulação, plaquetas e glóbulos brancos.

As alterações observadas nos fatores de coagulação estão relacionadas à existência de enzima com atividade do tipo trombina, que tem a capacidade de transformar o fibrinogênio em fibrina, mas dela difere pois a fibrina formada tende a ser instável (Amaral et al, 1988).

A enzima trombina-símile exerce o efeito coagulante sobre o plasma *in vitro* e age como anticoagulante desfibrinante *in vivo*, podendo provocar consumo de fibrinogênio e incoagulabilidade sanguínea com prolongamento do tempo de coagulação (acima de 60 minutos), sem consumo de plaquetas (Amaral et al, 1988, Jorge & Ribeiro, 1988).

O fator coagulante tipo trombina induz a incoagulabilidade sanguínea em cerca de 40% dos casos de envenenamentos crotalínicos (Jorge & Ribeiro, 1988). O mecanismo de ação que se segue é proposto para explicar esta ação (Gualtiéri, 1987), após penetração rápida pelo sistema venoso há coagulação massiva no local, esses coágulos formam uma barreira, fazendo com que o restante do veneno seja gradualmente absorvido, havendo uma coagulação gradual do fibrinogênio. Se há veneno bastante na circulação, haverá grande consumo de fibrinogênio, e o sangue torna-se incoagulável.

Nos casos graves, pode ocorrer hemorragia pelo fato do sangue encontrar-se desfibrinado e incoagulável, sendo mais frequente a gengivorragia (Jorge & Ribeiro, 1988), hipotensão arterial e choque (Magalhães et al., 1986; Sanchez et al., 1992).

Em relação às plaquetas, as alterações encontradas estão relacionadas ao número e a agregação. Pode ocorrer diminuição no número de plaquetas ou permanecer inalterado, além de diminuição ou ausência de agregação plaquetária (Barraviera, 1993). Thomazini et al (1991) demonstraram um decréscimo de agregação plaquetária em pacientes picados por serpentes do gênero *Crotalus*. Iuan et al. (1995) sugerem que a hipoagregação esteja relacionada com níveis baixos de fibrinogênio e elevados de produtos de degradação de fibrina (PDF).

Pode ocorrer aumento dos glóbulos brancos, com predomínio de segmentados. A velocidade de hemossedimentação varia inversamente com o tempo de coagulação (Barraviera, 1993).

### **1.4.3. Ação miotóxica**

O veneno crotálico causa rabdomiólise generalizada com acometimento preferencial de fibras musculares oxidativas do tipo I ricas em mioglobina (Jorge et al., 1986 e 1989; Cupo et al., 1991). Leva ao aumento precoce e intenso da atividade sérica das enzimas musculares, mioglobinemia e mioglobinúria (Azevedo-Marques et al., 1986; Jorge et al., 1985 e 1986).

A insuficiência renal aguda (IRA) associada a rabdomiólise é uma complicação grave observada nos acidentes crotálicos. Em casos de IRA, a retenção de elementos nitrogenados no sangue, como a uréia, creatinina e ácido úrico, ou mesmo a do potássio, pode ser de grande intensidade devido às mionecroses.

A miotoxicidade do veneno é observada pela intensa mialgia generalizada, podendo ser acompanhada de edema muscular discreto, embora em alguns casos possa ser assintomático. O diagnóstico pode ser comprovado pela elevação dos níveis séricos das enzimas creatina-quinase (CK), desidrogenase láctica (DHL) e aspartato aminotransferase (AST). A biopsia muscular também é importante para a confirmação do diagnóstico da rabdomiólise (Azevedo-Marques et al., 1985 e 1987; Barraviera, 1993).

#### 1.4.4. Ação nefrotóxica

Os componentes tóxicos dos venenos ofídicos podem agir de forma direta ou indireta sobre as células renais (Raab et al., 1966). Os efeitos tóxicos sobre os rins podem causar:

- Alterações de células renais seguidas de nefrite, de células tubulares renais (nefrose); de células musculares (nefrose mioglobinúrica) e de células nervosas (aumento da suscetibilidade renal);
- Efeitos enzimáticos com lise celular e trombose causando infarto renal, formação de anafilatoxina e degranulação de mastócitos podendo ocorrer choque anafilático e nefrose;
- Alterações glomerulares que podem ser degenerativas ou inflamatórias, tubulares, causando nefrose por efeito tóxico direto ou efeitos secundários pela degeneração celular (hemoglobinúria e mioglobinúria); hipóxia vascular e infarto renal.

Em geral, nos envenenamentos ofídicos os possíveis mecanismos de lesões renais incluem isquemia (por hipotensão, vasoconstricção renal ou coagulação intravascular disseminada), hemorragia, nefrotoxicidade direta ou nefropatia por pigmentos (mioglobina, hemoglobina). Os antivenenos podem causar nefrite por complexo imune como parte das reações retardadas ocorrendo a partir de sete dias após o tratamento (Warrell, 1991).

As alterações renais nos acidentes crotálicos são verificadas desde 1952 por Amorim & Melo, que autopsiaram doentes picados por cascavel que foram a óbito, encontrando nefrose do nefron intermediário. Estudos realizados por esses mesmos autores em animais confirmaram tais achados, tendo-se concluído que, além de o veneno agir indiretamente sobre os rins ainda apresenta uma possível ação direta na produção das lesões (Amorim et al., 1951, 1952, e 1969; Amorim, 1971, Burdmann et al., 1993).

As lesões renais observadas no envenenamento crotálico têm sido atribuídas às ações miotóxica (Azevedo-Marques et al., 1985, 1986 e 1987) e nefrotóxica direta (Steinbeck, 1960; Hadler & Vital Brazil, 1966; Sanchez et al, 1992) do veneno crotálico, à hipotensão arterial e ao choque.

A ação indireta sobre as células renais seria causada pela mioglobinúria, decorrente da rabdomiólise. A associação entre rabdomiólise e



insuficiência renal aguda está bem estabelecida no envenenamento crotálico, embora a patogenia dessa combinação não se encontre completamente elucidada. Entre os mecanismos propostos para explicá-la encontramos a obstrução tubular por cilindros de mioglobina e a lesão tóxica direta dos túbulos pelo miopigmento. Outros fatores, tais como desidratação, hipotensão arterial, acidose metabólica e choque, podem estar associados à rabdomiólise e contribuem para a instalação da lesão renal (Lopez et al, 1972; Seedat et al, 1974; Shastry et al, 1977; Reid & Theakston, 1983; Magalhães et al., 1986).

A insuficiência renal aguda (IRA) mioglobinúrica apresenta características próprias. O músculo esquelético, rico em creatinina, ácido úrico, potássio e fosfato, quando destruído ou lesado, libera essas substâncias para a circulação, em quantidades tais que podem ultrapassar os aumentos médios esperados nas demais formas de necrose tubular aguda, caracterizando a IRA como de natureza hipercatabólica (Flamenbaum, 1983)

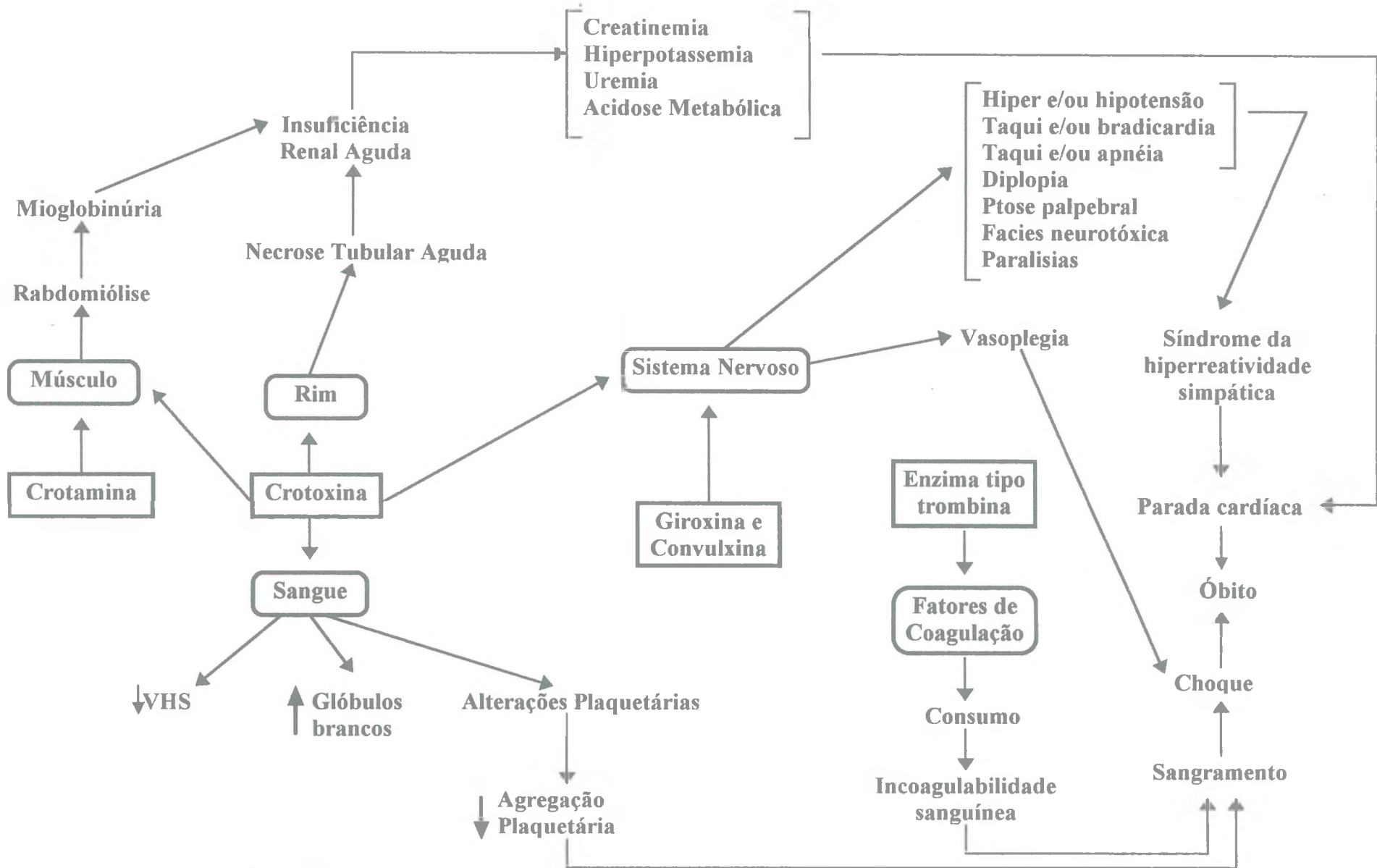
Outra particularidade da IRA mioglobinúrica é a hipocalcemia acentuada que se observa na fase oligúrica, que em parte se deve aos níveis séricos elevados de fósforo e em parte, a deposição de cálcio em áreas de músculo lesado. Porém durante a fase de recuperação da IRA pode ocorrer hipercalcemia, cuja etiologia parece depender da mobilização de cálcio dos depósitos na musculatura lesada (Llach et al, 1981; Flamenbaum, 1983)

Deve ser salientado no entanto, que a mioglobinúria isoladamente não leva à necrose tubular aguda, sendo necessária a concomitância de outras condições como acidose metabólica e hipotensão e/ou hipovolemia, de ocorrência comum nos acidentes ofídicos (Cupo et al, 1991).

A insuficiência renal aguda é uma complicação grave, sendo a maior causa de morte em vítimas de picadas por *Crotalus durissus terrificus*, porém é potencialmente recuperável nos acidentes botrópicos e crotálicos. A existência de oligúria ou anúria e a elevação dos nitrogenados sanguíneos representam a expressão clínica e laboratorial da IRA.

No sentido de prevenir a IRA do acidente crotálico, preconiza-se manter os pacientes hidratados. Na solução hidratante, adicionar bicarbonato de sódio (3mEq/kg) nas primeiras seis horas de hospitalização, permitindo acréscimo, se necessário, com controle de gasometria (Cupo et al., 1991). Diuréticos do tipo manitol ou furosemide, no sentido de prevenir a precipitação intratubular de mioglobina ou o edema das células tubulares, podem ser utilizados desde que o paciente encontre-se convenientemente hidratado.

FIGURA 2 - FISIOPATOLOGIA DO ENVENENAMENTO CROTÁLICO\*



\* Modificada de Barraviera, 1990

## 1.5. Reações da fase aguda nos acidentes ofídicos

Os acidentes ofídicos, sobretudo os graves, podem ser interpretados do ponto de vista fisiopatológico, como um trauma agudo grave (Barraviera et al., 1992). A inoculação de grande quantidade de veneno de uma única vez deve trazer alterações agudas no equilíbrio imune do hospedeiro.

Barraviera et al. (1992) realizaram estudos sobre as reações da fase aguda nos envenenamentos por serpentes. Baseados nos resultados encontrados os autores propuseram que é possível que os venenos, especialmente o de *C. d. terrificus*, atuem a nível de células alvo do organismo humano (macrófagos, células endoteliais, fibroblastos e linfócitos) liberando interleucinas. Estas atuam a nível de medula óssea liberando neutrófilos e células jovens; a nível de hipotálamo mediando a febre e estimulando a liberação de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), que culminará com o aumento do cortisol sérico e com conseqüente linfopenia e aneosinofilia.

Em outro estudo mais recente, Barraviera et al. (1995) avaliaram os níveis das citocinas de oito doentes picados por serpentes do gênero *Bothrops* e oito por *Crotalus durissus terrificus*, nos primeiros cinco dias após o acidente. Observaram que a interleucina-6 (IL-6) mostrou-se aumentada em todos os doentes picados por serpentes do gênero *Crotalus*, com valores variando entre 4,4 e 216,9 pg/ml, e em 75% dos doentes do grupo *Bothrops*, com valores variando entre 3,5 e 116,5 pg/ml. A interleucina-8 (IL-8) mostrou-se aumentada em 62,5% dos doentes do grupo *Crotalus*, com variação entre 200 e 21.213 pg/ml, e em 12,5% dos doentes do grupo *Bothrops*, com variação entre 200 e 2.088 pg/ml. Deve ser salientado que nenhum doente apresentou níveis de fator de necrose tumoral alfa e a interleucina-1 esteve positiva em apenas três (37,5%) doentes do grupo *Crotalus*.

Segundo os mesmos autores, a IL-6 e a IL-8 atuam nos hepatócitos aumentando a produção de proteínas positivas da fase aguda (proteína C reativa, mucoproteínas, fração C<sub>3</sub> do complemento e fibrinogênio) e inibem a produção das proteínas negativas da fase aguda entre elas a albumina.

A atividade proteolítica do veneno botrópico é responsável pelas reações locais que ocorrem neste tipo de envenenamento. O quadro inflamatório local nos acidentes botrópicos pode ser explicado pela interação de diversos fatores (França & Fan, 1992), dentre eles, pela liberação de substâncias farmacologicamente ativas (bradicinina, serotonina, histamina) e outros mediadores do processo inflamatório (prostaglandinas, leucotrienos, PAF).

A ação de enzimas do veneno botrópico em fosfolípidios de membranas celulares pode levar a liberação do ácido araquidônico (França & Fan, 1992). Uma vez liberado, este é convertido em prostaglandinas, tromboxanos e prostaciclina (através da via catalisada pela cicloxigenase), ou em ácido hidroxieicosatetraênico e leucotrienos (derivados da via catalisada pela lipoxigenase). Segundo os mesmos autores, as ações coagulante e hemorrágica também influem na evolução da atividade inflamatória. A ação coagulante, ao formar trombos na microvasculatura, provoca consequente hipóxia, com agravamento do edema e até necrose tecidual e a ação hemorrágica amplia o quadro inflamatório, sobretudo na região da picada, através da lesão do endotélio vascular que propicia o extravasamento de líquidos para o espaço intersticial.

Teng & Wang (1988) demonstraram que na patogênese do edema causado por veneno de serpente com atividade proteolítica, há participação de mastócitos, neutrófilos e cininas plasmáticas.

## **1.6. Perfil epidemiológico dos acidentes ofídicos no Brasil**

A epidemiologia dos acidentes ofídicos no Brasil começou a ser conhecida no início do século quando Vital Brazil realizou o primeiro levantamento de óbitos por picadas de serpentes peçonhentas no Estado de São Paulo. Ocorreram pelo menos 63, 88 e 104 casos fatais, respectivamente nos anos de 1897, 1899 e 1900 (Vital Brazil, 1901).

A partir de 1901, com a produção de soro antiveneno, Vital Brazil passou a distribuir, junto com o soro, o “Boletim de Acidente Ofídico” para ser preenchido com dados referentes ao acidente que levou ao uso desse antiveneno (Vital Brazil, 1901 e 1911).

Em 1911 divulgou análises dos boletins recebidos no período de 1902 e 1909. Observou serem os acidentes mais comuns em pessoas com mais de 15 anos de idade, em indivíduos do sexo masculino e em trabalhadores rurais. Complementou, ainda, que as picadas nos membros inferiores eram mais frequentes do que em outras regiões anatômicas e que a serpente conhecida como jararaca era a causa principal desses acidentes (Vital Brazil, 1911).

Posteriormente, vários outros pesquisadores avaliaram boletins recebidos em diferentes períodos e chegaram a conclusões semelhantes (Amaral, 1930).

Em meados de 1985 a população brasileira tomou conhecimento da falta generalizada de soros antiofídicos no país. A crise teve início em 1983, com a suspensão da produção de imunobiológicos por um laboratório da rede privada (M. da Saúde, 1988). Em 1986 foi criado, pelo Ministério da Saúde, o Programa Nacional de Ofidismo, através do qual aquele órgão passou a adquirir toda a produção nacional de antivenenos para o tratamento de pacientes picados por serpentes e a repassá-la às Secretarias Estaduais de Saúde do país, que, por sua vez, deveriam organizar a distribuição nos seus Estados e notificar os acidentes ao Ministério (M. da Saúde, 1988 e 1991; Ribeiro et al., 1993).

Atualmente, os laboratórios oficiais produtores de antivenenos para uso humano são Instituto Butantan (SP), Instituto Vital Brazil (RJ) e Fundação Ezequiel Dias (MG).

No caso de acidente ofídico em animais deve-se recorrer ao Ministério da Agricultura, através da Secretaria de Defesa Sanitária Animal, Divisão de Produtos Veterinários.

O perfil clínico-epidemiológico dos acidentes ofídicos é dependente da distribuição das espécies dentro de cada região, dos hábitos destes animais e do grau de exposição das populações humanas a estes agentes (Furtado & Cardoso, 1986).

A Organização Mundial de Saúde estima que anualmente 50.000 pessoas são vítimas fatais de acidentes ofídicos (Nancy et al., 1991). A maioria desses casos ocorrem na Ásia (Warrell, 1989), principalmente na Índia, Paquistão e Birmânia, ocorrendo em torno de 25.000 a 35.000 mortes por ano, e uma das serpentes mais importantes é a *Vipera russelli*. Na África ocorrem de 400 a 1.000 óbitos por ano, e as serpentes que causam maior número de acidentes são as “cobras” (*Naja*) que são consideradas sagradas (Zavala et al., 1981).

No Brasil, estima-se que, por ano, ocorrem entre 80.000 a 115.000 acidentes ofídicos, ocasionando 2.000 óbitos (Rosenfeld, 1991). A maioria desses acidentes deve-se as serpentes dos gêneros *Bothrops* e *Crotalus*.

Os dados disponíveis na literatura sobre ofidismo dizem respeito, fundamentalmente às regiões meridionais do país, o que dificulta a avaliação para o Brasil como um todo. Em 1986, quando o Ministério da Saúde tornou obrigatória a notificação dos acidentes ofídicos, foram notificados nesse ano de junho a dezembro 8.574 casos. Durante 1987, 1988 e 1989 foram notificados

21.463, 19.815 e 20.748 casos de acidentes ofídicos respectivamente. Os dados foram obtidos a partir do Sistema de Vigilância Epidemiológica implantado nas unidades federativas do Brasil (M. da Saúde, 1991). Analisando a distribuição de casos nesses três anos verifica-se um coeficiente de incidência de 15,48; 13,71 e 13,96 casos por 100 mil habitantes por ano. Comparando-se o número total de casos ocorridos de junho de 1986 a dezembro de 1989 por macro-regiões do Brasil, observa-se maior frequência de acidentes ofídicos no Sudeste e Nordeste (TABELA 3). Na FIGURA 3 constata-se que a ocorrência dos acidentes apresenta um incremento de janeiro a abril e um decréscimo de maio a agosto (M. da Saúde, 1991).

TABELA 3 - Acidentes ofídicos, segundo as regiões geográficas, no Brasil de junho de 1986 a dezembro de 1989.

REGIÕES	NÚMERO DE CASOS	%
Norte	6.625	9,36
Nordeste	12.026	16,99
Centro-Oeste	11.164	15,76
Sudeste	30.176	42,62
Sul	10.808	15,27
<b>TOTAL</b>	<b>70.799</b>	

FONTE: MS/Secretarias de Saúde das Unidades Federativas.

Deve ser salientado que o período de aumento do número de casos coincide com o aumento da atividade do setor agropecuário. Nas regiões Sudeste e Sul observa-se um declínio dos acidentes de maio a agosto, coincidindo com o inverno. Nessa época além das serpentes se movimentarem pouco, as atividades agrícolas encontram-se reduzidas. No Nordeste, cujo período de atividade agrícola é diferente, observa-se um incremento de casos entre março e setembro, coincidindo com a época do plantio e colheita da safra agrícola, e declínio de outubro a fevereiro.

O sexo masculino é o mais acometido. A faixa etária dos indivíduos acometidos coincide com a idade onde a força de trabalho no campo é maior. Segundo dados do Ministério da Saúde, 74,83% dos acidentes ocorreram no

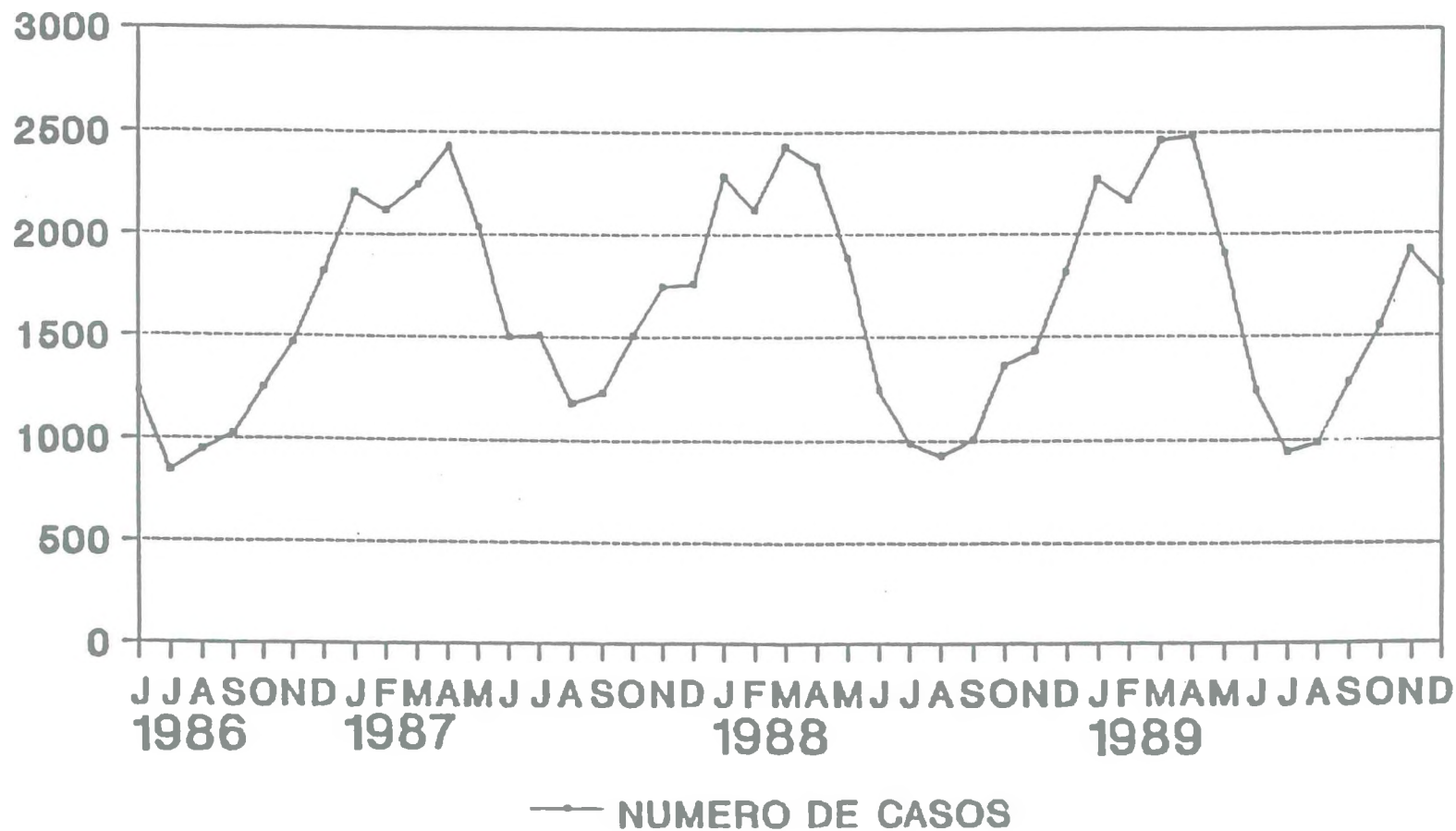
sexo masculino para 21,67% no sexo feminino, e 64% dos acidentes ocorreram em pessoas com idades entre 15 e 49 anos, de junho de 1986 a dezembro de 1989.

Ainda segundo dados do Ministério da Saúde (junho/1986 a dezembro/1989), em relação ao gênero da serpente, levando-se em consideração os acidentes em que as serpentes envolvidas foram identificadas, a maioria deles foram causados por *Bothrops* (86,16%), seguidos pelos gêneros *Crotalus* (8,94%), *Lachesis* (2,39%), *Micrurus* (0,63%) e não peçonhentas (1,88%). Deve ser ressaltado que na Região Norte, principalmente no Amazonas e no Pará, houve uma percentagem maior de acidentes por serpentes do gênero *Lachesis* (25,86%) e menor para o gênero *Crotalus* (2,11%).

Os óbitos ocorreram em 429 indivíduos entre 1986 e 1989. Destes 186 foram causados por serpentes do gênero *Bothrops*, 120 por *Crotalus*, 17 por *Lachesis*, dois por *Micrurus* e em 105 não foi notificado o gênero da serpente. o maior percentual de óbitos ocorreu entre 25 e 49 anos, no sexo masculino. A FIGURA 4 mostra que o maior coeficiente de letalidade foi registrado no Nordeste (1,31 por 100 casos) e o menor no Sudeste (0,29 por 100 casos). Enquanto os coeficientes de mortalidade extremos estão no Norte (2,10 por 1.000.000 de habitantes) e no Sudeste (0,35 por 1.000.000 de habitantes).

Em geral, a gravidade do acidente foi maior nos doentes picados por serpentes do gênero *Crotalus*, seguido de *Lachesis*, *Micrurus* e *Bothrops*.

FIGURA 3 - ACIDENTES OFÍDICOS SEGUNDO O MÊS DE OCORRÊNCIA  
 Brasil, junho de 1986 a dezembro de 1989



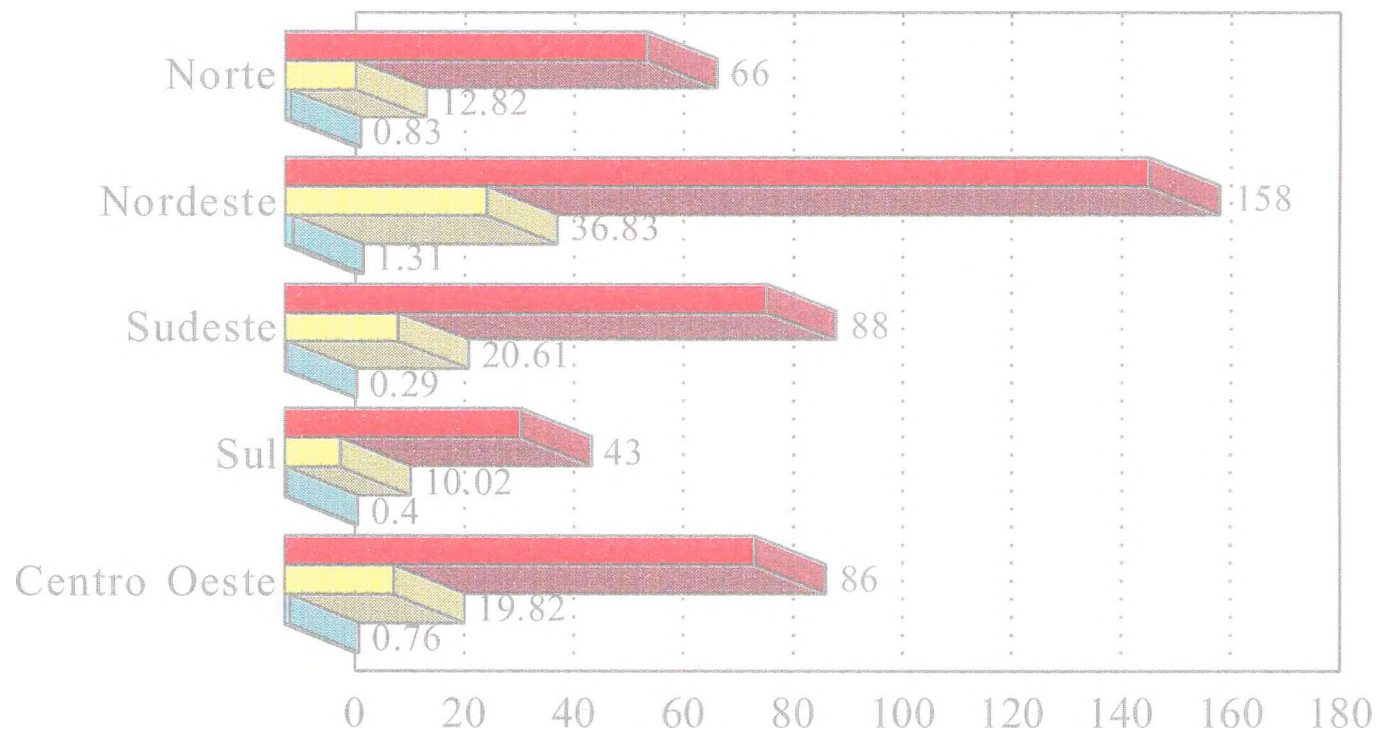
FONTE: MS/Secretarias de Saúde das Unidades Federativas



# FIGURA 4 - ACIDENTES OFÍDICOS SEGUNDO NÚMERO E PERCENTUAL DE ÓBITOS E COEFICIENTE DE LETALIDADE

Brasil, junho de 1986 a dezembro de 1989

## REGIÕES



■ NÚMERO DE ÓBITOS ■ PERCENTUAL DE ÓBITOS ■ COEF. DE LETALIDADE

FONTE:MS/Secretarias de Saúde das Unidades Federativas

No Ceará existem poucos trabalhos sobre ofidismo. Guimarães et al (1989) fizeram levantamento estatístico na Divisão de Epidemiologia da Secretaria de Saúde do Estado, no período de 1986 a 1988, onde verificaram a ocorrência de 1079 casos de acidentes por serpentes peçonhentas e não peçonhentas, com 17 óbitos e letalidade de 1,6%. Segundo dados da Secretaria de Saúde do Estado (1991), de 1987 a 1990 ocorreram 1.256 casos, com 18 óbitos e letalidade de 1,4% (TABELA 4).

TABELA 4 - Acidentes ofídicos, com os respectivos coeficientes de incidência e letalidade, no Ceará de 1987 a 1990\*.

	NÚMERO DE CASOS	POPULAÇÃO	INCIDÊNCIA/ 100.000 HAB	NÚMERO DE ÓBITOS	LETALIDADE %
1987	369	6.027.082	6,02	08	2,1
1988	425	6.138.248	6,81	04	0,9
1989	275	6.356.054	4,32	04	1,4
1990	187	6.666.651	2,80	02	1,0
<b>TOTAL</b>	<b>1.256</b>			<b>18</b>	<b>1,4</b>

FONTE: Ceará, Secretaria de Saúde do Estado/C.E.C.Z., 1991.

\* Modificada de ZOONOSES NO CEARÁ UM DESAFIO A VENCER, 1991

A notificação dos acidentes ofídicos no Ceará é feita pela Secretaria de Saúde do Estado (SESA), através da Comissão Estadual de Controle de Zoonoses (C.E.C.Z.) e do Departamento de Epidemiologia (DEEPI). No Interior do Estado, cada unidade de saúde dos 184 Municípios do Ceará, notifica os casos aos 14 Departamentos Regionais de Saúde (DERES) existentes e estes, por sua vez, repassam à C.E.C.Z. da Secretaria de Saúde.

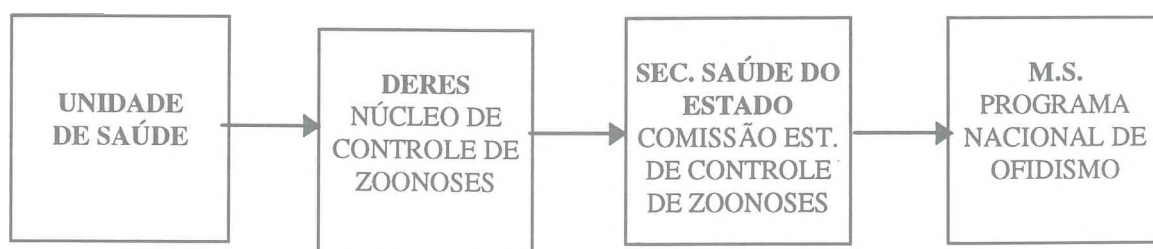
Os casos da Capital e alguns do Interior, que são atendidos pelo Centro de Atendimento das Intoxicações (CEATOX) do Instituto Dr. José Frota (Hospital Municipal de Fortaleza), também são notificados ao Departamento de Epidemiologia e Comissão Estadual de Controle de Zoonoses da Secretaria de Saúde do Estado. O CEATOX ainda envia estas informações ao Instituto Butantan, em São Paulo.

Essas vias de notificações foram implantadas em 1992 pelas unidades envolvidas.

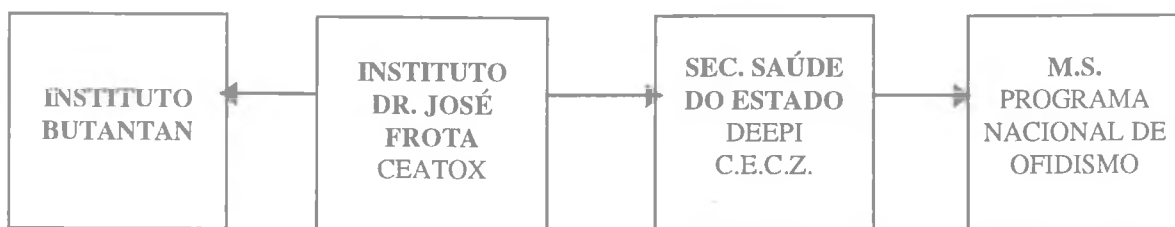
Todos os casos de acidentes ofídicos notificados no Interior e na Capital são consolidados pela Comissão Estadual de Controle de Zoonoses e pelo Departamento de Epidemiologia da Secretaria de Saúde e remetidos ao Ministério da Saúde (M.S.) pela C.E.C.Z.

## VIAS DE NOTIFICAÇÃO DOS ACIDENTES OFÍDICOS NO CEARÁ

### A) Interior



### B) Capital



## 1.7. Objetivos

Os objetivos do presente trabalho são:

### OBJETIVOS GERAIS

- Avaliar os efeitos do veneno da serpente *Crotalus durissus cascavella* em rins e pulmões de ratos, através de estudo histológico desses órgãos.
- Analisar aspectos epidemiológicos dos acidentes ofídicos ocorridos no Ceará no período compreendido entre janeiro de 1992 e dezembro de 1995.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar a dose letal (DL50) do veneno de *Crotalus durissus cascavella*, em ratos.
- Avaliar os efeitos renais do veneno de *C. d. cascavella*, estabelecendo relação tempo efeito na produção de possível nefrotoxicidade.
- Dosar alguns elementos séricos relacionados à função renal, como creatinina, sódio, potássio, proteínas totais, albumina e globulina.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

### 2.1. Animais

Foram utilizados ratos Wistar machos, adultos, com peso variável entre 140 e 200 gramas, provenientes do biotério central da Universidade Federal do Ceará. Os animais foram mantidos em caixas apropriadas no biotério do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da U.F.C., recebendo água e alimento *ad libitum*.

### 2.2. Veneno

O veneno bruto foi fornecido pelo Laboratório Regional de Ofiologia de Fortaleza (LAROF). As amostras de veneno foram coletadas de acordo com as recomendações da Organização Mundial de Saúde (WHO, 1981).

A extração manual do veneno foi feita de um “pool” de serpentes adultas, no horário da manhã. Antes da extração, as serpentes eram mantidas em freezer (-20°C) por aproximadamente duas horas, para anestesia parcial das mesmas. O veneno de *C. d. cascavella* é uma secreção viscosa de coloração amarela. Nesta forma, o transporte era realizado em becker coberto com parafilm mantido em isopor contendo gelo. Em seguida, o veneno era congelado rapidamente em nitrogênio líquido e liofilizado. O veneno seco foi separado em porções, acondicionadas em pequenos frascos de cor âmbar bem tampados e estocadas à temperatura de -20°C. Justifica-se esta separação, no sentido de evitar o manuseio e descongelamento de toda amostra a cada utilização. Pequenas quantidades eram pesadas e dissolvidas em salina a 0,9% formando uma solução de 1,0mg/ml para uso imediato.

### 2.3. Curva dose-resposta

Para a preparação do modelo a ser utilizado, diferentes doses de veneno foram injetadas por via intraperitoneal (0,5; 1,0; 2,0; 3,0; 4,0 e 5,0mg/kg) em grupos de 4 animais.

A dose de 3mg/kg foi escolhida desde que esta dose matava aproximadamente 50% dos ratos e induzia alterações histológicas intensas nos animais que sobreviviam.

## 2.4. Teste de toxicidade aguda

### 2.4.1. Determinação da DL50 do veneno de *C. d. cascavella* em ratos

Para a determinação da DL 50 (dose que mata 50% dos animais em experimentação) foram utilizados 5 grupos de 10 ratos, aos quais foi administrado por via intraperitoneal, o veneno de *C. d. cascavella* em doses crescentes de 0,5 a 9,0 mg/kg de peso corporal (TABELA 5). Os animais foram observados durante 6 horas após a administração do veneno, período em que verificava-se, com maior frequência e intensidade, o aparecimento de sintomas tais como ptose palpebral, hipotonia dos membros anteriores e posteriores, taquipnéia e morte. O período total de observação, para a contagem de animais mortos, foi de 24 horas. A DL 50 foi determinada através do método dos probitos (Miller & Tainter, 1944). Baseado neste método, realizou-se a contagem do número de animais mortos e calculou-se a percentagem de mortes para cada grupo, a qual foi convertida em probitos segundo uma tabela (Carline, 1973) e aplicada na ordenada, enquanto o logaritmo da dose do veneno é colocado na abscissa. Determina-se dessa forma a DL50 através dos dados obtidos no gráfico traçado em papel mono-log.

## 2.5. Grupos de animais

Para a avaliação dos efeitos nefrotóxicos foram utilizados 140 ratos que constituíram os grupos experimentais inoculados com veneno (E) e os grupos controles (C). Cada grupo controle foi constituído por 4 animais que receberam somente salina a 0,9%. Os 104 animais restantes foram tratados com 3mg/kg de veneno diluído em salina. Os grupos experimentais foram constituídos por 5 ou 6 ratos (ver TABELAS em ANEXOS), de acordo com o número de animais que sobreviveram após a inoculação do veneno.

Baseando-se na variável do tempo em que foram sacrificados os animais, também denominou-se grupos controles e experimentais de 6h, 12h, 24horas, 2d, 4d, 7d, 15d, 21d e 28dias.

## **2.6. Protocolo experimental**

### **2.6.1. Procedimentos para tratamento dos animais**

- Todos os animais utilizados foram pesados através de balança Filizola ID 1500.
- O veneno foi pesado em balança de precisão (Modelo METTLER PB 3000) e diluído em salina a 0,9% para o preparo da solução padrão 1:1.
- A inoculação da salina e do veneno nos grupos controles e experimentais respectivamente, foi realizada por via intraperitoneal em um volume constante de 1ml.
- Utilizou-se seringas de 1ml e agulhas descartáveis para injeção de veneno e salina nos grupos controles e experimentais. Para o teste de toxicidade cujas doses atingiram até 9,0mg/kg de peso corporal, foram utilizadas seringas de até 3ml.

### **2.6.2. Equipamentos e materiais utilizados**

#### **APARELHOS**

- Aparelho de automação em bioquímica (Technicon Modelo RA-XT)
- Balança digital (Filizola ID-1500)
- Balança de precisão (Mettler PB-3000)
- Liofilizador (Metal-Lux, Modelo ML-LT03/79)
- Fotômetro de chama (Micronal, Modelo B-262)
- Microscópio óptico (Olimpus, binocular)
- Freezer Brastemp - 270 litros
- Spot para iluminação

## MATERIAIS DIVERSOS

- Agulhas hipodérmicas 30 x 7, BD
- Becker de 5, 10, 50 e 100ml
- Lâminas e lamínulas
- Pipetas de 200, 500 $\mu$ m e 1ml
- Material cirúrgico: pinças, bisturi e tesouras
- Placas de Petri (Pyrex)
- Seringas de 1 e 3cc, BD
- Tubos de ensaio
- Algodão, gaze, álcool
- Papel alumínio
- Isopor
- Parafilm
- Nitrogênio líquido
- Frascos diversos

### 2.6.3. Coleta de sangue e sacrifício dos animais

De início, realizou-se punção cardíaca para a coleta do sangue dos ratos, retirando-se aproximadamente 1,5ml por animal. Este procedimento foi adotado, objetivando-se a realização de duas coletas por animal, uma seria realizada antes do tratamento e a outra, precediria o sacrifício dos animais, possibilitaria, assim, a comparação dos resultados pré e pós-tratamento. No entanto, este procedimento foi inexecutável, visto que os ratos tratados com veneno previamente puncionados, apresentavam alta taxa de letalidade, em torno de 90%. Observou-se nestes casos, um incremento dos efeitos letais do veneno, provavelmente pela hipovolemia provocada pela retirada do sangue.

Essas amostras coletadas em 24 ratos antes de qualquer tratamento, foram dosadas, os valores encontrados apresentados como referência (TABELA 6) para ratos adaptados às nossas condições climáticas.



A partir da referida observação, o sangue passou a ser colhido pela região cervical em todos os grupos de animais, somente por ocasião do sacrifício (decapitação). A cada intervalo de tempo (6 horas, 12 horas, 24 horas, 2 dias, 4 dias, 7 dias, 15 dias, 21 dias e 28 dias) pós-tratamento, era sacrificado um grupo controle e um grupo experimental.

No momento da decapitação, realizada através de guilhotina, os tubos de ensaio eram rapidamente colocados sob a região cervical, permitindo-se que o sangue fluísse para o interior deles, até atingir o volume de aproximadamente 1,5ml. As amostras eram mantidas à temperatura ambiente até a completa coagulação, que ocorria em menos de 30 minutos. Após coagulado, o sangue era centrifugado a 3.000rpm durante 10min para retração do coágulo, facilitando a separação do soro. O soro era colocado em tubos de ensaios, que eram acondicionados em isopor e transportados ao Laboratório Central do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) da UFC para dosagem de creatinina, albumina, proteínas totais, globulina, sódio e potássio.

#### **2.6.4. Procedimentos técnicos para estudo histológico**

Após o sacrifício dos animais, os rins foram removidos para estudo histológico. Além dos rins, outros órgãos como pulmão, fígado, coração e cérebro foram também removidos.

Os órgãos removidos foram clivados em fragmentos. Alguns fragmentos foram fixados em formol a 10% para estudo histológico e outros congelados em nitrogênio líquido. Estes últimos, foram previamente empacotados em papel alumínio, etiquetados e, por fim, congelados para estudos posteriores.

Inicialmente, utilizou-se alguns ratos para exame à microscopia óptica, através de cortes histológicos dos rins direito e esquerdo isoladamente. Verificou-se neles grande semelhança na qualidade e intensidade dos achados microscópicos. A partir daí, passou-se a separar aleatoriamente fragmentos de ambos os rins para exame microscópico.

Os fragmentos de rins fixados em formol, após exame macroscópico, foram incluídos em parafina e submetidos à microtomia. Os cortes histológicos, em número de 3 para cada rim e com espessura de 5 micrômetros, após desparafinados, foram submetidos às técnicas de coloração da hematoxilina-eosina (H.E.), prata metenamina, tricrômico de Masson e ácido periódico Schiff

(P.A.S.) para exame histológico. A análise microscópica foi realizada através de microscópio óptico binocular (Olimpus).

Os resultados obtidos, no estudo histológico dos rins, foram submetidos a análise quantitativa através da contagem da presença e localização das lesões (glomérulo ou interstício). Também foi realizada análise semi-quantitativa das lesões, usando-se as seguintes denominações: leve, moderada e intensa (TABELA 7).

### **2.6.5. Testes bioquímicos**

Os testes bioquímicos foram por nós realizados no Laboratório Central do Hospital Universitário Walter Cantídio-UFC, sob a orientação de uma analista.

As dosagens de sódio e potássio séricas foram estabelecidas segundo Moura (1982), pelo método de espectrofotometria de chama.

As leituras fotométricas foram realizadas em fotômetro de chama (Micronal, Modelo B-262) de leitura direta, utilizando-se diluição de 1/100 para as diferentes amostras.

As dosagens de creatinina, proteínas totais e albumina séricas foram realizadas em aparelho de automação bioquímica, Technicon Modelo RA-XT.

A aferição da globulina foi calculada através da subtração entre os valores obtidos para proteínas totais e albumina.

### **2.7. Exame de animais *post mortem***

Dentre os ratos inoculados com veneno que tiveram morte precoce por envenenamento (56), 14 foram escolhidos aleatoriamente e necropsiados. Os rins e pulmões desses animais foram fragmentados, fixados em formol a 10% e submetidos à coloração hematoxilina-eosina para análise à microscopia óptica.

## 2.8. Análise estatística

A análise estatística dos dados obtidos nos testes bioquímicos, foi realizada em computador tipo Macintosh. Usou-se o programa Statview.

O teste ANOVA foi usado para determinar a significância estatística entre os diferentes grupos controles e experimentais em cada intervalo de tempo, obedecendo-se os níveis de significância de  $p < 0,05$ .

Os resultados foram expressos como MÉDIA  $\pm$  E.P.M. (Erro Padrão da Média), representados em gráficos. Os gráficos foram analisados segundo a variável do tempo em que foram sacrificados os animais 6h, 12h, 24h, 2d, 4d, 7d, 15d, 21d e 28d, onde h=horas e d=dias.

## 2.9. Coleta de dados para o estudo epidemiológico

Para o estudo epidemiológico os dados foram fornecidos pelo Departamento de Epidemiologia (DEEPI) e Comissão Estadual de Controle de Zoonoses (C.E.C.Z.) da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará (SESA).

Os dados do Interior do Estado, são registrados através das “Fichas de Registro de Aplicação de Soros Antipeçonhentos” (ver ANEXOS), preenchidas nas unidades de saúde nas diferentes localidades do Interior do Ceará. Essas informações são centralizadas nas 14 Delegacias Regionais de Saúde (DERES) existentes no Estado e remetidas à C.E.C.Z. da Secretaria de Saúde do Estado. As fichas utilizadas são padronizadas pelo Ministério da Saúde através do SINAN (Sistema de Informações de Agravos de Notificação) para uso em todo o território nacional.

Os casos atendidos pelo Centro de Atendimento das Intoxicações (CEATOX) do Instituto Dr. José Frota (Hospital Municipal de Fortaleza), registrados através das fichas “Epidemiologia das Intoxicações” (ver ANEXOS) são notificados à Comissão Estadual de Controle de Zoonoses e ao Departamento de Epidemiologia, mais especificamente, à Divisão de Epidemiologia de Doenças Não-Transmissíveis (DIENT) do DEEPI. Portanto, todas as notificações de acidentes ofídicos são consolidadas nesses dois setores da SESA.

No presente estudo, analisou-se os dados de acidentes por serpentes peçonhentas, notificados no período de janeiro de 1992 a dezembro de 1995. Os dados referentes ao ano de 1995 estão sujeitos a alterações, visto

que foram fornecidos pela SESA em janeiro de 1996 e alguns DERES retardatárias enviam as fichas à C.E.C.Z. com bastante atraso.

Os resultados foram representados em gráficos e tabelas. Nos registros das tabelas procurou-se mostrar os dados brutos e relativos (percentuais).

Analisou-se os dados, segundo os seguintes atributos:

- Dados referentes aos acidentes e as serpentes: sazonalidade (mês de ocorrência) e classificação da serpente (gênero envolvido no acidente).
- Dados referentes aos locais de exposição: zona (rural ou urbana), procedência (Capital ou Interior) e local de ocorrência (local de trabalho, meio ambiente, residência, outros).
- Dados referentes aos acidentados: sexo, profissão, idade e região anatômica picada.
- Dados referentes ao tratamento: tempo decorrido entre o acidente e a soroterapia, tipo de soro utilizado e evolução clínica.

### 3. RESULTADOS

#### 3.1. Teste de toxicidade aguda

Após a injeção do veneno, os animais apresentavam progressivamente ptose palpebral, redução do tônus postural e respiração ofegante (2-3h). Esse estágio intermediário de intoxicação evoluía para um estágio mais tardio em que apresentavam incoordenação motora, hipotonia muscular, com patas distendidas em posição contrária, taquipnéia intensa e morte (3 - 6h). Dentre os animais que tiveram morte precoce por envenenamento, observou-se que a maioria delas ocorreu neste último estágio. De modo geral, as mortes ocorriam até 24 horas após a inoculação do veneno. Os animais que sobreviviam nesse período, apresentavam completa recuperação. Dentre eles, um grupo de 5 animais tratados com 3mg/kg de veneno foi observado durante 2 meses, não sendo constatada nenhuma alteração no período. Terminado o período de observação, os ratos foram sacrificados e os rins analisados histologicamente, não sendo evidenciadas alterações dignas de nota.

A DL50 do veneno de *C. d. cascavella* foi de  $3,0 \pm 0,34$  mg/kg, quando injetado por via intraperitoneal (TABELA 5).

TABELA 5 - Toxicidade aguda do veneno de *Crotalus durissus cascavella* em ratos por via intraperitoneal.

Grupo <sup>n</sup>	Dose (mg/kg)	Nº de animais mortos	% de mortalidade	% de mortalidade corrigida	Probitos	DL <sub>50</sub> ± E.P.M.* (mg/kg)
I	0,5	0	0	2,5	3,03	
II	1,5	1	10	10	3,72	
III	3,0	5	50	50	5,00	3 ± 0,34
IV	4,5	8	80	80	5,84	
V	9	10	100	97,5	6,97	

n = 10 animais por grupo

\* (MILLER & TAINTER, 1944)

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
 INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

### 3.2. Testes bioquímicos

Os resultados da TABELA 6 representam os valores das dosagens séricas realizadas em ratos que não receberam nenhum tratamento. São aqui apresentados como valores de referência para os ratos adaptados à região semi-árida. Os intervalos de variação representam os valores máximos e mínimos encontrados.

TABELA 6 - Variação dos valores séricos das dosagens de sódio, potássio, creatinina e proteínas em ratos de laboratório, não tratados.

	Intervalo de variação
Sódio (mEq/l)	135 a 155
Potássio (mEq/l)	3,8 a 6,5
Creatinina (mg/dl)	0,5 a 0,95
Proteínas totais (g/dl)	6,5 a 7,5
Albumina (g/dl)	3,4 a 4,3
Globulina (g/dl)	2,9 a 3,7

As FIGURAS 5 e 6 apresentam os níveis séricos de globulina e proteínas totais dos ratos pertencentes aos grupos controles e grupos experimentais inoculados com 3mg/kg de veneno. Observa-se, nesses casos, que houve redução significativa desses elementos séricos nos grupos experimentais de 12 horas, comparados aos respectivos controles ( $C_{12h} = 3,5 \pm 0,23$  g/dl;  $E_{12h} = 2,77 \pm 0,18$  g/dl\* para globulina e  $C_{12h} = 6,5 \pm 0,22$ g/dl;  $E_{12h} = 5,63 \pm 0,26$ g/dl\* para proteínas totais) \* $p < 0,05$ .

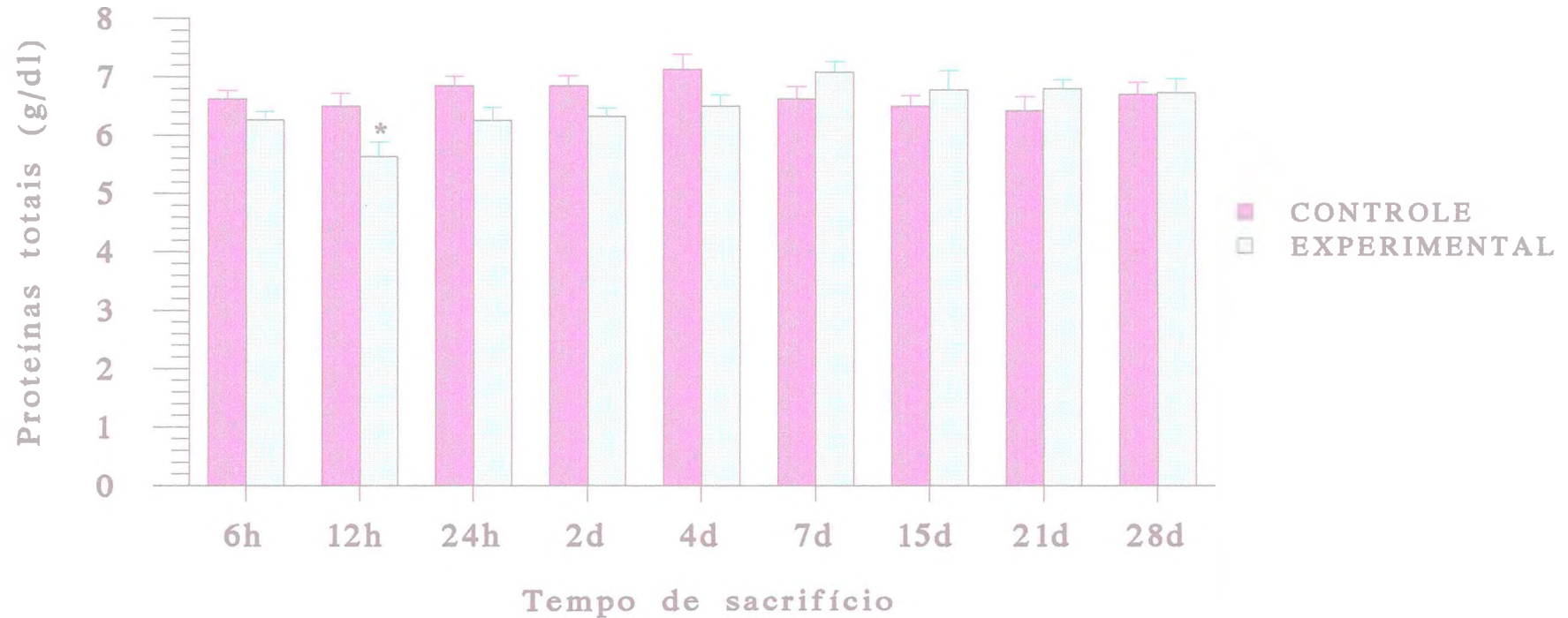
As FIGURAS 7 e 8 mostram que houve redução significativa nos níveis de albumina e sódio séricos no grupo experimental de 2 dias ( $C_{2d} = 3,33 \pm 0,08\text{g/dl}$ ;  $E_{2d} = 2,9 \pm 0,03\text{g/dl}^*$  para albumina e  $C_{2d} = 142,25 \pm 2,25\text{mEq/l}$ ;  $E_{2d} = 131,8 \pm 0,92\text{mEq/l}^*$  para o sódio). Na FIGURA 7, também observa-se que a albumina sérica permaneceu reduzida significativamente no grupo experimental de 4 dias ( $C_{4d} = 3,45 \pm 0,07\text{g/dl}$ ;  $E_{4d} = 3,14 \pm 0,1\text{g/dl}^*$ ), retornando a valores básicos nos grupos seguintes.  $*p < 0,05$ .

Comparando-se os níveis de creatinina sérica nos diferentes grupos (FIGURA 9), constatou-se que no grupo experimental de 15 dias foi significativamente maior quando comparado ao grupo controle ( $C_{15d} = 0,57 \pm 0,02\text{mg/dl}$ ;  $E_{15d} = 0,77 \pm 0,04\text{mg/dl}^*$ )  $*p < 0,05$ .

Nos demais grupos, a análise estatística das dosagens séricas não apresentou diferença significativa.



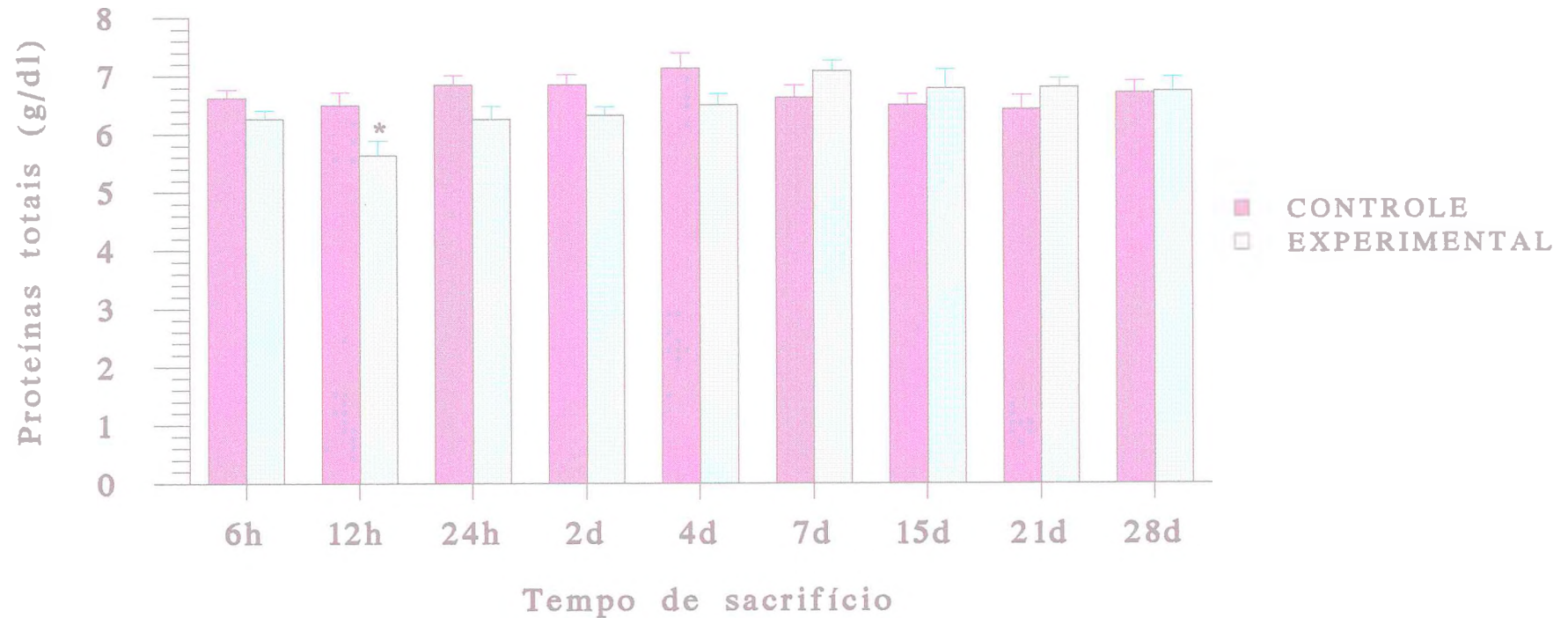
FIGURA 5 - NÍVEIS DE PROTEÍNAS TOTAIS SÉRICAS DE RATOS DOS GRUPOS CONTROLES E EXPERIMENTAIS



O gráfico representa os níveis de proteínas totais séricas de ratos dos grupos controles (n=4) e experimentais inoculados com 3mg/kg de veneno de *Crotalus durissus cascavella* (n=5 ou n=6), sacrificados em diferentes períodos de tempo (h=horas; d=dias). Os dados estão expressos como média e erro padrão da média.

\*p < 0,05 (ANOVA)

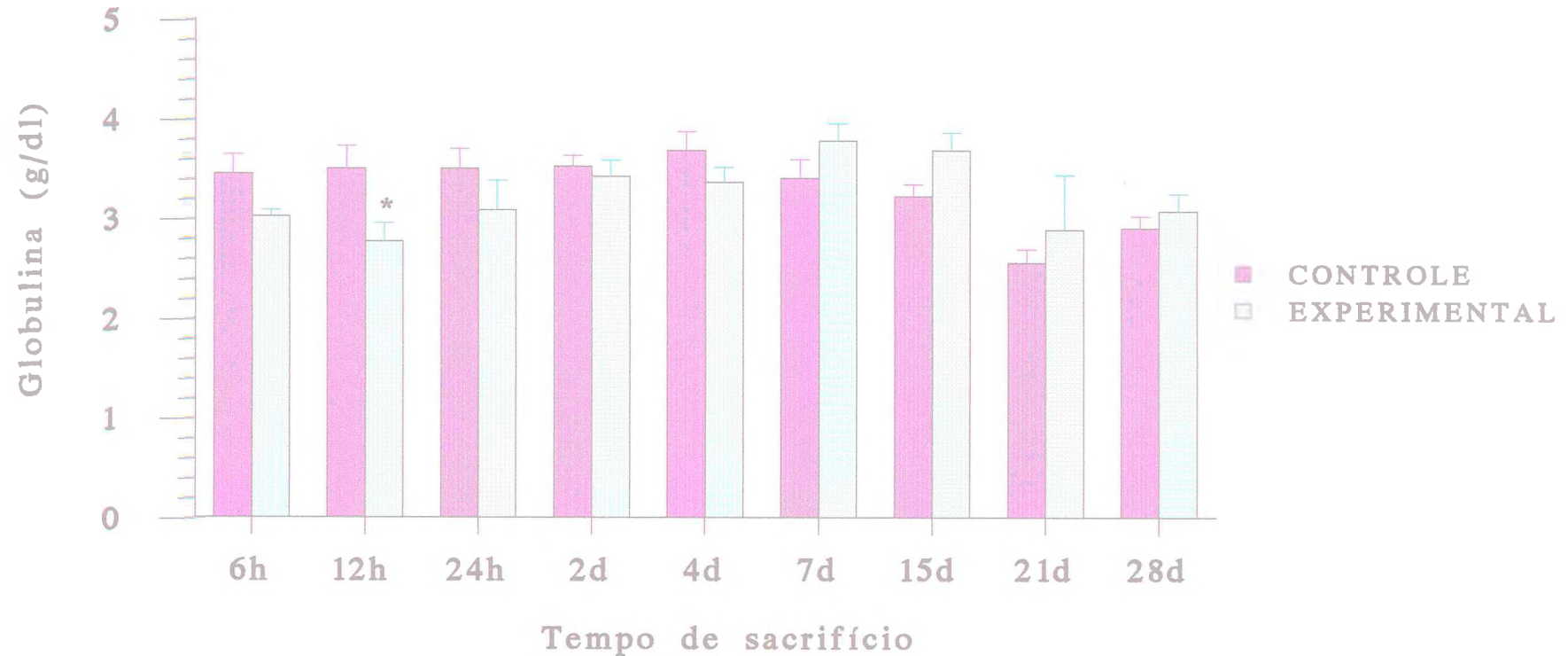
FIGURA 5 - NÍVEIS DE PROTEÍNAS TOTAIS SÉRICAS DE RATOS DOS GRUPOS CONTROLES E EXPERIMENTAIS



O gráfico representa os níveis de proteínas totais séricas de ratos dos grupos controles (n=4) e experimentais inoculados com 3mg/kg de veneno de *Crotalus durissus cascavella* (n=5 ou n=6), sacrificados em diferentes períodos de tempo (h=horas; d=dias). Os dados estão expressos como média e erro padrão da média.

\*p < 0,05 (ANOVA)

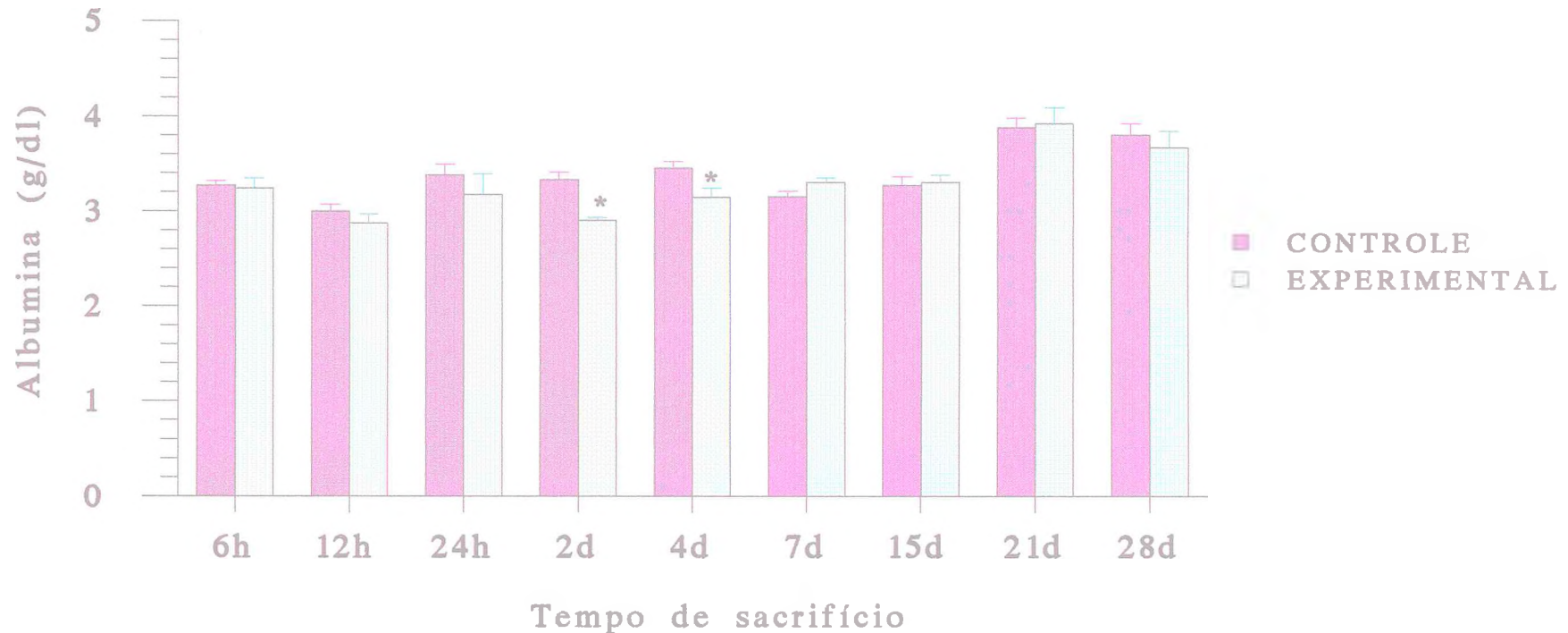
FIGURA 6 - NÍVEIS DE GLOBULINA SÉRICA DE RATOS DOS GRUPOS CONTROLES E EXPERIMENTAIS



O gráfico representa os níveis de globulina sérica de ratos dos grupos controles (n=4) e experimentais inoculados com 3mg/kg de veneno de *Crotalus durissus cascavella* (n=5 ou n=6), sacrificados em diferentes períodos de tempo (h=horas; d=dias). Os dados estão expressos como média e erro padrão da média.

\*p < 0,05 (ANOVA)

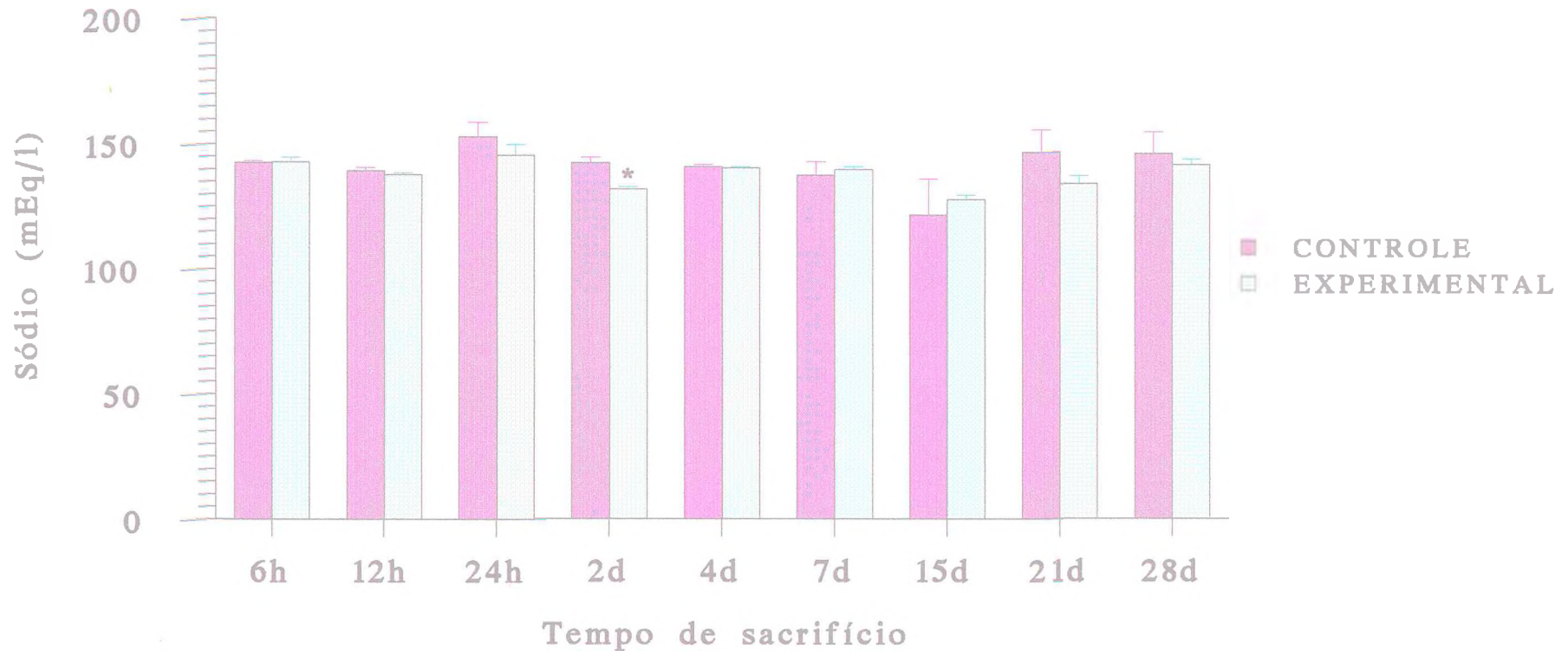
FIGURA 7 - NÍVEIS DE ALBUMINA SÉRICA DE RATOS DOS GRUPOS CONTROLES E EXPERIMENTAIS



O gráfico representa os níveis de albumina sérica de ratos dos grupos controles (n=4) e experimentais inoculados com 3mg/kg de veneno de *Crotalus durissus cascavella* (n=5 ou n=6), sacrificados em diferentes períodos de tempo (h=horas; d=dias). Os dados estão expressos como média e erro padrão da média.

\*p < 0,05 (ANOVA)

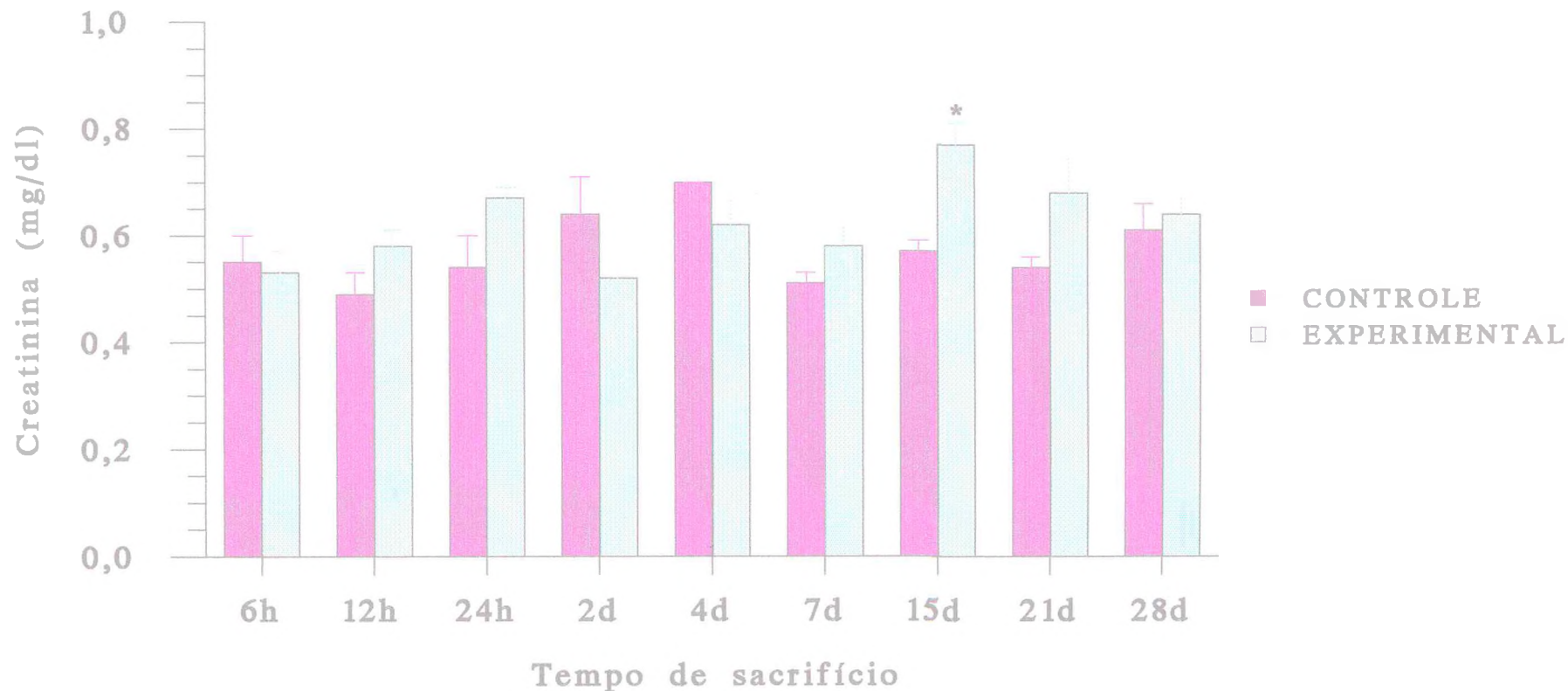
FIGURA 8 - NÍVEIS DE SÓDIO SÉRICO DE RATOS DOS GRUPOS CONTROLES E EXPERIMENTAIS



O gráfico representa os níveis de sódio sérico de ratos dos grupos controles (n=4) e experimentais inoculados com 3mg/kg de veneno de *Crotalus durissus cascavella* (n=5 ou n=6), sacrificados em diferentes períodos de tempo (h=horas; d=dias). Os dados estão expressos como média e erro padrão da média.

\*p < 0,05 (ANOVA)

FIGURA 9 - NÍVEIS DE CREATININA SÉRICA DE RATOS DOS GRUPOS CONTROLES E EXPERIMENTAIS



O gráfico representa os níveis de creatinina sérica de ratos dos grupos controles (n=4) e experimentais inoculados com 3mg/kg de veneno de *Crotalus durissus cascavella* (n=5 ou n=6), sacrificados em diferentes períodos de tempo (h=horas; d=dias). Os dados estão expressos como média e erro padrão da média.

\* $p < 0,05$  (ANOVA)

### **3.3. Exame anatomopatológico**

#### **3.3.1. Exame macroscópico**

Na análise macroscópica observou-se congestão pulmonar e renal, com freqüentes áreas numulares vinhosas escuras, foram vistas principalmente nos animais com morte precoce (por ação do veneno) e nos grupos experimentais sacrificados com 6 e 12 horas.

#### **3.3.2. Exame microscópico**

Rins: A TABELA 7 mostra as alterações principais encontradas nos rins dos ratos necropsiados. Nos animais dos grupos experimentais, os rins apresentaram dilatação e intensa congestão vascular, sendo mais difusa na região córtico-medular (FIGURA 10) e constantes nos capilares glomerulares e intersticiais (FIGURA 11). A análise histológica dos rins dos animais pertencentes aos grupos controles, revelou congestão discreta ou moderada.

Pela TABELA 7 observa-se que a intensidade e distribuição da congestão variou nos diferentes grupos e foi reduzindo ao longo do tempo de sacrifício. Apresentou-se mais numerosa, intensa e difusa nos animais que tiveram morte precoce e nos pertencentes ao grupo experimental de 6h. Todos os 14 animais necropsiados que morreram envenenados, apresentaram congestão vascular intensa ou muito intensa, em 10 deles, ela foi difusa e em 4, verificou-se focos hemorrágicos no interstício medular. Nos animais do grupo experimental de 6h, a congestão foi moderada ou intensa.

Nos grupos experimentais de 12 horas até 4 dias, a congestão também apresentou-se freqüente em quase todos animais, comparados aos demais grupos experimentais. A partir daí, nos grupos de 7 até 28 dias, constatou-se menor frequência da congestão, não observando-se diferenças entre grupos controles e experimentais (TABELA 7).

Também observou-se nos túbulos renais degeneração grânulo-protéica e presença de cilindros hialinos, principalmente nos proximais (FIGURA 12), sendo mais frequente nos grupos experimentais de 24h, 2d e 4d e raras nos grupos controles.

Pulmões: Os pulmões dos 14 animais necropsiados que morreram pela ação do veneno, apresentaram congestão e edema difusos, por vezes acompanhados de enfizema colateral; em quase todos havia focos de hemorragia intraalveolar (FIGURA 13), este quadro foi compatível com pulmão de choque. Em 6, foram vistos eventuais focos de broncopneumonia.

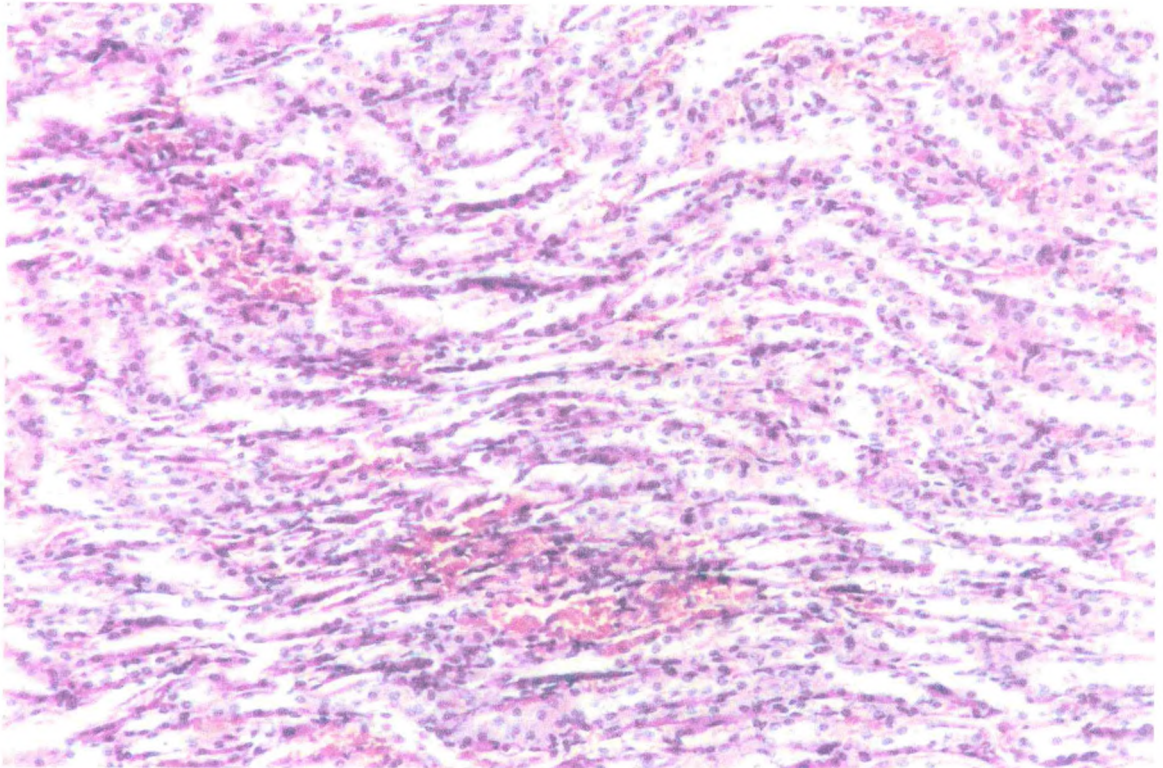
TABELA 7 - Alterações renais (congestão vascular) em ratos pertencentes aos grupos controles (n=4) e experimentais inoculados com 3mg/kg de veneno de *C. d. cascavella* (n=5 ou n=6), sacrificados em diferentes períodos de tempo (h=horas; d=dias), e em ratos que morreram por envenenamento (E<sub>ENV.</sub>). Os valores representam o número de lesões observadas.

GRUPOS	CONGESTÃO VASCULAR															Int. / Mod.+ Leve
	GLOMERULAR						INTERSTICIAL						TOTAL			
	FOCAL			DIFUSA			FOCAL			DIFUSA			Leve	Mod.	Int.	
	Leve	Mod.	Int.	Leve	Mod.	Int.	Leve	Mod.	Int.	Leve	Mod.	Int.				
C <sub>6h</sub>	1	1	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	2	2	-	0/4
E <sub>6h</sub>	-	2	-	-	1	2	-	-	1	-	2	1	-	5	4	4/5
C <sub>12h</sub>	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	2	-	-	0/2
E <sub>12h</sub>	1	2	1	-	2	-	-	1	1	-	-	-	1	5	2	2/6
C <sub>24h</sub>	-	-	-	-	3	-	2	2	-	-	-	-	2	5	-	0/7
E <sub>24h</sub>	-	2	1	-	1	-	3	2	-	-	-	-	3	5	1	1/8
C <sub>2d</sub>	-	4	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	7	-	0/7
E <sub>2d</sub>	3	-	1	-	-	-	2	2	1	-	-	-	5	3	2	2/8
C <sub>4d</sub>	1	-	-	-	2	-	2	-	-	-	2	-	3	4	-	0/7
E <sub>4d</sub>	-	-	-	-	3	-	4	-	-	-	-	1	4	3	1	1/7
C <sub>7d</sub>	1	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-	1	2	1	1	1/3
E <sub>7d</sub>	2	-	-	-	-	-	1	2	-	-	-	-	3	2	-	0/5
C <sub>15d</sub>	1	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	3	-	-	0/3
E <sub>15d</sub>	1	-	-	-	-	-	1	2	-	-	-	-	2	2	-	0/4
C <sub>21d</sub>	2	-	-	-	1	-	2	2	-	-	-	-	4	3	-	0/7
E <sub>21d</sub>	-	-	-	-	1	-	4	1	-	-	-	-	4	2	-	0/6
C <sub>28d</sub>	1	-	-	-	-	-	4	-	-	-	-	-	5	-	-	0/5
E <sub>28d</sub>	1	-	-	1	-	-	2	2	-	-	-	-	4	2	-	0/6
E <sub>ENV.</sub>	-	-	4	-	-	8	-	-	-	-	-	14	-	-	26	26/0

Legenda: C = controle; E = experimental; Mod.= moderada; Int.= intensa

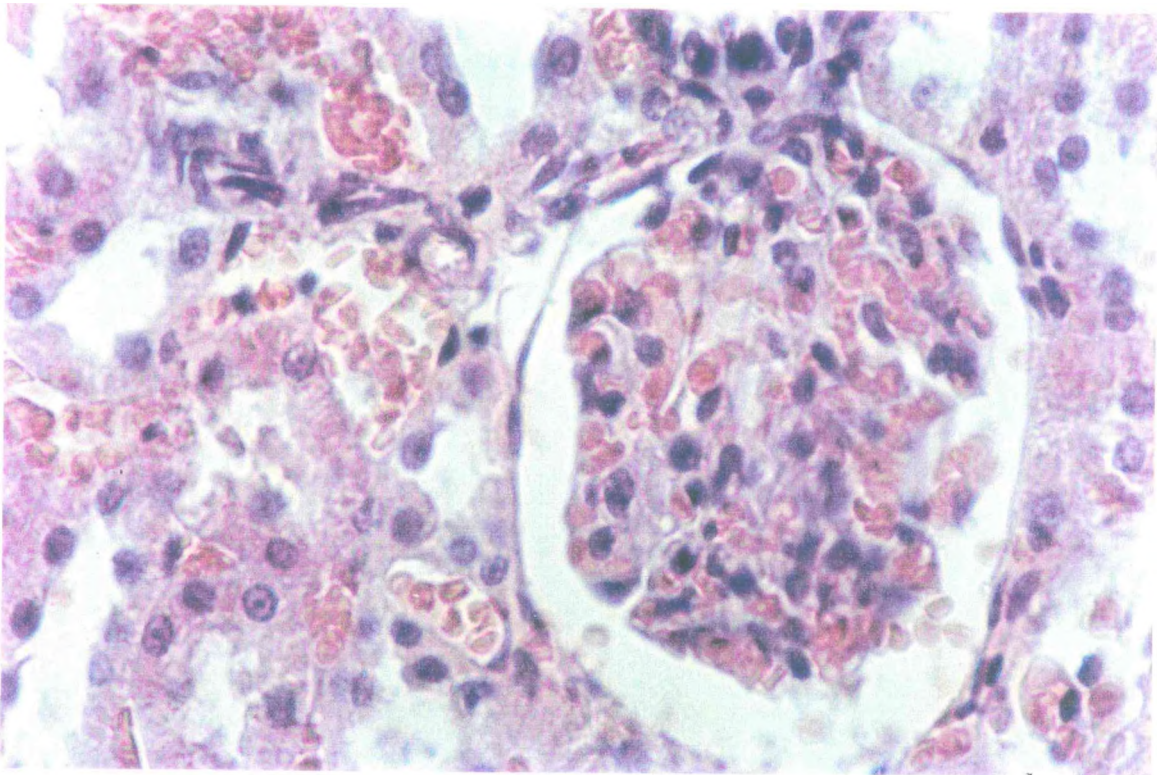


FIGURA 10 - MICROFOTOGRAFIA DE RIM DE RATO  
SACRIFICADO 6h APÓS INOCULAÇÃO DO  
VENENO DE *C. d. cascavella*.



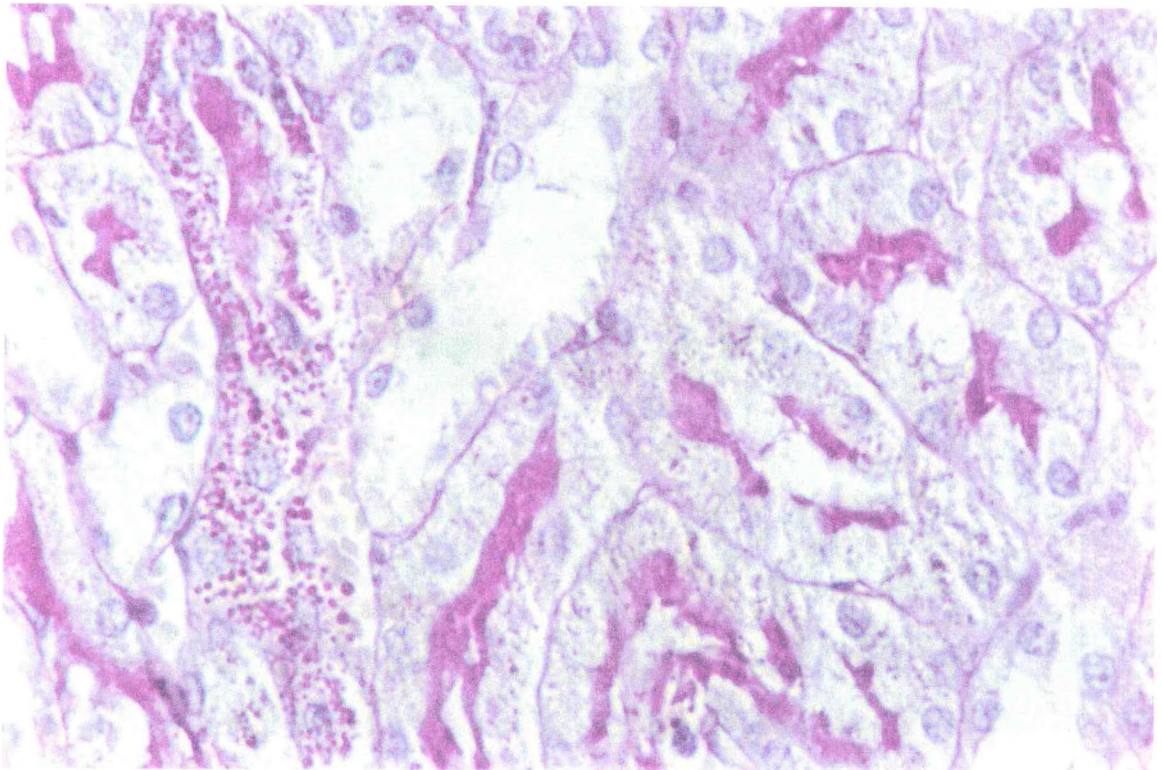
Rim apresentando intensa congestão vascular na região cortico-medular e em menor escala nos capilares intersticiais da medula. H.E., 100X.

FIGURA 11 - MICROFOTOGRAFIA DE RIM DE RATO  
SACRIFICADO 24h APÓS INOCULAÇÃO DO  
VENENO DE *C. d. cascavella*



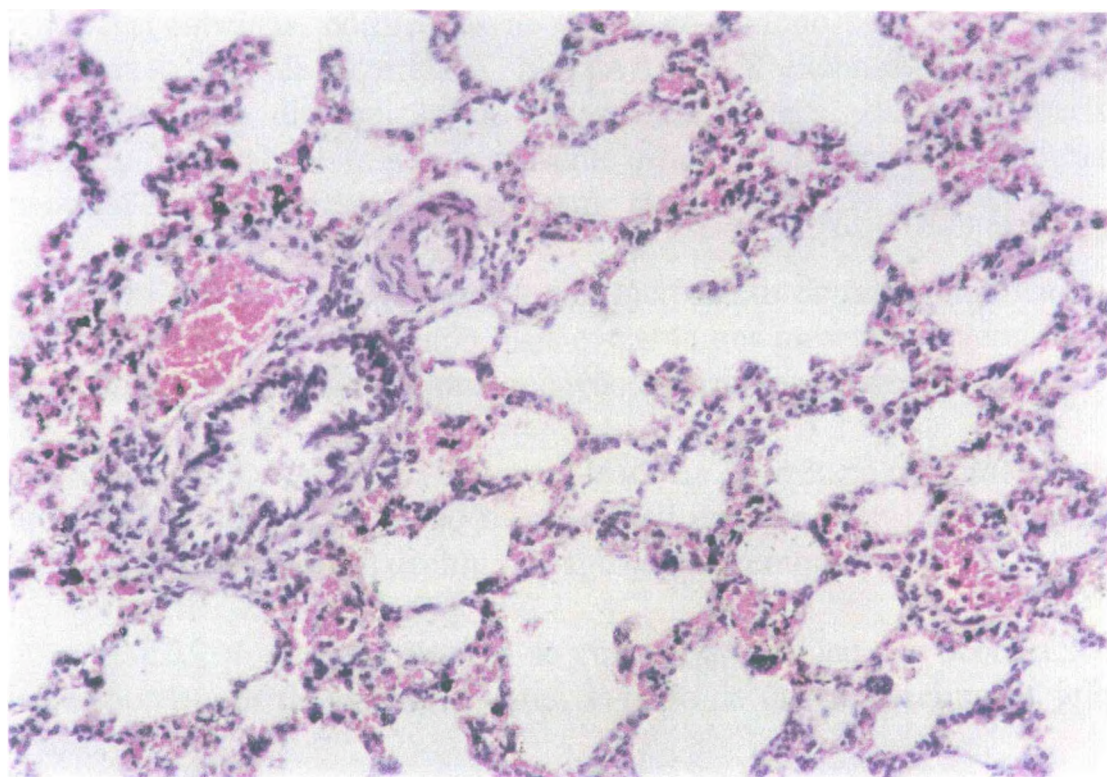
Rim apresentando intensa congestão vascular intersticial na região cortical e em alças capilares glomerulares e intersticiais. H.E., 400X.

FIGURA 12 - MICROFOTOGRAFIA DE RIM DE RATO  
SACRIFICADO 2 DIAS APÓS INOCULAÇÃO DO  
VENENO DE *C. d. cascavella*.



Rim apresentando degeneração grânulo-protéica e presença de cilindros grânulo-hialinos, principalmente nos túbulos proximais. P.A.S., 400X.

FIGURA 13 - MICROFOTOGRAFIA DE PULMÃO DE RATO  
INOCULADO COM VENENO DE *C. d. cascavella* -  
EXAME *POST MORTEM*



Pulmão apresentando intensa congestão com focos hemorrágicos disseminados e edema intersticial. Observar a dilatação colateral de alguns alvéolos (enfisema). H.E., 100X.

### **3.4. Estudo epidemiológico**

A análise epidemiológica, que se segue, foi realizada utilizando-se dados fornecidos pelo Departamento de Epidemiologia (DEEPI) da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará.

#### **3.4.1. Ocorrência no tempo**

A FIGURA 14 mostra a distribuição dos 688 casos de acidentes por serpentes peçonhentas, notificados no Ceará no período de 1992 a 1995, de acordo com o mês de ocorrência. Na TABELA 8 encontra-se registrado o comportamento da distribuição de casos, mês a mês, e seus respectivos percentuais. Vale salientar, que no presente estudo, os termos “não informado” e “ignorado” foram expressos com o mesmo significado.

No ano de 1992 observa-se um incremento de casos notificados no período de janeiro a agosto, sendo mais evidente nos meses de fevereiro, abril, maio, junho e julho; seguido de uma redução a partir de setembro.

Em 1993, observa-se certa igualdade na ocorrência de acidentes entre janeiro e julho, com exceção do mês de abril em que houve um incremento substancial, observou-se um declínio de agosto a dezembro.

Em 1994, também observa-se uma certa igualdade na ocorrência dos acidentes nos meses de janeiro a junho; seguido de um decréscimo de julho a dezembro.

Em 1995, constata-se um evidente incremento dos casos notificados de janeiro a outubro; uma redução nos meses de novembro e dezembro.

No período estudado (1992-1995) constata-se que a ocorrência de acidentes apresenta um incremento no período de abril a setembro. Vale salientar, que o número de acidentes notificados de janeiro a março também foi elevado, comparados aos ocorridos de outubro a dezembro. Também observa-se um incremento evidente e marcante de casos no ano de 1995, seguido pelo ano de 1992; um menor número, nos anos de 1993 e 1994.

TABELA 8 - Números e percentuais de casos de acidentes ofídicos notificados, segundo o mês de ocorrência, no Ceará de 1992 a 1995.

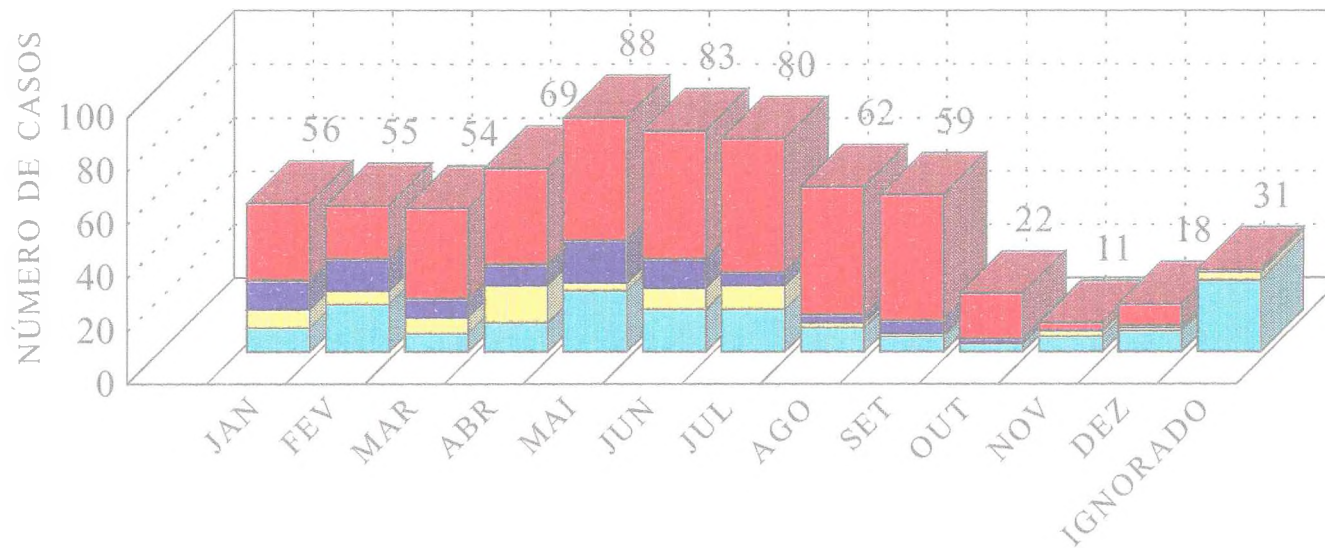
MÊS	1992		1993		1994		1995		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Janeiro	9	5,66	7	11,47	11	13,58	29	7,49	56	8,14
Fevereiro	18	11,32	5	8,2	12	14,82	20	5,17	55	7,99
Março	7	4,4	6	9,84	7	8,64	34	8,79	54	7,85
Abril	11	6,92	14	22,95	8	9,88	36	9,3	69	10,03
Maió	23	14,47	3	4,92	16	19,75	46	11,89	88	12,79
Junho	16	10,06	8	13,11	11	13,58	48	12,40	83	12,06
Julho	16	10,06	9	14,75	5	6,17	50	12,92	80	11,63
Agosto	9	5,66	2	3,28	3	3,70	48	12,40	62	9,01
Setembro	6	3,78	1	1,64	5	6,17	47	12,14	59	8,58
Outubro	3	1,89	-	-	2	2,47	17	4,39	22	3,2
Novembro	6	3,77	2	3,28	-	-	3	0,78	11	1,60
Dezembro	8	5,03	1	1,64	1	1,23	8	2,07	18	2,62
Não informado	27	16,98	3	4,92	-	-	1	0,26	31	4,5
<b>TOTAL</b>	<b>159</b>		<b>61</b>		<b>81</b>		<b>387</b>		<b>688</b>	

FONTE: Secretaria de Saúde do Estado do Ceará / Departamento de Epidemiologia.

(-) Não houve caso

# FIGURA 14 - ACIDENTES OFÍDICOS SEGUNDO O MÊS DE OCORRÊNCIA

Ceará, de 1992 a 1995



1995	29	20	34	36	46	48	50	48	47	17	3	8	1
1994	11	12	7	8	16	11	5	3	5	2	0	1	0
1993	7	5	6	14	3	8	9	2	1	0	2	1	3
1992	9	18	7	11	23	16	16	9	6	3	6	8	27



FONTE: Secretaria de Saúde do Estado do Ceará/DEEPI

### 3.4.2. Ocorrência por zona, procedência e ocupação

Os acidentes ofídicos ocorrem sobretudo na zona rural e no Interior do Estado, sendo a principal vítima o homem do campo.

No presente estudo constatou-se que aproximadamente 91% dos acidentes ofídicos ocorreram no meio rural (TABELA 9 e FIGURA 15).

Na TABELA 10 e FIGURA 16 observa-se que 96,37% dos acidentes ocorreram no Interior e apenas os 3,63% restantes na Capital. Ressalta-se que os acidentes notificados no Interior do Estado, podem ter ocorrido tanto no meio rural como nas zonas urbanas interioranas.

TABELA 9 - Números e percentuais de casos de acidentes ofídicos notificados, segundo a zona de ocorrência, no Ceará de 1992 a 1995.

ZONA	1992		1993		1994		1995		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Rural	143	89,94	41	67,21	76	93,83	366	94,57	626	90,99
Urbana	10	6,28	18	29,51	5	6,17	16	4,14	49	7,12
Não informado	6	3,78	2	3,28	-	-	5	1,29	13	1,89
<b>TOTAL</b>	<b>159</b>		<b>61</b>		<b>81</b>		<b>387</b>		<b>688</b>	

FONTE: Secretaria de Saúde do Estado do Ceará / Departamento de Epidemiologia.

(-) Não houve caso

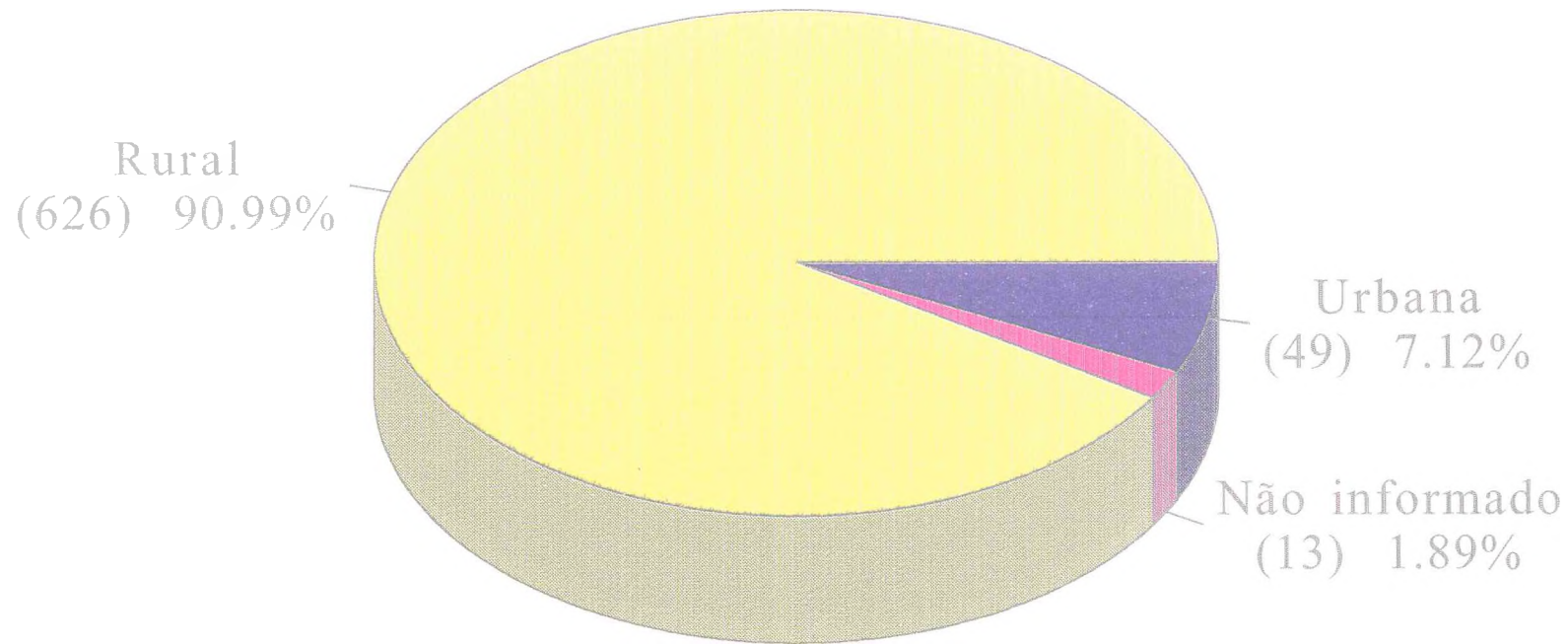
TABELA 10 - Números e percentuais de casos de acidentes ofídicos notificados, segundo a procedência do acidentado, no Ceará de 1992 a 1995.

PROCEDÊNCIA	1992		1993		1994		1995		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Interior	156	98,11	55	90,16	78	96,30	374	96,64	663	96,37
Capital	3	1,89	6	9,84	3	3,70	13	3,36	25	3,63
<b>TOTAL</b>	<b>159</b>		<b>61</b>		<b>81</b>		<b>387</b>		<b>688</b>	

FONTE: Secretaria de Saúde do Estado do Ceará / Departamento de Epidemiologia.

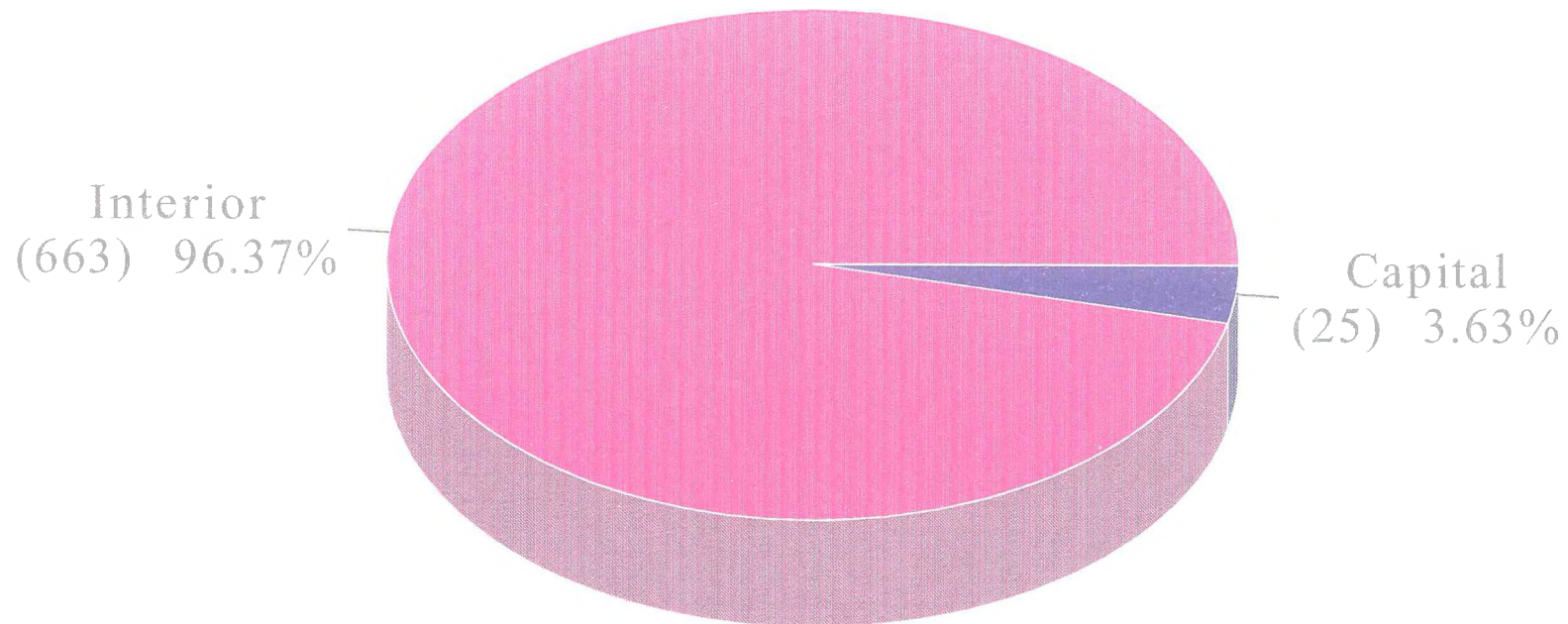


FIGURA 15 - ACIDENTES OFÍDICOS  
SEGUNDO A ZONA DE OCORRÊNCIA  
Ceará, de 1992 a 1995



FONTE: Secretaria de Saúde do Estado do Ceará/DEEPI

FIGURA 16 - ACIDENTES OFÍDICOS  
SEGUNDO A PROCEDÊNCIA DO ACIDENTADO  
Ceará, de 1992 a 1995



FONTE: Secretaria de Saúde do Estado do Ceará/DEEPI

A TABELA 11 e FIGURA 17 apresentam os dados referentes a ocupação (profissão) dos acidentados. Observa-se que os acidentes ofídicos atingem principalmente o agricultor (48,84%), seguido do estudante (11,48%), da doméstica (9,16%) e de outras profissões (8,43%).

Digno de destaque, a alta proporção de acidentes em que a ocupação não foi referida (22,09%). Dentre os 536 acidentes em que foi informada a ocupação, 62,69% foram agricultores, 14,74% estudantes, 11,75% domésticas e 10,82% outras profissões.

A TABELA 12 e FIGURA 18 mostram o cruzamento ocupação x zona de ocorrência. Como é de se esperar, observou-se maior ocorrência de acidentes entre agricultores na zona rural (95,24%). A ocorrência de acidentes em agricultores na zona urbana (3,57%), pode ser justificada, pelo fato de alguns trabalhadores rurais residirem na zona urbana do município e/ou porque algumas zonas urbanas apresentam características rurais. Tanto na ocupação de doméstica (90,48%), quanto em outras profissões (81,03%) percebe-se que a maior proporção de acidentes ocorreu na zona rural. As profissões incluídas no item “outras”, encontram-se, em sua maioria, relacionadas direta ou indiretamente ao setor agropecuário, como vaqueiro, motorista, aposentado, etc.

TABELA 11 - Números e percentuais de casos de acidentes ofídicos notificados, segundo a ocupação do acidentado, no Ceará de 1992 a 1995.

OCUPAÇÃO	1992		1993		1994		1995		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Agricultor	76	47,80	25	40,98	45	55,55	190	49,09	336	48,84
Estudante	26	16,35	7	11,48	6	7,41	40	10,34	79	11,48
Doméstica	17	10,69	4	6,56	11	13,58	31	8,01	63	9,16
Outras	24	15,10	11	18,03	2	2,47	21	5,43	58	8,43
Não informado	16	10,06	14	22,95	17	20,99	105	27,13	152	22,09
<b>TOTAL</b>	<b>159</b>		<b>61</b>		<b>81</b>		<b>387</b>		<b>688</b>	

FONTE: Secretaria de Saúde do Estado do Ceará / Departamento de Epidemiologia

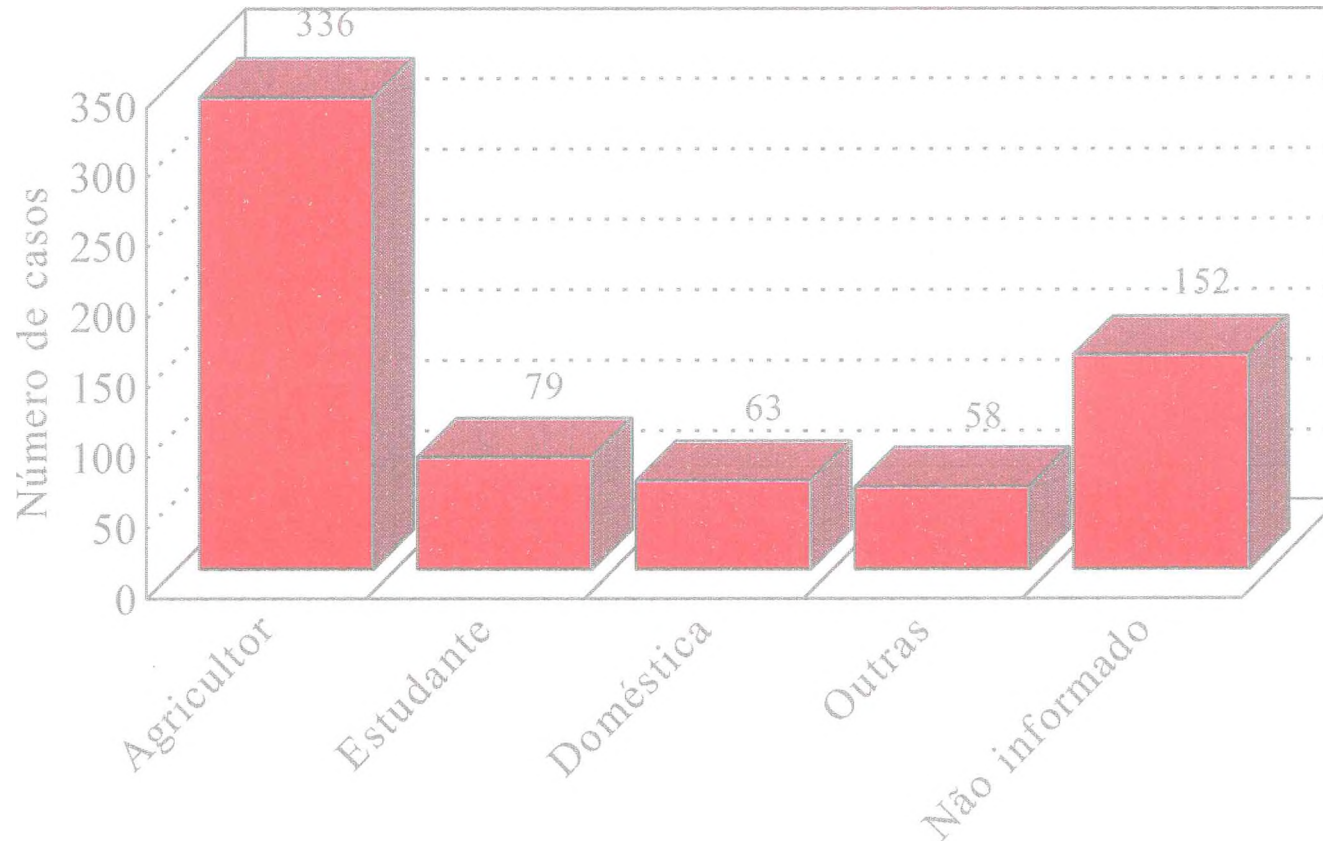
TABELA 12 - Números e percentuais de casos de acidentes ofídicos notificados, segundo a ocupação e a zona de ocorrência, no Ceará de 1992 a 1995.

ZONA OCUPAÇÃO	RURAL		URBANA		NÃO INFORMADO		CASOS NOTIFICADOS
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Agricultor	320	95,24	12	3,57	4	1,19	336
Estudante	74	93,67	4	5,06	1	1,27	79
Doméstica	57	90,48	6	9,52	-	-	63
Outras	47	81,03	9	15,52	2	3,45	58
Não informado	128	84,21	18	11,84	6	3,95	152
<b>TOTAL</b>	<b>626</b>	<b>90,99</b>	<b>49</b>	<b>7,12</b>	<b>13</b>	<b>1,89</b>	<b>688</b>

FONTE: Secretaria de Saúde do Estado do Ceará / Departamento de Epidemiologia.

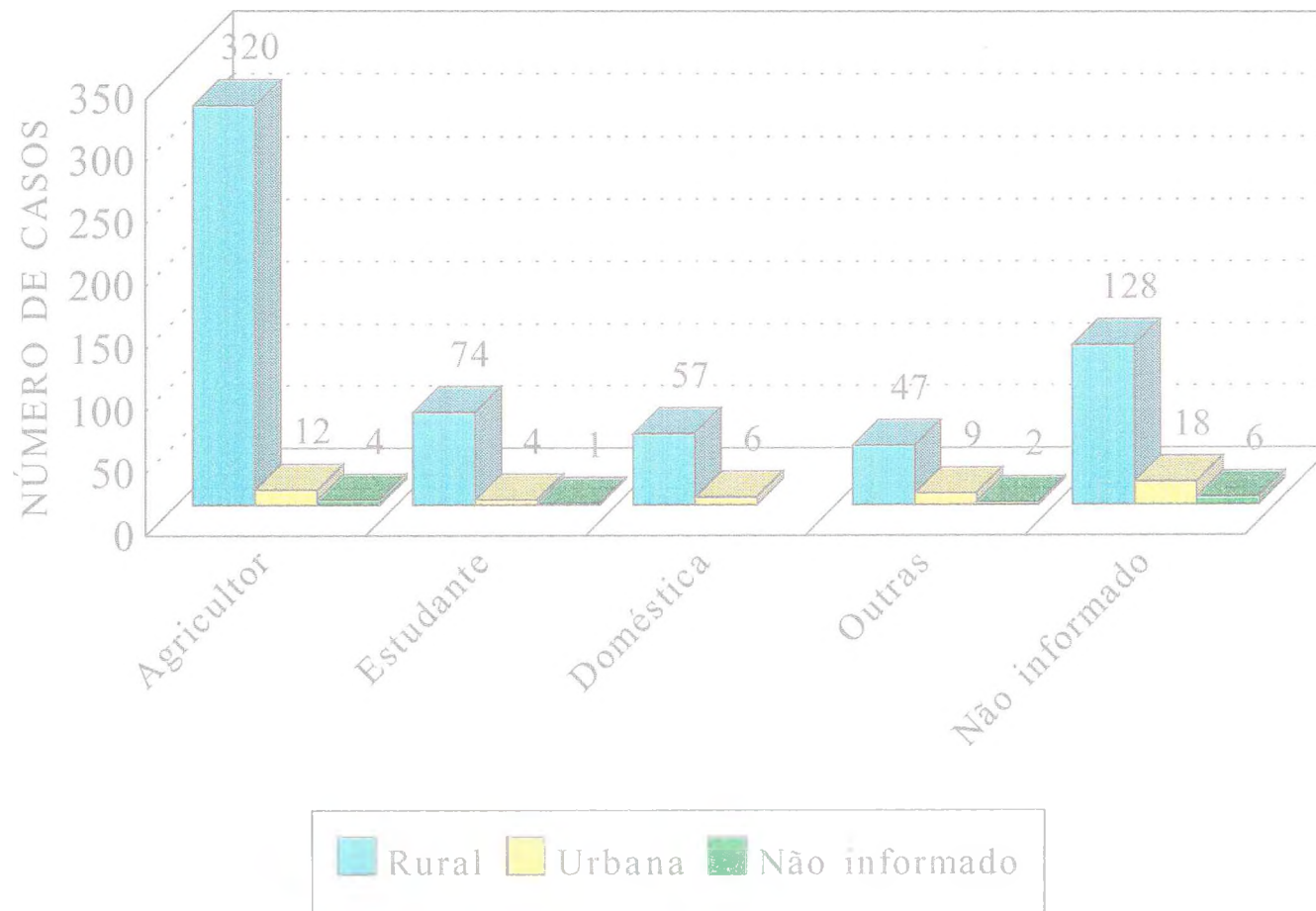
(-) Não houve caso

FIGURA 17 - ACIDENTES OFÍDICOS  
SEGUNDO A OCUPAÇÃO DO ACIDENTADO  
Ceará, de 1992 a 1995



FONTE: Secretaria de Saúde do Estado do Ceará/DEEPI

FIGURA 18 - ACIDENTES OFÍDICOS  
 SEGUNDO OCUPAÇÃO E ZONA DE OCORRÊNCIA  
 Ceará, de 1992 a 1995



FONTE: Secretaria de Saúde do Estado do Ceará/DEEPI

### 3.4.3. Ocorrência por sexo e faixa etária

Os acidentes ofídicos ocorrem majoritariamente no sexo masculino. No período estudado (1992-1995) constatou-se que aproximadamente 76% dos acidentes notificados ocorreram no sexo masculino (TABELA 13 e FIGURA 19). Este percentual está bem próximo da média nacional (74,83%). Observa-se um total de 168 acidentes (24,42%) ocorridos com o sexo feminino.

A TABELA 14 apresenta a relação ocupação x sexo, analisando-a observa-se que 96,43% dos trabalhadores rurais (agricultores) vítimas de acidentes ofídicos são do sexo masculino, e 3,57% do sexo feminino. Vale salientar, que a participação da mulher no trabalho agrícola deve ser bem maior, considerando-se que a profissão de doméstica no meio rural não é bem definida. Em geral, a dona de casa (doméstica) auxilia consideravelmente o homem nas atividades agrícolas, principalmente na época do plantio e colheita da safra.

TABELA 13 - Números e percentuais de casos de acidentes ofídicos notificados, segundo o sexo do acidentado, no Ceará de 1992 a 1995.

SEXO	1992		1993		1994		1995		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Masculino	123	77,36	42	68,85	64	79,01	291	75,19	520	75,58
Feminino	36	22,64	19	31,15	17	20,99	96	24,81	168	24,42
TOTAL	159		61		81		387		688	

FONTE: Secretaria de Saúde do Estado do Ceará / Departamento de Epidemiologia.

TABELA 14 - Números e percentuais de casos de acidentes ofídicos notificados, segundo a ocupação e o sexo do acidentado, no Ceará de 1992 a 1995.

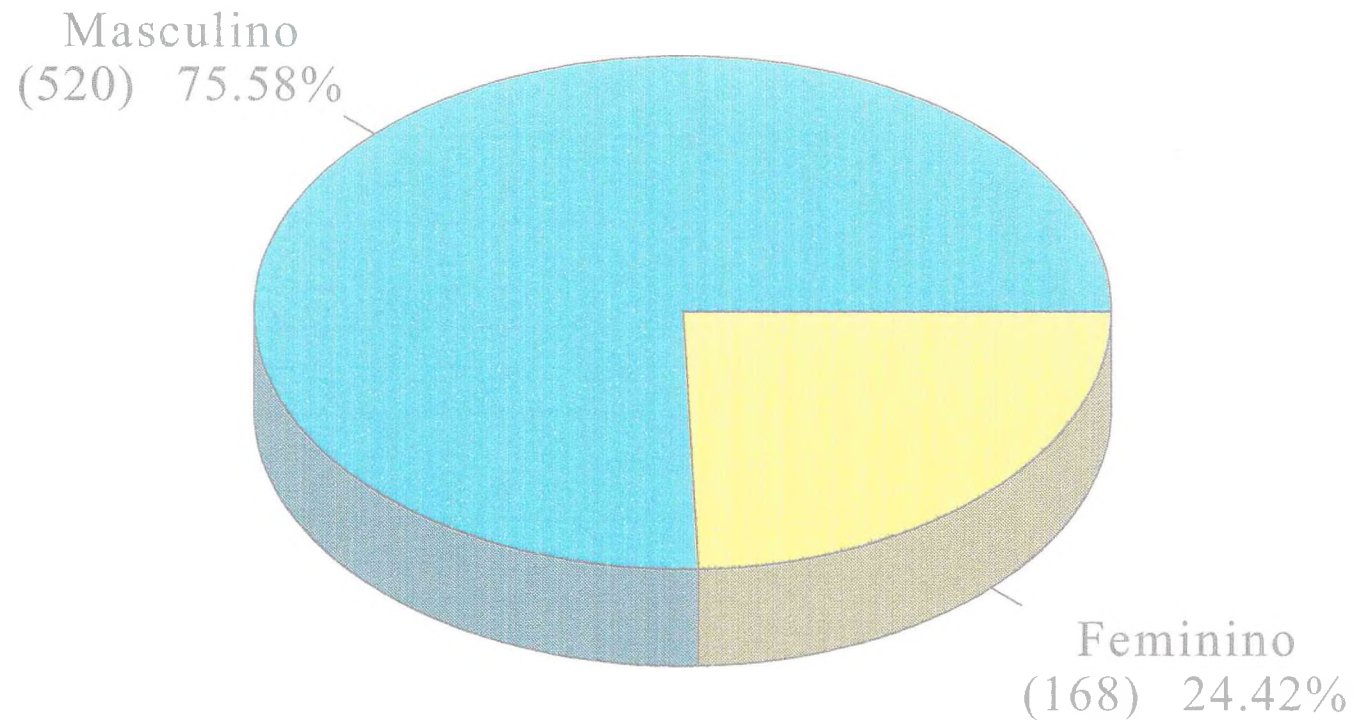
OCUPAÇÃO \ SEXO	MASCULINO		FEMININO		CASOS NOTIFICADOS
	Nº	%	Nº	%	
Agricultor	324	96,43	12	3,57	336
Estudante	52	65,82	27	34,18	79
Doméstica	-	-	63	100,00	63
Outras	30	51,72	28	48,28	58
Não informado	114	75,00	38	25,00	152
<b>TOTAL</b>	<b>520</b>	<b>75,58</b>	<b>168</b>	<b>24,42</b>	<b>688</b>

FONTE: Secretaria de Saúde do Estado do Ceará / Departamento de Epidemiologia.

(-) Não houve caso



FIGURA 19 - ACIDENTES OFÍDICOS  
SEGUNDO O SEXO DO ACIDENTADO  
Ceará, de 1992 a 1995



FONTE: Secretaria de Saúde do Estado do Ceará/DEEPI

A análise da TABELA 15 demonstra que, aproximadamente, 72,3% dos acidentes ocorreram na faixa etária de 10 a 49 anos. Taxa importante (25%) alcançaram os acidentes na faixa etária de 10 a 19 anos. Não foi constatado nenhum caso entre os menores de um ano, mas o evento se fez presente a partir dessa idade.

A FIGURA 20 dá uma melhor visualização da ocorrência de acidentes por faixa etária.

A TABELA 16 sintetiza a relação faixa etária x sexo e apresenta o percentual acumulado de ocorrências por faixa etária.

A TABELA 17 apresenta a relação faixa etária x ocupação. Dentre os 336 acidentes cujas vítimas foram agricultores, observa-se que 277 casos (82,44%) ocorreram na faixa etária de 10 a 49 anos.

TABELA 15 - Números e percentuais de casos de acidentes offídicos notificados, segundo a faixa etária, no Ceará de 1992 a 1995.

FAIXA ETÁRIA	1992		1993		1994		1995		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Menores de 1 ano	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1 a 9 anos	16	10,06	14	22,95	3	3,70	31	8,01	64	9,30
10 a 19 anos	43	27,04	15	24,59	21	25,93	93	24,03	172	25,00
20 a 29 anos	23	14,47	9	14,76	23	28,39	72	18,60	127	18,46
30 a 39 anos	26	16,35	8	13,11	12	14,81	64	16,54	110	15,99
40 a 49 anos	16	10,06	8	13,11	10	12,35	54	13,95	88	12,79
50 anos e mais	30	18,87	2	3,28	10	12,35	64	16,54	106	15,41
Não informado	5	3,15	5	8,20	2	2,47	9	2,33	21	3,05
<b>TOTAL</b>	<b>159</b>		<b>61</b>		<b>81</b>		<b>387</b>		<b>688</b>	

FONTE: Secretaria de Saúde do Estado do Ceará / Departamento de Epidemiologia.

(-) Não houve caso

TABELA 16 - Números e percentuais de casos de acidentes ofídicos notificados, segundo a faixa etária e o sexo do acidentado, no Ceará de 1992 a 1995.

SEXO	MASCULINO		FEMININO		TOTAL		
	Nº	%	Nº	%	Nº	% simples	% acumulado
Menores de 1 ano	-	-	-	-	-	-	-
1 a 9 anos	36	56,25	28	43,75	64	9,30	9,30
10 a 19 anos	140	81,40	32	18,60	172	25,00	34,30
20 a 29 anos	105	82,68	22	17,32	127	18,46	52,76
30 a 39 anos	83	75,45	27	24,55	110	15,99	68,75
40 a 49 anos	69	78,41	19	21,59	88	12,79	81,54
50 anos e mais	75	70,75	31	29,25	106	15,41	96,95
Não informado	12	57,14	9	42,86	21	3,05	100,00
<b>TOTAL</b>	<b>520</b>	<b>75,58</b>	<b>168</b>	<b>24,42</b>	<b>688</b>	<b>100,00</b>	

FONTE: Secretaria de Saúde do Estado do Ceará / Departamento de Epidemiologia.

(-) Não houve caso

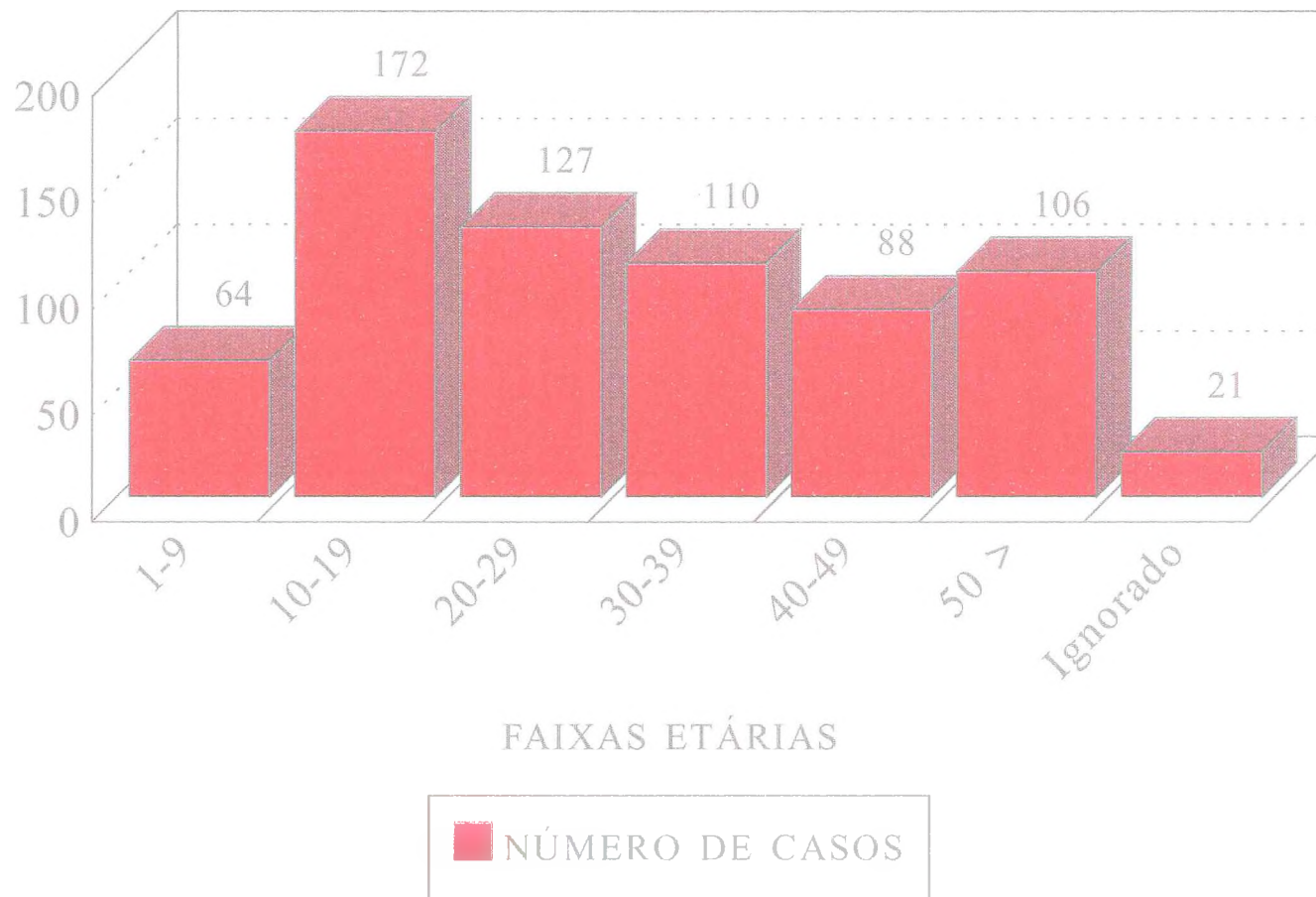
TABELA 17 - Números e percentuais de casos de acidentes offídicos notificados, segundo faixa etária e ocupação, no Ceará de 1992 a 1995.

OCUPAÇÃO \ FAIXA ETÁRIA	AGRICULTOR		ESTUDANTE		DOMÉSTICA		OUTRAS		NÃO INFORMADO		TOTAL
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Menores de 1 ano	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1 a 9 anos	-	-	20	25,32	-	-	16	27,59	28	18,42	64
10 a 19 anos	63	18,75	54	68,35	7	11,11	6	12,07	41	26,97	172
20 a 29 anos	90	26,78	2	2,53	14	22,22	2	3,45	19	12,50	127
30 a 39 anos	75	22,32	-	-	19	30,16	7	12,07	9	5,92	110
40 a 49 anos	49	14,58	-	-	9	14,29	5	8,62	25	16,45	88
50 anos e mais	54	16,07	-	-	14	22,22	18	31,03	20	13,16	106
Não informado	5	1,49	3	2,80	2	-	1	5,17	10	6,58	21
<b>TOTAL</b>	<b>336</b>		<b>79</b>		<b>63</b>		<b>58</b>		<b>152</b>		<b>688</b>

FONTE: Secretaria de Saúde do Estado do Ceará / Departamento de Epidemiologia.

(-) Não houve caso

FIGURA 20 - ACIDENTES OFÍDICOS  
SEGUNDO A FAIXA ETÁRIA  
Ceará, de 1992 a 1995



FONTE: Secretaria de Saúde do Estado do Ceará/DEEPI

### 3.4.4. Ocorrência segundo o local da picada

Pela TABELA 18 observa-se que 67,15% dos acidentes as picadas ocorreram nos membros inferiores e 12,06% nos membros superiores, locais passíveis de serem protegidos com a adoção de medidas protetoras.

A FIGURA 21 dá uma melhor visualização da ocorrência de acidentes segundo o local da picada.

Esses dados são na realidade bem maiores, pois em 18,03% das ocorrências (124 casos) não foi informado o local da picada. Observando-se os percentuais corrigidos entre os 564 casos em que foi informado o local da picada, verifica-se que 81,91% dos acidentes ocorreram nos membros inferiores, 14,72% nos membros superiores e 3,37% em outras regiões anatômicas.

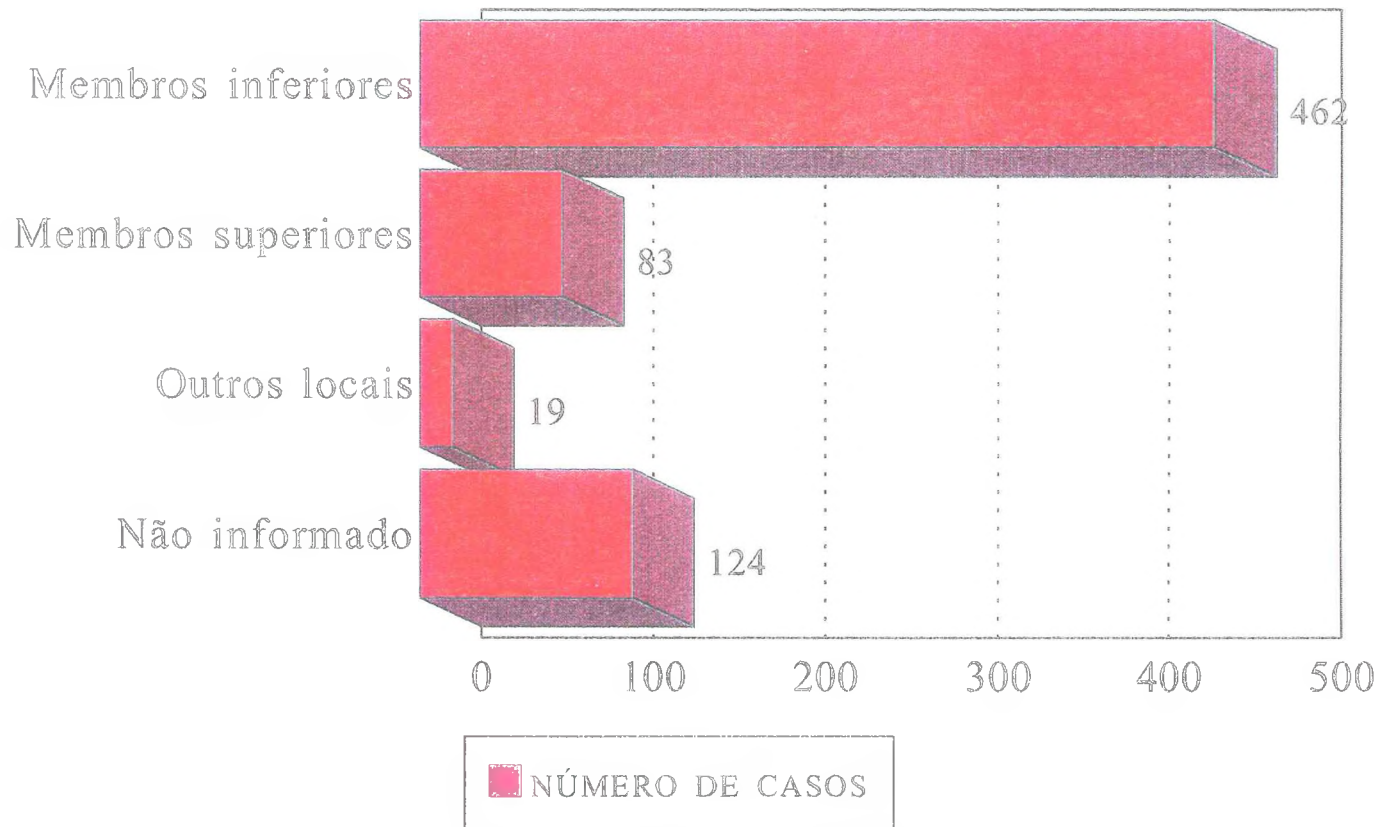
TABELA 18 - Números e percentuais de casos de acidentes offídicos notificados, segundo o local da picada, no Ceará de 1992 a 1995.

LOCAL DA PICADA	1992		1993		1994		1995		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Membros superiores	65	40,88	37	60,66	59	72,84	301	77,78	462	67,15
Membros inferiores	20	12,58	10	16,39	8	9,88	45	11,63	83	12,06
Outros locais	2	1,26	3	4,92	5	6,17	9	2,33	19	2,76
Não informado	72	45,28	11	18,03	9	11,11	32	8,26	124	18,03
<b>TOTAL</b>	<b>159</b>		<b>61</b>		<b>81</b>		<b>387</b>		<b>688</b>	

FONTE: Secretaria de Saúde do Estado do Ceará / Departamento de Epidemiologia.

FIGURA 21 - ACIDENTES OFÍDICOS  
SEGUNDO O LOCAL DA PICADA  
Ceará, de 1992 a 1995

LOCAL DA PICADA



FONTE: Secretaria de Saúde do Estado do Ceará/DEEPI

### 3.4.5. Ocorrência segundo o gênero da serpente

Pela TABELA 19 e FIGURA 22 observa-se que os ofídios mais frequentemente envolvidos em acidentes pertencem ao gênero *Bothrops* (60,17%). Em ordem decrescente de ocorrência, seguem-se as serpentes do gênero *Crotalus* (7,27%), *Micrurus* (0,58%) e *Lachesis* (0,15%). Os acidentes laquéticos são raros no Ceará, no período estudado constatou-se somente um caso em maio de 1995 no Município de Pacoti.

Uma serpente do gênero *Lachesis* foi capturada, pela primeira vez no Ceará, em outubro de 1995, aproximadamente cinco meses após a ocorrência do acidente laquético, em um sítio localizado no Município de Guaramiranga no Maciço de Baturité. Portanto, na mesma região onde localiza-se o Município de Pacoti, local em que ocorreu o referido acidente. A serpente mede cerca de um metro e vinte centímetros de comprimento, encontra-se na Comissão Estadual de Controle de Zoonoses da Secretaria de Saúde, morta e conservada à baixas temperaturas.

Observou-se no período estudado, alta proporção de acidentes (31,83%) onde o gênero da serpente envolvida não foi informado. Dentre estes casos, estão incluídos aqueles em que não foi possível a identificação da serpente.

Considerando-se os acidentes em que as serpentes envolvidas foram identificadas, observa-se os seguintes dados e percentuais corrigidos, num total de 469 casos:

*Bothrops* - 414 casos - 88,27%

*Crotalus* - 50 casos - 10,66%

*Micrurus* - 4 casos - 0,86%

*Lachesis* - 1 caso - 0,21%



TABELA 19 - Números e percentuais de casos de acidentes ofídicos notificados, segundo o gênero da serpente, no Ceará de 1992 a 1995.

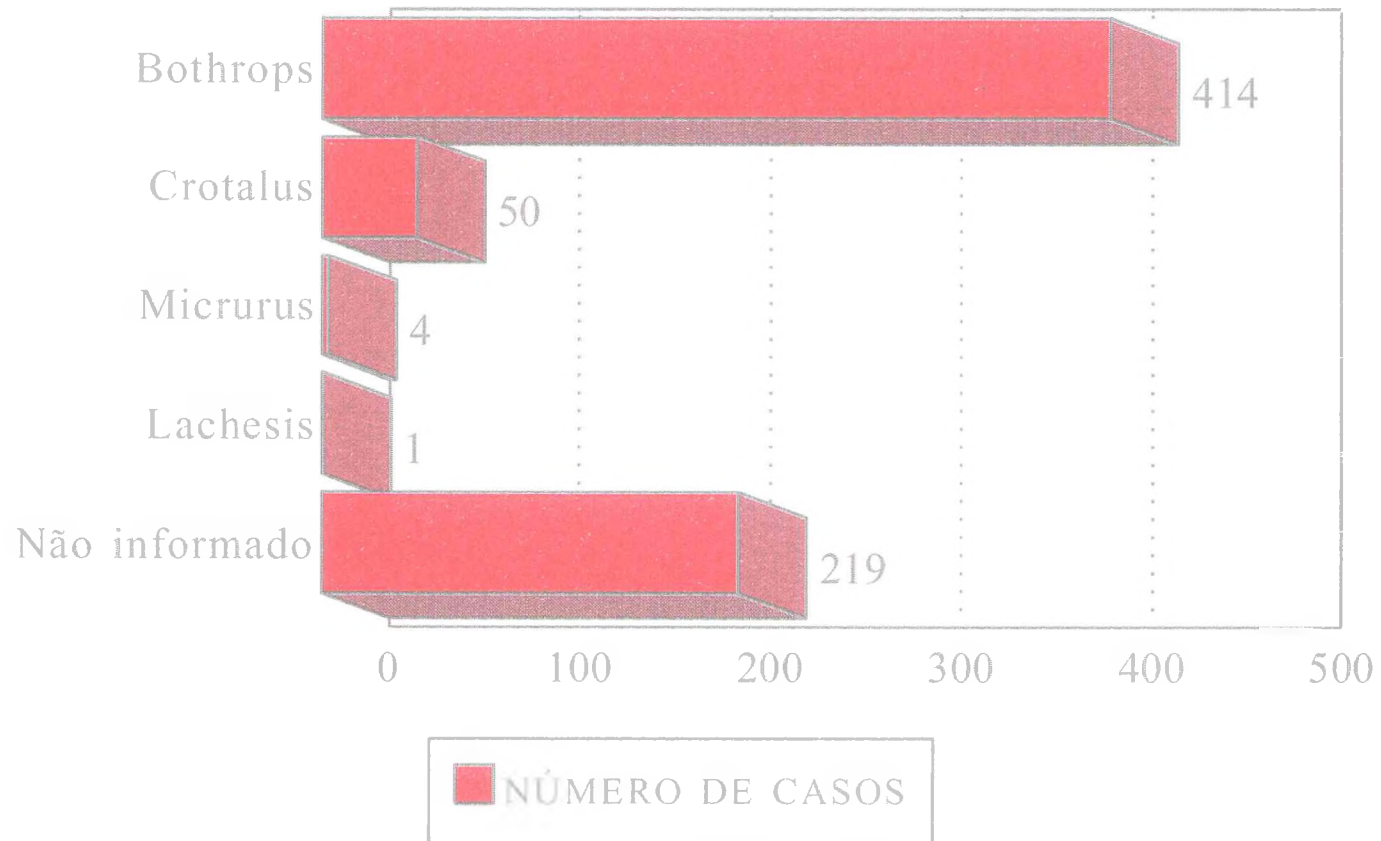
GÊNERO	1992		1993		1994		1995		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
<i>Bothrops</i>	83	52,20	41	67,21	39	48,15	251	64,86	414	60,17
<i>Crotalus</i>	12	7,55	4	6,56	9	11,11	25	6,46	50	7,27
<i>Micrurus</i>	-	-	1	1,64	2	2,47	1	0,26	4	0,58
<i>Lachesis</i>	-	-	-	-	-	-	1	0,26	1	0,15
Não informado	64	40,25	15	24,59	31	38,27	109	28,16	219	31,83
<b>TOTAL</b>	<b>159</b>		<b>61</b>		<b>81</b>		<b>387</b>		<b>688</b>	

FONTE: Secretaria de Saúde do Estado do Ceará / Departamento de Epidemiologia.

(-) Não houve caso

FIGURA 22 - ACIDENTES OFÍDICOS  
SEGUNDO O GÊNERO DA SERPENTE  
Ceará, de 1992 a 1995

GÊNEROS



FONTE: Secretaria de Saúde do Estado do Ceará/DEEPI

### 3.4.6. Acidentes segundo o local de ocorrência

Pela análise da TABELA 20, percebe-se que a maior ocorrência de acidentes ofídicos foi no local de trabalho (41,86%); seguido pela residência (20,06%) e meio ambiente (18,31%). Ressalta-se que neste estudo considerou-se os arredores da moradia (jardim, quintal, etc), como residência. Meio ambiente aqui refere-se a locais abertos, podendo ser o próprio local de trabalho do agricultor, desde que não esteja em serviço. A FIGURA 23 dá uma melhor visualização dos acidentes ofídicos por local de ocorrência.

A TABELA 21 e FIGURA 24 mostram a relação ocupação e local de ocorrência. Observa-se que o maior número de acidentes ocorreu com o agricultor no seu local de trabalho (58,93%). Dentre os casos em que a ocupação não foi informada, 28,95% ocorreram na residência, desta forma, os dados referentes à doméstica poderiam ser bem maiores. Os estudantes foram atingidos principalmente no local de trabalho (37,98%), somente dois casos ocorreram na escola.

A TABELA 22 (A e B) apresenta os dados da relação - local de ocorrência x zona. Dentre os 288 acidentes ocorridos no local de trabalho, observa-se que 98,61% ocorreram na zona rural, o restante (1,39%) na zona urbana (TABELA 22A). A TABELA 22B mostra que dentre os 626 acidentes ocorridos na zona rural, 45,37% ocorreram no local de trabalho, 18,37% no meio ambiente e 18,21% na residência.

TABELA 20 - Números e percentuais de casos de acidentes ofídicos notificados, segundo o local de ocorrência, no Ceará de 1992 a 1995.

LOCAL DE OCORRÊNCIA	1992		1993		1994		1995		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Local de trabalho	67	42,14	12	19,67	34	41,98	175	45,22	288	41,86
Residência	17	10,69	13	21,31	22	27,16	86	22,22	138	20,06
Meio ambiente	50	31,45	19	31,15	12	14,81	45	11,63	126	18,31
Outros locais	4	2,52	8	13,12	2	2,47	81	20,93	95	13,81
Não informado	21	13,20	9	14,75	11	13,58	-	-	41	5,96
<b>TOTAL</b>	<b>159</b>		<b>61</b>		<b>81</b>		<b>387</b>		<b>688</b>	

FONTE: Secretaria de Saúde do Estado do Ceará / Departamento de Epidemiologia.

(-) Não houve caso

TABELA 21 - Números e percentuais de casos de acidentes ofídicos notificados, segundo a ocupação e o local de ocorrência, no Ceará de 1992 a 1995.

LOCAL OCUPAÇÃO	LOCAL DE TRABALHO		RESIDÊNCIA		MEIO AMBIENTE		OUTROS		NÃO INFORMADO		TOTAL
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Agricultor	198	58,93	43	12,80	44	13,09	38	11,31	13	3,87	336
Estudante	30	37,98	12	15,19	23	29,11	10	12,66	4	5,06	79
Doméstica	15	23,81	20	31,75	12	19,05	10	15,87	6	9,52	63
Outras	14	24,14	19	32,76	14	24,14	4	6,89	7	12,07	58
N. informado	31	20,39	44	28,95	33	21,71	33	21,71	11	7,24	152
<b>TOTAL</b>	<b>288</b>	<b>41,86</b>	<b>138</b>	<b>20,06</b>	<b>126</b>	<b>18,31</b>	<b>95</b>	<b>13,81</b>	<b>41</b>	<b>5,96</b>	<b>688</b>

FONTE: Secretaria de Saúde do Estado do Ceará / Departamento de Epidemiologia.

N. informado = Não informado

TABELA 22A - Números e percentuais de casos de acidentes ofídicos notificados, segundo o local e a zona de ocorrência, no Ceará de 1992 a 1995.

ZONA LOCAL	RURAL		URBANA		NÃO INFORMADO		CASOS NOTIFICADOS
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Local de trabalho	284	98,61	4	1,39	-	-	288
Residência	114	82,61	23	16,67	1	0,72	138
Meio ambiente	115	91,27	11	8,73	-	-	126
Outros locais	82	86,32	8	8,42	5	5,26	95
Não informado	31	75,61	3	7,32	7	17,07	41
<b>TOTAL</b>	<b>626</b>	<b>90,99</b>	<b>49</b>	<b>7,12</b>	<b>13</b>	<b>1,89</b>	<b>688</b>

FONTE: Secretaria de Saúde do Estado do Ceará / Departamento de Epidemiologia.

(-) Não houve caso

TABELA 22B - Números e percentuais de casos de acidentes ofídicos notificados, segundo o local e a zona de ocorrência, no Ceará de 1992 a 1995.

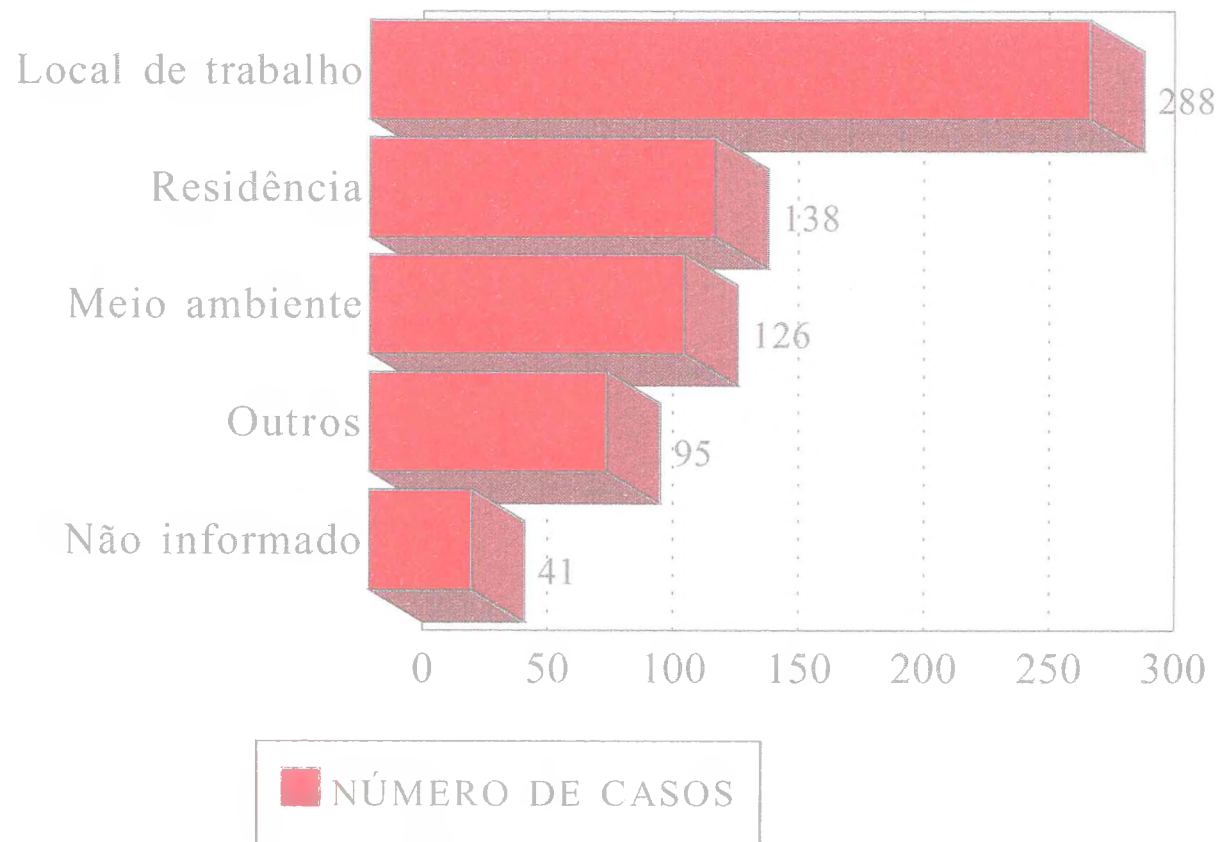
ZONA LOCAL	RURAL		URBANA		NÃO INFORMADO		CASOS NOTIFICADOS
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Local de trabalho	284	45,37	4	8,16	-	-	288
Residência	114	18,21	23	46,94	1	7,69	138
Meio ambiente	115	18,37	11	22,45	-	-	126
Outros locais	82	13,1	8	16,33	5	38,46	95
Não informado	31	4,95	3	6,12	7	53,85	41
<b>TOTAL</b>	<b>626</b>		<b>49</b>		<b>13</b>		<b>688</b>

FONTE: Secretaria de Saúde do Estado do Ceará / Departamento de Epidemiologia.

(-) Não houve caso

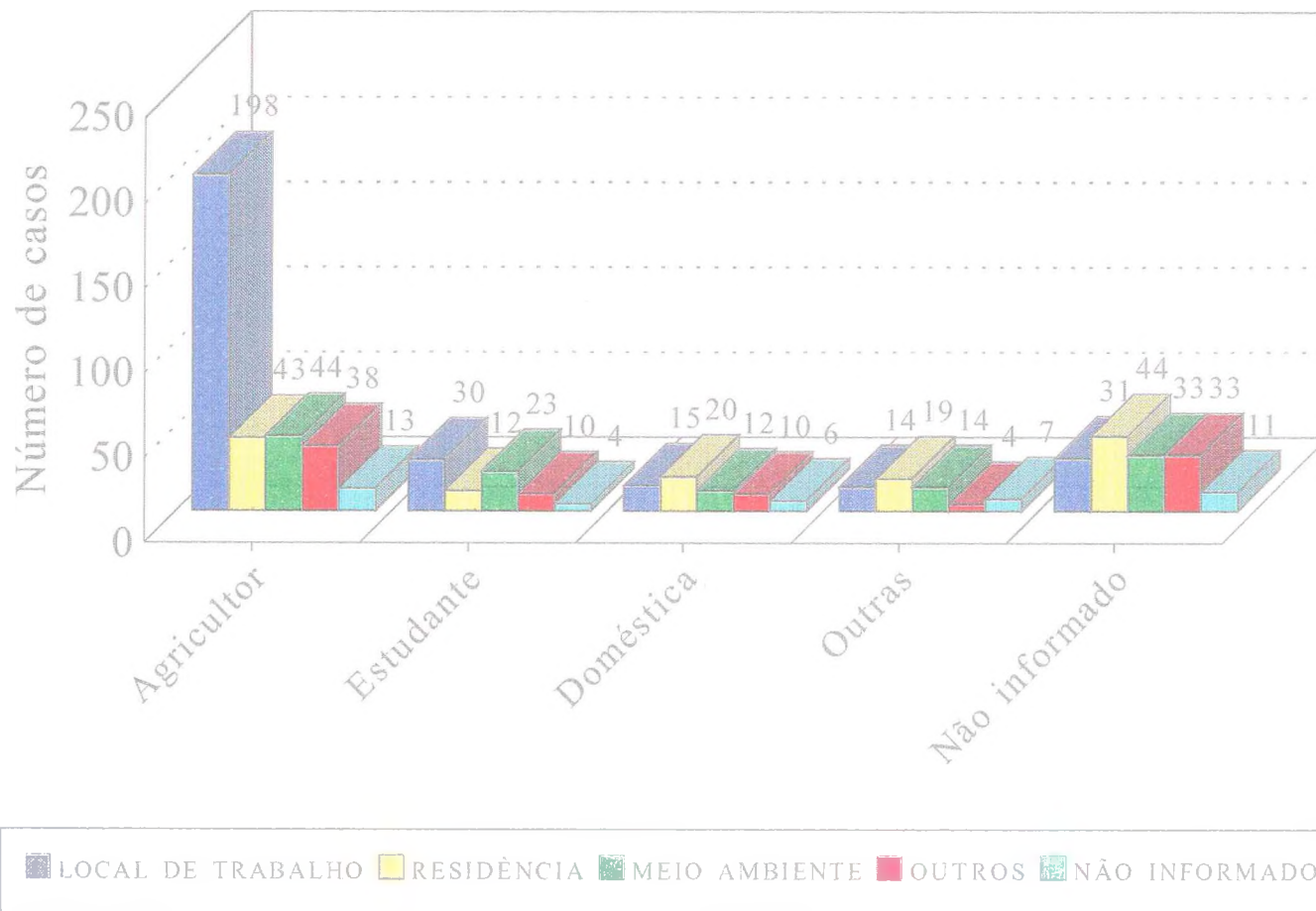
FIGURA 23 - ACIDENTES OFÍDICOS  
SEGUNDO O LOCAL DE OCORRÊNCIA  
Ceará, de 1992 a 1995

LOCAL DE OCORRÊNCIA



FONTE: Secretaria de Saúde do Estado do Ceará/DEEPI

**FIGURA 24 - ACIDENTES OFÍDICOS**  
 SEGUNDO OCUPAÇÃO E LOCAL DE OCORRÊNCIA  
 Ceará, de 1992 a 1995



FONTE: Secretaria de Saúde do Estado do Ceará/DEEPI

### 3.4.7. Ocorrência segundo o intervalo de tempo entre o acidente e o início do tratamento

A TABELA 23 e FIGURA 25 mostram a ocorrência segundo o tempo transcorrido entre o acidente e o início do tratamento. Observa-se que a maior proporção dos acidentados (66,86%) procurou atendimento nas primeiras seis horas; seguido de 14,82% que foram atendidos entre 6 e 12 horas após o acidente e 4,8% com mais de 12 horas.

Houve um número significativo de casos (93) em que esse tempo não foi indicado. Considerando-se os acidentes em que este tempo foi informado, observa-se os seguintes dados e percentuais corrigidos, num total de 595 casos:

- 0 a 6 horas - 460 casos - 77,31%
- 6 a 12 horas - 102 casos - 17,14%
- Mais de 12 horas - 33 casos - 5,55%

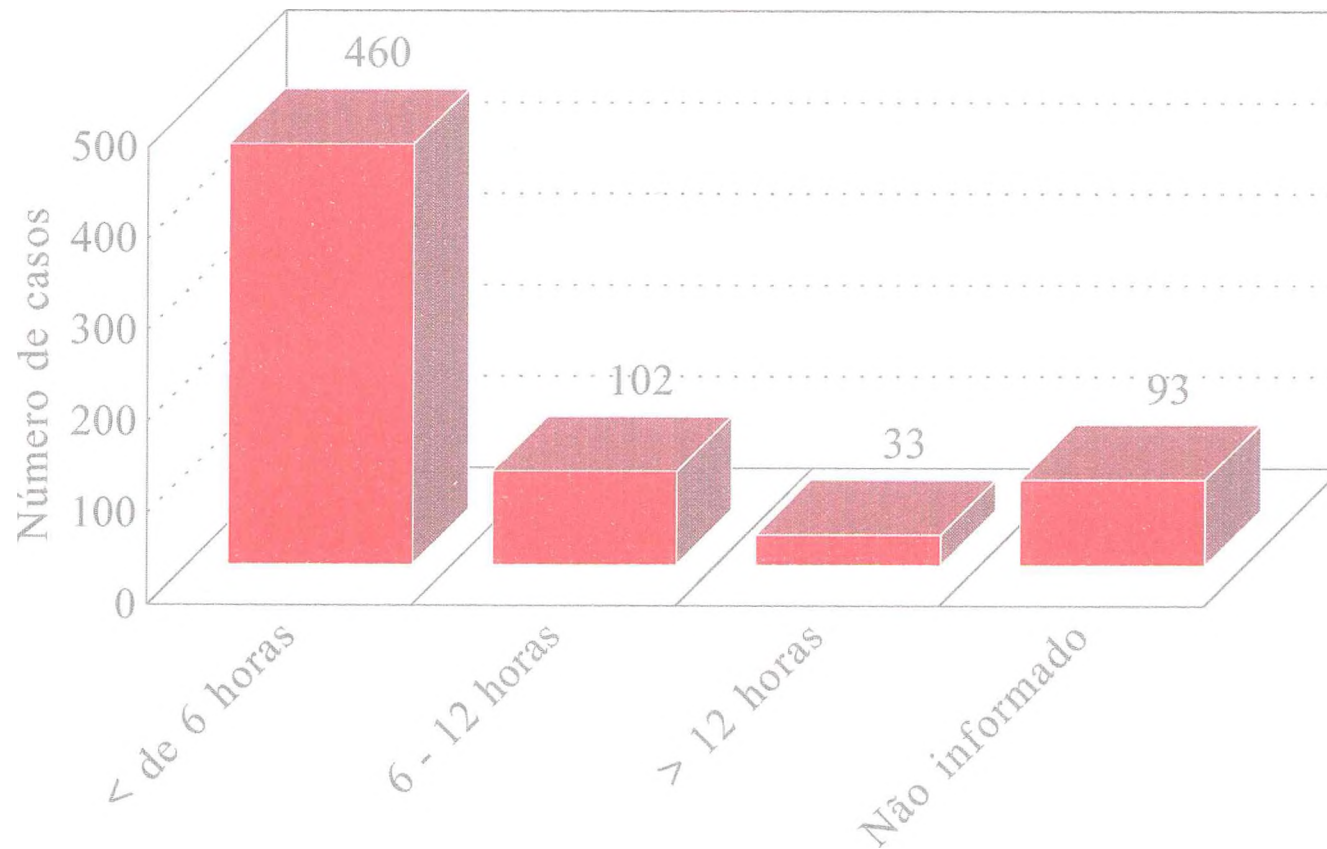
TABELA 23 - Números e percentuais de casos de acidentes ofídicos notificados, segundo o tempo decorrido entre o acidente e o início do tratamento, no Ceará de 1992 a 1995.

INTERVALO DE TEMPO	1992		1993		1994		1995		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
0 a 6 horas	107	67,30	39	63,94	47	58,03	267	68,99	460	66,86
6 a 12 horas	8	5,03	10	16,39	18	22,22	66	17,06	102	14,82
Mais de 12 horas	7	4,4	3	4,92	7	8,64	16	4,13	33	4,80
Não informado	37	23,7	9	14,75	9	11,11	38	9,82	93	13,52
<b>TOTAL</b>	<b>159</b>		<b>61</b>		<b>81</b>		<b>387</b>		<b>688</b>	

FONTE: Secretaria de Saúde do Estado do Ceará / Departamento de Epidemiologia



FIGURA 25 - ACIDENTES OFÍDICOS  
SEGUNDO O TEMPO TRANSCORRIDO ENTRE O ACIDENTE E A SOROTERAPIA  
Ceará, de 1992 a 1995



FONTE: Secretaria de Saúde do Estado do Ceará/DEEPI

### 3.4.8. Evolução clínica dos acidentados e soroterapia utilizada

Pela análise da TABELA 24 e FIGURA 26, observa-se que 65,7% dos acidentes ofídicos evoluíram para a cura. O percentual de óbitos situou-se abaixo de 1% (0,73%). O número de casos cuja evolução clínica é ignorada foi bastante elevado (231).

A TABELA 25 apresenta os dados referentes ao tipo de soro utilizado no tratamento dos acidentados (soroterapia). Observa-se que o soro anticrotálico foi o mais utilizado (60,61%), seguido do soro antibotrópico (18,89%).

TABELA 24 - Números e percentuais de casos de acidentes ofídicos notificados, segundo a evolução clínica, no Ceará de 1992 a 1995.

EVOLUÇÃO	1992		1993		1994		1995		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Cura	108	67,92	41	67,21	56	69,13	247	63,82	452	65,70
Óbito	-	-	3	4,92	-	-	2	0,52	5	0,73
Ignorado	51	32,08	17	27,87	25	30,87	138	35,66	231	33,57
<b>TOTAL</b>	<b>159</b>		<b>61</b>		<b>81</b>		<b>387</b>		<b>688</b>	

FONTE: Secretaria de Saúde do Estado do Ceará / Departamento de Epidemiologia.

(-) Não houve caso

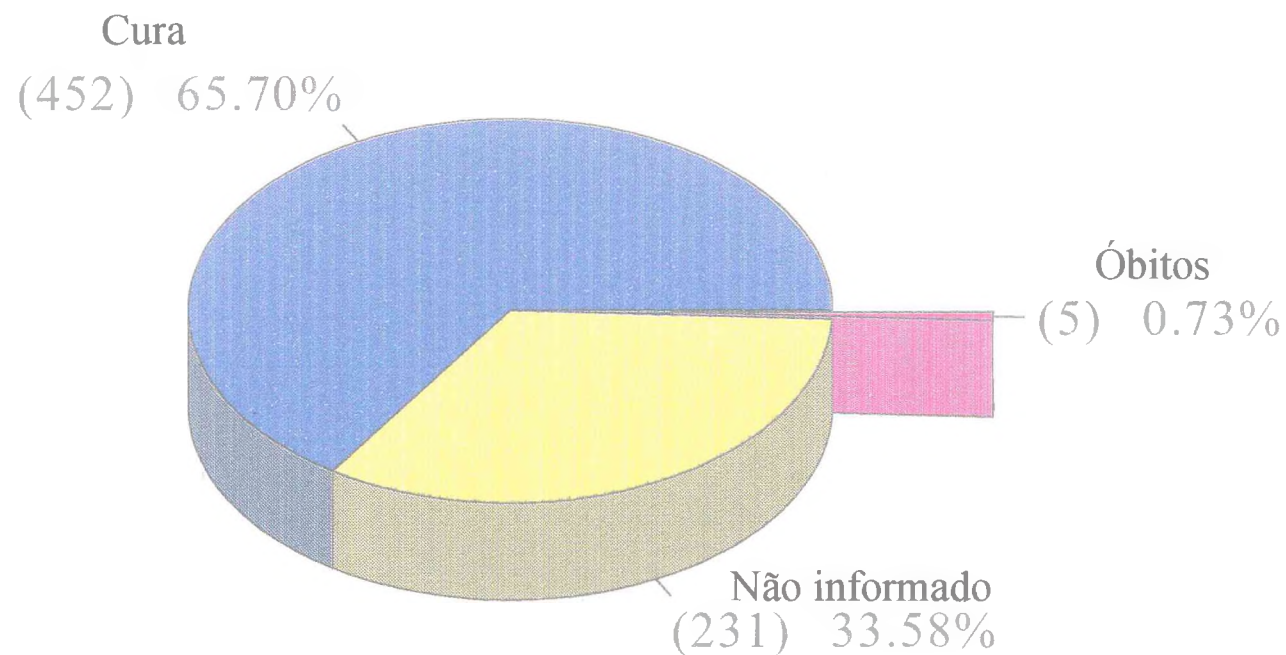
TABELA 25 - Números e percentuais de casos de acidentes ofídicos notificados, segundo a soroterapia utilizada, no Ceará de 1992 a 1995.

SORO	1992		1993		1994		1995		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Anticrotálico	25	15,72	19	31,15	61	75,31	312	80,62	417	60,61
Antibotrópico	58	36,48	34	55,74	10	12,35	28	7,24	130	18,89
Antielaídico	-	-	1	1,64	3	3,7	3	0,77	7	1,02
Antilaquético	-	-	-	-	-	-	1	0,26	1	0,15
Não informado	76	47,8	7	11,47	7	8,64	43	11,11	133	19,33
<b>TOTAL</b>	<b>159</b>		<b>61</b>		<b>81</b>		<b>387</b>		<b>688</b>	

FONTE: Secretaria de Saúde do Estado do Ceará / Departamento de Epidemiologia.

(-) Não houve caso

FIGURA 26 - ACIDENTES OFÍDICOS  
SEGUNDO EVOLUÇÃO CLÍNICA  
Ceará, de 1992 a 1995



FONTE: Secretaria de Saúde do Estado do Ceará/DEEPI

### 3.4.9. Ocorrência por Município e Departamento Regional de Saúde (DERES)

No Estado do Ceará os 184 Municípios existentes, encontram-se distribuídos em 14 Departamentos Regionais de Saúde, segundo dados do Departamento de Epidemiologia da Secretaria de Saúde.

A TABELA 26 (A, B e C) apresenta o número de casos por Município e Departamento Regional de Saúde (DERES).

Observou-se maior ocorrência (119 casos) no 3º DERES e o Município mais atingido (74 casos) foi Crato, cidade-sede do referido DERES; seguido por Santana do Cariri com 17 casos e Campos Sales com 13 casos (TABELA 26A).

Prosseguindo-se a análise, na TABELA 26B verifica-se que o 7º DERES ocupa o segundo lugar em ocorrência com 114 casos, a maioria destes casos foram observados em Quixadá (53 casos), seguido por Banabuiú (27 casos) e Boa Viagem (14 casos).

Em ordem decrescente de ocorrências, seguem-se 1º DERES com 78 casos, dentre eles 26 ocorreram em Fortaleza e 20 em Canindé; 12º DERES com 76 casos, ressalta-se que 31 ocorreram em Viçosa do Ceará, 14 em Tianguá e 14 em Croatá; 5º DERES com 71 casos, sendo que 27 ocorreram em Barro, 14 em Barbalha, 12 em Juazeiro do Norte e 11 em Jardim. No 8º DERES, destaca-se Aracati com 29 casos dentre os 52 notificados neste Departamento Regional de Saúde.

Observa-se que o 10º e 13º DERES, mesmo abrangendo vários Municípios, apresentaram baixa frequência de acidentes ofídicos. Foi constatado somente um caso no 13º DERES constituído por 20 Municípios, e sete casos no 10º DERES que abrange 25 Municípios (TABELAS 26B e 26C).

A FIGURA 27 dá uma melhor visualização da ocorrência dos acidentes por DERES.

A TABELA 27 mostra a ocorrência por DERES nos anos de 1992, 1993, 1994 e 1995. Pela análise da tabela, constata-se que o maior número de acidentes foi notificado no ano de 1995, principalmente no 1º, 3º e 7º DERES. Em Quixadá (7º DERES) dentre os 53 casos notificados, a maioria ocorreu em 1995 (41 casos). No Crato (3º DERES), 37 casos ocorreram em 1995. Em

Fortaleza e Canindé (1º DERES) ocorreram respectivamente 14 e 18 casos no referido ano.

Ressalta-se que em Solonópole (9º DERES) praticamente todos os acidentes notificados ocorreram em 1995 (17 casos), excetuando-se um caso notificado em 1994.

Vale salientar que os cinco óbitos observados, foram notificados sobretudo nas cidades que apresentaram maior ocorrência de acidentes ofídicos e maior frequência de serpentes crotálicas. Os óbitos ocorreram nos Municípios de Crateús, Parambu, Tauá, Itapiúna e Quixadá, sendo os três primeiros causados por serpente crotálica. No caso de Itapiúna, houve suspeita da serpente botrópica como causadora do óbito e no de Quixadá a serpente não foi especificada.

TABELA 26A - Números de casos de acidentes ofídicos por Município e Departamento Regional de Saúde (DERES), no Ceará de 1992 a 1995.

NÚMERO DE CASOS / MUNICÍPIO / DERES					
1º DERES (FORTALEZA)* 36 Municípios**	2º DERES (CRATEÚS)* 12 Municípios	3º DERES (CRATO)* 11 Municípios	4º DERES (IGUATU)* 8 Municípios	5º DERES (JUAZEIRO DO NORTE) 15 Municípios	
APUIARÉS AQUIRAZ ARACOIABA - 1 ARATUBA - 4 ACARAPE BATURITÉ BEBERIBE - 1 BARREIRA CANINDÉ - 20 CAPISTRANO CARIDADE - 4 CASCAVEL CAUCAIA - 1 CHOROZINHO - 2 EUSÉBIO - 1 FORTALEZA - 26 GENERAL SAMPAIO GUARAMIRANGA GUAJUBA	HORIZONTE ITAITINGA ITAPIUNA - 6 ITATIARA - 1 MARACANAÚ - 1 MARANGUAPE - 1 MULUNGU OCARA - 1 PACAJUS PACATUBA - 1 PACOTI - 3 PALMÁCIA - 1 PARAMOTI - 1 PENTECOSTE - 1 PINDORETAMA REDENÇÃO - 1 SÃO GONÇALO DO AMARANTE	ARARENDA CRATEÚS - 7 HIDROLÂNDIA - 2 INDEPENDÊNCIA - 1 IPAPORANGA IPUEIRAS MONSENHOR TABOSA NOVO ORIENTE - 1 NOVA RUSSAS - 1 PORANGA QUITERIANÓPOLIS - 6 TAMBORIL - 9	ALTANEIRA ARARIPE - 3 ASSARÉ - 6 CAMPOS SALES - 13 CRATO - 74 FARIAS BRITO NOVA OLINDA - 4 POTENGI SANTANA DO CARIRI - 17 SALITRE TARRAFAS - 2	ACOPIARA - 1 ANTONINA DO NORTE - 1 CARIUS IGUATU - 3 JUCÁS QUIXELÔ SABOEIRO VÁRZEA ALEGRE	ABAIARA AURORA - 1 BARBALHA - 14 BARRO BREJO SANTO - 27 CARIRIAÇU GRANJEIRO JARDIM - 11 JATI - 1 JUAZEIRO DO NORTE - 12 MAURITI - 2 MILAGRES MISSÃO VELHA - 2 PENAFORTE PORTEIRAS - 1
TOTAL - 78 CASOS	TOTAL - 27 CASOS	TOTAL - 119 CASOS	TOTAL - 5 CASOS	TOTAL - 71 CASOS	
Nº de Municípios *** - 20	Nº de Municípios - 7	Nº de Municípios - 7	Nº de Municípios - 3	Nº de Municípios - 9	

FONTES: Secretaria de Saúde do Estado do Ceará/Departamento de Epidemiologia

\* - Sede de cada DERES

\*\* - Número de Municípios / DERES

\*\*\* - Número de Municípios atingidos / DERES

TABELA 26B - Números de casos de acidentes ofídicos por Município e Departamento Regional de Saúde (DERES), no Ceará de 1992 a 1995.

NÚMERO DE CASOS / MUNICÍPIO / DERES					
6º DERES (LIMOEIRO DO NORTE)* 10 Municípios**	7º DERES (QUIXADÁ)* 8 Municípios	8º DERES (RUSSAS)* 10 Municípios	9º DERES (SENADOR POMPEU)* 7 Municípios	10º DERES (SOBRAL)* 25 Municípios	
ALTO SANTO ERERÊ IRACEMA JAGUARIBARA - 3 JAGUARIBE - 7 LIMOEIRO DO NORTE - 1 PEREIRO - 1 POTIREMA SÃO JOÃO DO JAGUARIBE TABULEIRO DO NORTE - 5	BANABUIÚ - 27 BOA VIAGEM - 14 CHORÓ IBARETAMA JAGUARETAMA - 12 MADALENA - 1 QUIXADÁ - 53 QUIXERAMOBIM - 7	ARACATI - 29 FORTIM IBICUITINGA ICAPUÍ - 14 ITAIÇABA - 2 JAGUARUANA - 2 MORADA NOVA - 1 PALHANO QUXERÉ - 2 RUSSAS - 2	DEP. IRAPUAN PINHEIRO MILHÃ - 1 MOMBAÇA - 1 PEDRA BRANCA PIQUET CARNEIRO - 4 SENADOR POMPEU - 3 SOLONÓPOLE - 18	ALCÂNTARAS BARROQUINHA CAMOCIM - 2 CARIRÉ CATUNDA CHAVAL COREAÚ - 1 FORQUILHA FRECHEIRINHA GRANJA GROAÍRAS IPU MARTINÓPOLE	MASSAPÊ MERUOCA MUCAMBO MORAUJO PIRES FERREIRA RERIUTABA SANTANA DO ACARAÚ SANTA QUITÉRIA - 3 SENADOR SÁ SOBRAL - 1 URUOCA VARJOTA
TOTAL - 17 CASOS	TOTAL - 114 CASOS	TOTAL - 52 CASOS	TOTAL - 27 CASOS	TOTAL - 7 CASOS	
Nº de Municípios *** - 5	Nº de Municípios - 6	Nº de Municípios - 7	Nº de Municípios - 5	Nº de Municípios - 4	

FONTE: Secretaria de Saúde do Estado do Ceará/Departamento de Epidemiologia

\* - Sede de cada DERES

\*\* - Número de Municípios / DERES

\*\*\* - Número de Municípios atingidos / DERES

TABELA 26C - Números de casos de acidentes ofídicos por Município e Departamento Regional de Saúde (DERES), no Ceará de 1992 a 1995.

NÚMERO DE CASOS / MUNICÍPIO / DERES			
11° DERES (TAUÁ)* 5 Municípios**	12° DERES (TIANGUÁ)* 10 Municípios	13° DERES (ITAPIPOCA)* 20 Municípios	14° DERES (ICÓ)* 7 Municípios
AIUABA - 3 ARNEIROZ - 3 CATARINA - 7 PARAMBU - 9 TAUÁ - 22	CARNAUBAL - 2 CROATÁ - 14 GUARACIABA DO NORTE - 11 GRAÇA IBIAPINA - 3 PACUJÁ SÃO BENEDITO - 1 TIANGUÁ - 14 UBAJARA - VIÇOSA DO CEARÁ - 31	ACARAÚ AMONTADA BELA CRUZ CRUZ IRAUÇUBA ITAPAGÉ ITAPIPOCA ITAREMA JIJOCA DE JERICOACORA MARCO MIRAIMA MORRINHOS PARACURU PARAIPABA SÃO LUÍS DO CURU - 1 TEJUSSUOCA TRAIRÍ TURURU UMIRIM URUBURETAMA	BAIXIO CEDRO - 3 ICÓ - 8 IPAUMIRIM LAVRAS DA MANGABEIRA - 3 ORÓS - 2 UMARI
TOTAL - 44 CASOS Nº de Municípios *** - 5	TOTAL - 76 CASOS Nº de Municípios - 7	TOTAL - 1 CASO Nº de Municípios - 1	TOTAL - 16 CASOS Nº de Municípios - 4

FONTE: Secretaria de Saúde do Estado do Ceará/Departamento de Epidemiologia

\* - Sede de cada DERES

\*\* - Número de Municípios / DERES

\*\*\* - Número de Municípios atingidos / DERES



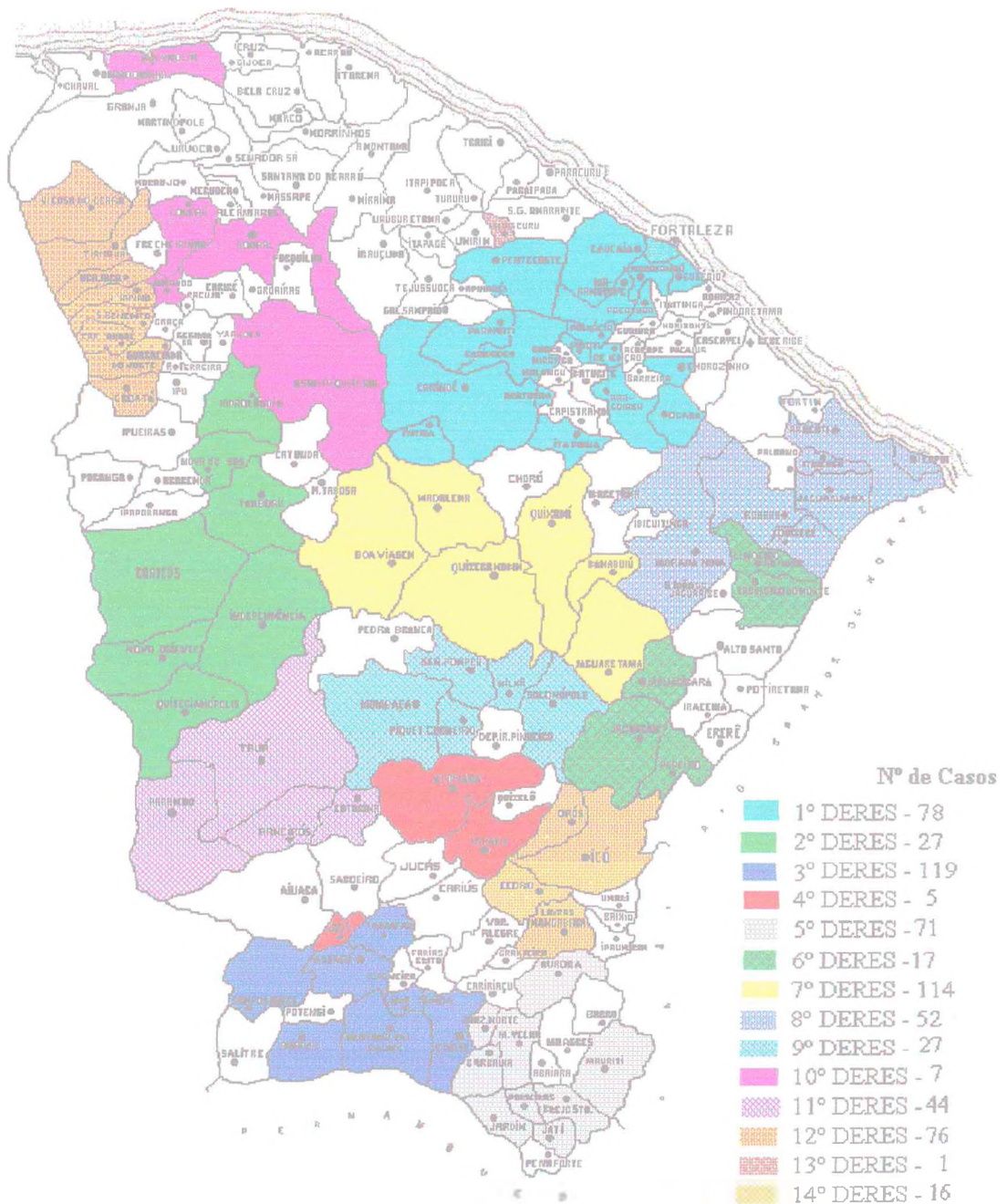
TABELA 27 - Números e percentuais de casos de acidentes ofídicos por Departamento Regional de Saúde (DERES), no Ceará de 1992 a 1995.

	1992	1993	1994	1995	TOTAL	%
1° DERES	6	9	8	55	78	11,34
2° DERES	4	-	1	22	27	3,92
3° DERES	30	16	8	65	119	17,30
4° DERES	3	1	1	-	5	0,73
5° DERES	23	8	8	32	71	10,32
6° DERES	9	2	-	6	17	2,47
7° DERES	18	7	12	77	114	16,57
8° DERES	25	4	2	21	52	7,56
9° DERES	-	-	2	25	27	3,92
10° DERES	2	-	-	5	7	1,02
11° DERES	5	5	4	30	44	6,40
12° DERES	20	6	12	38	76	11,05
13° DERES	-	1	-	-	1	0,14
14° DERES	7	-	1	8	16	2,32
NÃO INFORMADO	7	2	22	3	34	4,94
<b>TOTAL</b>	<b>159</b>	<b>61</b>	<b>81</b>	<b>387</b>	<b>688</b>	

FONTE: Secretaria de Saúde do Estado do Ceará/Departamento de Epidemiologia

( - ) Não houve caso

FIGURA 27 - ACIDENTES OFÍDICOS POR DEPARTAMENTO REGIONAL DE SAÚDE (DERES)  
Ceará, de 1992 a 1995



A figura apresenta os diversos Municípios do Ceará e respectivos DERES (em cores), em que houve notificação de acidentes ofídicos no período de 1992 a 1995. Nos demais Municípios (em branco), não houve notificação de casos no período estudado.

### 3.4.10. Ocorrência por Município, segundo o gênero da serpente

O gênero *Bothrops* apresenta ampla distribuição, ocorre em quase todo o território cearense. O Município com maior ocorrência de acidentes botrópicos foi Quixadá com 41 casos, seguido por Crato (25 casos), Brejo Santo (25 casos), Aracati (23 casos), Banabuiú (17 casos) e Solonópole (17 casos). Em Fortaleza, Santana do Cariri, Icapuí e Viçosa do Ceará a ocorrência foi de 14 casos em cada. Os Municípios de Tianguá, Boa Viagem e Jaguaratama notificaram respectivamente 10, 11 e 12 casos de acidentes botrópicos.

Os 50 casos notificados de acidentes por serpentes do gênero *Crotalus* apresentaram-se distribuídos em vários municípios cearenses. Destacando-se Viçosa do Ceará com maior ocorrência (10 casos), seguido por Parambú (4 casos) e Tianguá (4 casos). Em Assaré, Banabuiú, Boa Viagem e Tauá observou-se três casos em cada Município e dois nos Municípios de Crateús, Quixadá, Aracati, Araripe e Ibiapina. Os casos restantes ocorreram em Carnaubal, Jardim, Jati, Brejo Santo, Cedro, Canindé, Crato, Caucaia, Maranguape, Milhã (um caso por Município).

Vale salientar, que não foi notificado nenhum acidente crotálico em Fortaleza. No entanto, observou-se dois casos em Municípios circunvizinhos (um em Maranguape e um em Caucaia).

Os quatro casos de acidentes elapídicos notificados pelo Departamento de Epidemiologia, ocorreram em Aracati, Palmácia, Canindé e São Luís do Curu (um caso por Município).

No período estudado, foi notificado somente um acidente por serpente do gênero *Lachesis* no Município de Pacoti, localizado no Maciço de Baturité.

O Município que apresentou maior número de casos em que o gênero da serpente não foi informado foi Crato (48 casos), seguido por Fortaleza (11 casos), Quixadá (10 casos). Os Municípios de Banabuiú e Viçosa do Ceará apresentaram sete casos (cada) em que o gênero não foi informado ou especificado.

### 3.4.11. Óbitos, segundo o gênero da serpente e o tempo decorrido entre o acidente e o início do tratamento

Dentre os cinco óbitos ocorridos, o gênero *Crotalus* foi responsável pela maioria (três), em um deles a serpente causadora não foi especificada e no outro o paciente apresentou um quadro compatível com acidente vascular cerebral, levando a suspeita de tratar-se do gênero *Bothrops*.

Não foi observado nenhum óbito entre os poucos acidentes por *Micrurus* e *Lachesis*.

A maioria dos óbitos (três) ocorreu entre pacientes que tiveram atendimento médico precoce, nas primeiras seis horas após a picada. É possível que isto tenha ocorrido pela administração de dose inadequada de soro e/ou pela utilização do antiveneno não específico. Houve um óbito por serpente crotálica cujo atendimento ocorreu entre seis e doze horas e no outro este tempo não foi especificado.

Os dados a seguir, foram fornecidos pela Comissão Estadual de Controle de Zoonoses (C.E.C.Z.) da Secretaria de Saúde, no período de 1992 a 1995.

### 3.4.12. Ocorrência por gênero de serpentes peçonhentas, e serpentes não peçonhentas

A TABELA 28 mostra os 1.241 casos de acidentes por serpentes peçonhentas e não peçonhentas notificados pela Comissão de Controle de Zoonoses da Secretaria de Saúde do Estado no período de 1992 a 1995. Comparando-se estes dados aos notificados pelo Departamento de Epidemiologia (DEEPI), observa-se que houve maior notificação de acidentes por serpentes peçonhentas (790 casos) por esta Comissão.

Observou-se um número significativo de acidentes por serpentes não peçonhentas (451 casos) no período estudado, com maior número de casos no ano de 1993 (135 casos), seguido por 1992 (120 casos), 1994 (110 casos) e 1995 com 86 casos. Este número poderá ser maior, desde que entre os casos em

que não foi informado o gênero da serpente, existem, provavelmente, casos de acidentes por serpentes não peçonhentas.

TABELA 28 - Números e percentuais de casos de acidentes ofídicos notificados, segundo o gênero da serpente peçonhenta e serpentes não peçonhentas, no Ceará de 1992 a 1995.

GÊNERO	1992		1993		1994		1995		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
<i>Bothrops</i>	125	67,57	87	59,19	61	52,13	231	67,74	504	63,80
<i>Crotalus</i>	14	7,57	8	5,44	9	7,70	24	7,04	55	6,96
<i>Micrurus</i>	-	-	1	0,68	2	1,71	-	-	3	0,38
<i>Lachesis</i>	-	-	-	-	-	-	1	0,29	1	0,13
Não informado	46	24,86	51	34,69	45	38,46	85	24,93	227	28,73
<b>TOTAL</b>	<b>185</b>		<b>147</b>		<b>117</b>		<b>341</b>		<b>790</b>	
Peçonhentas	185	60,66	147	52,13	117	51,54	341	79,86	790	63,66
Não peçonhentas	120	39,34	135	47,87	110	48,46	86	20,14	451	36,34
<b>TOTAL</b>	<b>305</b>		<b>282</b>		<b>227</b>		<b>427</b>		<b>1241</b>	

FONTE: Secretaria de Saúde do Estado do Ceará / Comissão Estadual de Controle de Zoonoses.

(-) Não houve caso

### 3.4.13. Coeficientes de incidência e letalidade

A TABELA 29 apresenta os acidentes e óbitos notificados pela C.E.C.Z. com os respectivos coeficientes de incidência e letalidade.

No período estudado, o coeficiente de incidência variou entre 1,76 e 5,08/por 100.000 habitantes. O maior coeficiente de incidência foi observado em 1995 (5,08/100.000 hab.) e o menor em 1994 (1,76/100.000 hab.).

Segundo a C.E.C.Z., foram notificados 7 óbitos de 1992 a 1995. A maior letalidade foi observada em 1993 (2,72%), seguido por 1992 (0,54%), 1995 (0,47%) e em 1994 a letalidade foi zero. No período estudado, a letalidade foi de aproximadamente 0,9%.

TABELA 29 - Acidentes e óbitos notificados, com os respectivos coeficientes de incidência e letalidade, no Ceará de 1992 a 1995.

	NÚMERO DE CASOS	INCIDÊNCIA POR 100.000 HAB.	NÚMERO DE ÓBITOS	LETALIDADE %
1992	185	2,87	1	0,54
1993	147	2,26	4	2,72
1994	117	1,76	-	-
1995	341	5,08	2	0,47
<b>TOTAL</b>	<b>790</b>	<b>3,0</b>	<b>7</b>	<b>0,89</b>

FONTE: Secretaria de Saúde do Estado do Ceará / Comissão Estadual de Controle de Zoonoses.

(-) Não houve óbito

**POPULAÇÃO DO CEARÁ ESTIMADA PELO IBGE**

1992 - 6.433.713 habitantes

1993 - 6.501.485 habitantes

1994 - 6.633.100 habitantes

1995 - 6.714.200 habitantes

TOTAL - 26.282.498 habitantes

#### 4. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A ação do veneno ou componente do veneno em um organismo vivo é dependente de um grande número de variáveis, incluindo sua via de administração, absorção, distribuição, passagem através de várias membranas, acumulação e ação no sítio do receptor, e seu metabolismo e excreção (Russel & Dart, 1991).

Na preparação do modelo utilizado, realizou-se várias experiências com diversas dosagens de veneno e verificou-se que a dose de 3mg/kg de peso corporal, por via intraperitoneal, matava parte dos animais e causava lesões intensas nos animais que sobreviviam.

Ainda com relação a dose empregada, não podemos reproduzir os acidentes ofídicos humanos, por ser a quantidade de peçonha inoculada pela serpente em cada episódio de envenenamento totalmente imprevisível e dependente de inúmeros fatores (Fonseca, 1949; Vital Brazil, 1982). As serpentes nunca injetam todo o conteúdo da glândula em uma picada. Mesmo depois de picar ainda conservam veneno suficiente para outra agressão (Rosenfeld, 1970).

Quanto a via de inoculação, Siles Villarroel et al. (1980/81) verificando a atividade tóxica de venenos crotálicos em camundongos, determinou a DL50 através das inoculações intravenosa e intraperitoneal, encontrou valores bastantes próximos entre si, sendo que esta última via determinou uma maior suscetibilidade do animal. Segundo Sanchez et al. (1992) todos os tipos de veneno da espécie *Crotalus durissus* apresentaram uma DL50 significativamente maior por via intraperitoneal do que por via endovenosa em camundongos. Sendo a atividade letal maior por via intratecal.

Neste experimento preferiu-se a via intraperitoneal, além da eficácia apresentada, é de mais fácil manejo e execução. Embora a inoculação do veneno na vítima humana ocorra, provavelmente, por via intramuscular e/ou subcutânea.

O sacrifício dos animais por decapitação (guilhotina), método por nós utilizado, justifica-se por ser de rápida execução, evitando, assim, maior tempo de sofrimento dos animais. Bem como, por oferecer maior facilidade para a remoção do cérebro e retirada do sangue pela região cervical, procedimentos realizados no presente estudo.

Na escolha dos intervalos de tempo para sacrifício dos animais do experimento, objetivou-se investigar possíveis efeitos tóxicos do veneno que pudessem aparecer mais precocemente e/ou tardiamente. Amaral et al. (1986) sugere que as lesões renais podem se instalar precocemente por ação nefrotóxica direta do veneno. Enquanto a IRA mioglobínica se instala mais tardiamente. A falta de seguimento clínico explica porque alguns pacientes apresentam diagnóstico tardio de IRA, mesmo após soroterapia.

A ineficácia do soro antiofídico em prevenir a instalação da IRA talvez se explique pelo tempo decorrido entre a picada e sua administração e/ou por dose inadequada do mesmo. Um dos fatores considerados primordiais para o efeito do soro é a precocidade da sua administração. Como também, o uso de doses menores que as preconizadas leva a evolução para manifestações mais graves do envenenamento, como a insuficiência renal (Jorge & Ribeiro, 1994).

Os poucos relatos sobre as alterações pulmonares em envenenamentos ofídicos se restringem quase que exclusivamente aos aspectos anatomopatológicos. Amorim et al. (1951), em experimentos com coelhos, cães e ratos, fizeram um estudo histopatológico comparativo entre lesões provocadas pelo veneno da *Bothrops jararaca* e *Crotalus durissus terrificus* e observaram nos pulmões desses animais, intensa congestão vascular. Nos casos botrópicos, além da congestão, foram observados hemorragias pericapilares e intra-alveolares, bem como figuras típicas de estase em muitos capilares, com a formação de trombos hialinos no seu interior. Em um caso crotálico observou-se uma substância hialina no interior dos vasos com aspecto de plasma coagulado e em outro, forte hiperemia com aparência de hemácias nos capilares do pulmão. Nos rins desses animais foi observada intensa congestão glomerular, associada, em alguns casos, a fenômenos hemorrágicos (Amorim et al., 1951).

Comparando-se os modelos animais (coelhos, cães e ratos) utilizados pelos autores, o cão parece ser a espécie zoológica que melhor reproduz as lesões renais.

Os mesmos autores (1952) realizaram estudo anátomopatológico em casos de envenenamentos crotálicos humanos e observaram nos pulmões congestão intensa, edema em várias regiões com enfizema vicariante.

Dilatação e congestão vascular foram achados por demais frequentes nos animais por nós estudados, verificando-se essas alterações principalmente a nível de capilares e em algumas arteríolas e vênulas nos pulmões e rins.



Essas alterações morfológicas tem várias explicações por diversos autores. Durante o choque hemorrágico ocorre intensa atividade adrenal e simpática, ocasionando o efeito inotrópico positivo no coração, que persiste durante o período de hipovolemia e produz um aumento do retorno venoso cardíaco, o coração torna-se incapaz de acomodar o aumento do volume, verificando-se em consequência, aumento da pressão diastólica final e atrial esquerda, cujo resultado é a congestão pulmonar e dilatação capilar. Outros fatores que contribuem para esses achados estão representados pela diminuição do gradiente tensional coloido-osmótico/capilar e shunting pulmonar (Ximenes-Neto, 1974).

Segundo Bogossian (1991) a instalação da insuficiência circulatória aguda que ocorre no choque, faz-se precisamente através da eclosão em sequência do ciclo de alterações hemodinâmicas. O principal evento do ciclo é a diminuição do volume sanguíneo circulante, que determina um decréscimo de retorno ao coração, leva fatalmente a uma diminuição do rendimento cardíaco com imediata queda da pressão sanguínea. O organismo procura compensar este estado, fazendo entrar em ação os mecanismos de compensação, representados principalmente pela liberação aumentada de catecolaminas, que agem produzindo vasoconstrição sistêmica. Inicialmente ocorre insuficiência microcirculatória constrictiva com intensa hipóxia tecidual isquêmica. Com a constância do agente causal e persistência desta hipóxia isquêmica, desenvolve-se a outra desordem funcional da circulação capilar, bem mais grave, com vasoplegia e estase, constituindo-se uma insuficiência microcirculatória vasoplégica, que também é hipóxica. Esta insuficiência capilar é por sua vez, responsável pelo decréscimo do retorno sanguíneo dos tecidos e, portanto, nova diminuição do volume sanguíneo circulante, restabelecendo o ciclo que, se não for interrompido, evolui para êxito letal.

Sugeriou-se, no presente estudo, que as alterações hemodinâmicas observadas, sobretudo dilatação e congestão vascular, podem ter sido causadas por ação direta do veneno, provavelmente, pelo efeito neurotóxico, levando a paralisia da musculatura da parede vascular (vasoplegia), resultando em estase sanguínea; a persistência do quadro, leva a evolução para o colapso periférico.

Segundo Vital Brazil (1990) as pesquisas demonstram que os sinais e sintomas neurotóxicos, que ocorrem nos acidentes ofídicos, devem ser atribuídos à ação periférica, neuromuscular das peçonhas ofídicas.

No presente estudo, congestão vascular também foi observada nos ratos pertencentes aos grupos controles, contudo apresentou-se, em geral, discreta ou moderada.

Segundo Amorim & Mello (1952) todo o agente que diminui a circulação sanguínea nos capilares glomerulares e peri-tubulares, reduzindo a pressão nestes capilares, leva a uma diminuição da filtração e do suprimento de oxigênio (hipóxia). Ainda segundo os mesmos autores, a albuminúria que surge no envenenamento crotálico ocorre por aumento da permeabilidade dos capilares glomerulares, tais alterações de permeabilidade seriam devidas à falta de oxigênio subsequente a vasoconstricção arteriolar.

Numerosas substâncias farmacologicamente ativas (Vital Brazil, 1982) podem ser liberadas pelas peçonhas ofídicas, tais como histamina, bradicinina, 5-hidroxitriptamina, lisofosfatídeos, prostaglandinas, catecolaminas, anafilatoxina e possivelmente outras. As enzimas implicadas nestas atividades são as cininogenases, fosfolipases e hidrolases éster arginina.

Histamina e bradicinina são os princípios liberados pelo maior número de peçonhas ofídicas e, provavelmente, os de maior importância na gênese dos efeitos tóxicos observados nos acidentes. A bradicinina, promove contrações de alguns músculos lisos, produz hipotensão, relaxa a musculatura lisa arteriolar, aumenta a permeabilidade capilar. Provavelmente, é o principal agente dos efeitos cardiovasculares causados pelas peçonhas crotálicas (Vital Brazil, 1982).

Gutierrez e colaboradores (1970) estudaram 19 pacientes que foram ao êxito letal em virtude do choque. Esses autores encontraram como fatores importantes na etiologia da insuficiência pulmonar, a hipoproteinemia e a ventilação mecânica prolongada. Em condições anormais de choque, septicemia ou trauma, ocorre frequentemente queda dos níveis protéicos, de modo a permitir um aumento da permeabilidade capilar e conseqüente edema.

Segundo Barraviera (1993) estudos em animais demonstraram a presença de albuminúria em envenenamentos crotálicos.

A queda dos níveis séricos de proteínas concomitante com a presença de degeneração grânulo-protéica (tubular) e cilindros hialinos na análise histológica foi verificada, por nós, nos grupos experimentais de 12 horas, de 2 dias e de 4 dias. A redução de globulina e proteínas totais foi observada mais precocemente no grupo de 12 horas, enquanto a redução da albumina foi constatada nos grupos de 2 e de 4 dias.

Silva (1995) testou o efeito direto do veneno total e da crotoxina (2µg/ml) de *C. d. terrificus* em rim isolado de rato, na análise histopatológica dos rins foram observados depósitos protéicos no espaço urinário e nos túbulos. Também foram observados degeneração albumino-granulosa tubular e glomerular, cilindros hialinos nos túbulos e focos de perda tubular com discreta dilatação e infiltração no interstício. Em geral, as principais causas dessas alterações histopatológicas são hipóxia e lesão tóxica. A referida autora sugeriu que o veneno e a crotoxina causaram ação tóxica direta no rim isolado através de mecanismos geradores de hipóxia e lesão tóxica. Tais alterações, não foram compatíveis com IRA.

A redução do sódio sérico observada no nosso estudo, no grupo experimental de dois dias, sugere que houve seqüestro de sódio nos espaços intersticiais durante o choque (Tinoco & Barrucand, 1989). Também é possível que a crotamina, uma fração miotóxica do veneno de *C. d. cascavella* (crotamino-positivo), atue na membrana plasmática das células musculares, alterando a sua permeabilidade ao sódio, induzindo a um influxo deste cátion.

É provável que a alta concentração de sódio no espaço intersticial durante o choque produza gradientes osmóticos locais, resultando na transudação de água plasmática no interstício, com a conseqüente saturação da capacidade de retenção do colágeno dos septos conjuntivos. O resultado é o edema pulmonar, achado tão frequente nos estados de choque, sepsis e traumatismo (Ximenes-Neto, 1974).

Observou-se, no nosso experimento, recuperação dos níveis de sódio e proteínas séricas, retornando a valores básicos nos intervalos de tempo subsequentes, com exceção da albumina que permaneceu reduzida significativamente em dois grupos consecutivos (2d e 4d), embora graficamente possa-se observar que todos os níveis protéicos permaneceram reduzidos até o grupo de quatro dias. Observou-se também, em todos os ratos que sobreviveram, completa recuperação da sintomatologia apresentada na fase aguda do envenenamento. É de se esperar que após metabolização dos polipeptídeos de fase aguda liberados pelo veneno venha a se estabelecer a homeostase. O uso dos antivenenos nos acidentes ofídicos acelera esta recuperação.

Barraviera et al. (1992) realizaram estudos sobre as reações da fase aguda nos envenenamentos por serpentes. Baseados nos resultados observados, propuseram que os venenos, atuem provavelmente a nível de células alvo do organismo humano (macrófagos, células endoteliais, fibroblastos e linfócitos) liberando interleucinas. Estas atuam a nível de

medula óssea liberando neutrófilos e células jovens; a nível de hipotálamo mediando a febre e estimulando a liberação de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) causando a linfopenia e anaesinofilia. No fígado estes mediadores estimulariam a produção de proteínas positivas da fase aguda (proteína C reativa, mucoproteínas, fração C<sub>3</sub> do complemento e fibrinogênio) e inibiriam a produção das proteínas negativas da fase aguda entre elas a albumina.

De modo geral, o efeito do edema correlaciona-se com a liberação de mediadores, tais como aminas biológicas, histamina, serotonina e prostaglandina. A liberação destes compostos nos envenenamentos ofídicos, parece estar relacionada ao aumento da permeabilidade vascular, hipotensão e choque (Vital Brazil, 1982).

O aumento transitório da creatinina sérica no grupo experimental de 15 dias foi um dado isolado, não apresentando nenhuma associação à presença de lesões observadas na insuficiência renal aguda (IRA). Houve restabelecimento dos valores básicos de creatinina nos grupos subseqüentes.

As lesões renais observadas no envenenamento crotálico têm sido atribuídas às ações miotóxica (Azevedo-Marques et al., 1985, 1986 e 1987) e nefrotóxica direta (Steinbeck, 1960; Hadler & Vital Brazil, 1966; Sanchez et al, 1992) do veneno crotálico, à hipotensão arterial e ao choque.

A associação entre rabdomiólise e insuficiência renal aguda está bem estabelecida, estimando-se sua presença em cinco a sete por cento dos casos de IRA (Falk et al., 1973; Magalhães et al., 1986).

A insuficiência renal aguda (IRA) mioglobínúrica apresenta características próprias. O músculo esquelético, rico em creatinina, ácido úrico, potássio e fosfato, quando destruído ou lesado, libera essas substâncias para a circulação, em quantidades tais que podem caracterizar a IRA como de natureza hipercatabólica (Flamenbaum, 1983).

A presença de hipocalcemia, hiperuricemia e hiperfosfatemia significativas na fase oligúrica da IRA, são alterações peculiares a insuficiência renal aguda associada a rabdomiólise (Gabow et al., 1982; Knochel, 1982). Outros fatores, tais como desidratação, hipotensão arterial, acidose metabólica e choque, quando associados à rabdomiólise contribuem para a instalação da lesão renal (Lopez et al., 1972; Seedat et al., 1974; Shastry et al, 1977; Who, 1981; Cupo et al., 1991). Uma vez estabelecida a insuficiência renal, deve-se ressaltar que a IRA mioglobínúrica pode necessitar de métodos dialíticos mais precoces, dado sua natureza hipercatabólica.

Amorim & Mello (1952) relatam nas conclusões do seu trabalho, que provavelmente vários fatores estejam combinados na patogênese da lesão renal do envenenamento crotálico, como produtos de degradação da mioglobina e hemoglobina, produtos da lise de tecidos, alterações físico-química do sangue e dos fluidos do corpo, choque e distúrbios do afluxo sanguíneo renal resultando em isquemia do rim e anúria.

Neste modelo utilizado, os achados não foram compatíveis com insuficiência renal aguda (IRA). As alterações histológicas e bioquímicas provocadas pelo veneno da serpente *Crotalus durissus cascavella* caracterizou o quadro de choque cardiovascular como o evento mais desfavorável neste tipo de intoxicação.

Segundo Bywaters & Stead (1944), em modelos experimentais a lesão renal só ocorre na presença de desidratação. Amorim (1969) reporta que vários autores tem chamado a atenção sobre a dificuldade em conseguir reproduzir experimentalmente a insuficiência renal.

Neste trabalho, coletou-se urina dos ratos pertencentes aos grupos controles e experimentais para a realização de testes bioquímicos, através de gaiolas metabólicas artesanais, por nós confeccionadas. Os testes realizados com tiras reagentes para avaliação da presença de pigmentos na urina não apresentaram resultados representativos, detectou-se somente traços de proteínas em grupos controles e experimentais. Os valores do pH variaram entre 8,0 e 8,5 e a densidade, de 1005 a 1010, essa variação foi constante em grupos controles e experimentais. A urina apresentou aspecto normal, quanto à coloração e odor. As dosagens de eletrólitos na urina apresentaram grandes variações nos grupos controles e experimentais, inviabilizando a análise dos resultados (dados não apresentados).

Ainda segundo Amorim (1952) considera a hipótese de que a acidez da urina é de fundamental importância na gênese da insuficiência renal. A urina dos ratos por nós estudados apresentou-se alcalina, com níveis de pH de 8,0 a 8,5.

Feitosa et al. (1995) fizeram levantamento clínico-epidemiológico dos acidentes ofídicos humanos na região dos Inhamuns no Ceará (Tauá, Parambu) ocorridos nos últimos anos e constataram um caso de óbito por insuficiência renal aguda em envenenamento crotálico atendido no Hospital Municipal de Picos no Piauí. Os autores também verificaram que as complicações respiratórias parecem ser mais frequentes nos acidentes por *C. d. cascavella*, comparadas aos acidentes por *C. d. terrificus*. Neste levantamento,

dentre três casos de envenenamentos crotálicos, dois apresentaram intensa taquipnéia.

No presente estudo, quase todos ratos apresentaram intensa taquipnéia, geralmente nas primeiras seis horas após a inoculação do veneno. Seguido deste quadro, os animais que não evoluíam para êxito letal apresentavam pronta recuperação.

O comprometimento da musculatura respiratória é causado pela ação neurotóxica do veneno atribuída principalmente à crotoxina, que ocasiona paralisias flácidas semelhantes às produzidas pelo curare, sendo o diafragma um dos últimos músculos a ser paralisado (Vital Brazil, 1972; Amaral et al., 1991). A constatação de elevada frequência e intensidade de taquipnéia, sugere que o veneno de *C. d. cascavella* parece possuir ação neurotóxica mais intensa, em relação a outras subespécies crotálicas, assemelhando-se, portanto, a ação neurotóxica do veneno elapídico.

### **Estudo epidemiológico**

Observou-se um incremento evidente de casos no ano de 1995, e um menor número nos anos de 1993 e 1994. Esta variação, está associada, possivelmente, ao aumento da pluviosidade observado no ano de 1995, visto que existe relação entre o período chuvoso e o aumento dos animais predadores (ratos, preás, mocós, etc) e conseqüentemente, também das serpentes. Pode também ter havido melhor registro e maior notificação no ano de 1995. Esses dados poderiam ser mais elevados se não fosse o problema da subnotificação

Parece que uma das causas da subnotificação no nosso Estado é o funcionamento precário das unidades de saúde, com quadro de pessoal mau remunerado e pouco habilitado para o exercício das funções. Vale salientar, que existem atendentes de enfermagem práticas nas unidades de saúde do Interior do Estado, sem qualquer embasamento teórico (curso ou treinamento) sobre o assunto.

A notificação do acidente ao Ministério da Saúde é importante, visando à avaliação correta da frequência dos acidentes por serpentes peçonhentas nos diferentes Estados do país e à reposição do soro utilizado.

Cabe aos governos a responsabilidade pela saúde de seus povos e que, tal responsabilidade só poderá ser exercida por meio de medidas sanitárias e sociais adequadas e equitativamente distribuídas. A Constituição e a legislação referente ao setor podem ser consideradas das mais progressistas. Porém o interesse de alguns setores que têm grande influência social e pesam na elaboração das políticas de saúde, nem sempre estão em harmonia com os reais interesses da população (NESCO, 1994).

O Sistema Único de Saúde (SUS) quando foi concebido, teve como base a municipalização. Parece que uma imensa máquina burocrática impede que, de fato, as ações sejam descentralizadas. Não se cumprem as leis e paralisam os projetos. Descentralizar significa também garantir acesso aos gestores do sistema, a recursos financeiros, bem como a informações, conhecimentos e novas tecnologias disponíveis (NESCO, 1994). O sistema de descentralização foi implantado no Estado do Ceará. No entanto, por conta de políticas autoritárias, escassez de recursos e carência de uma organização satisfatória da sociedade civil, as ações de saúde deixam de ser viabilizadas a contento.

Os dados notificados pela Comissão Estadual de Controle de Zoonoses (C.E.C.Z.) foram mais elevados que os do Departamento de Epidemiologia (DEEPI), ambos da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará. Esta diferença, provavelmente, ocorreu pelo atraso na notificação por parte dos DERES à C.E.C.Z.. Nesta situação, enquanto a Comissão notifica o acidente no mês do recebimento da ficha, o DEEPI procura notificar no mês em que, de fato, ocorreu o acidente ou muitas vezes não toma conhecimento destes casos retardatários.

Comparando-se aos dados do passado, observa-se que o número de acidentes, por serpentes peçonhentas e não peçonhentas, no presente estudo (1.241 casos) foi semelhante aos notificados pela C.E.C.Z. da Secretaria de Saúde do Estado no período de 1987 a 1990, quando foram registrados 1.256 casos (Ceará, Secretaria de Saúde do Estado, 1991).

Observa-se alta proporção de acidentes por serpentes não peçonhentas no período estudado (36,34%) em nosso Estado, quando comparados aos dados nacionais (1,88%) (M. da Saúde, 1991).

Apesar do maior número de casos notificados pela C.E.C.Z., escolheu-se os dados do DEEPI para a presente análise epidemiológica, tendo em vista que neste Departamento há o registro de maior número de atributos.

Bem como, no DEEPI o registro de dados é informatizado, enquanto na C.E.C.Z. o sistema de informatização ainda encontra-se em fase de implantação.

Quanto à sazonalidade, constatou-se maior notificação de casos no período de janeiro a setembro, contudo o incremento foi mais evidente entre abril e setembro. Segundo dados do Ministério da Saúde (1991) o Nordeste, que tem seu período de atividade agrícola diferente das outras Regiões, apresenta um quadro condizente com essa diferença, observa-se o maior incremento de casos entre março e setembro. Os nossos dados apresentaram-se semelhantes aos do Ministério, a pouca diferença observada deve-se, provavelmente, ao aparecimento mais tardio das chuvas em alguns dos anos estudados.

Vale salientar, que os meses de maior ocorrência coincidem com os períodos de maior pluviosidade e de maior atividade no setor agropecuário, ou seja, há uma relação direta do aumento de acidentes com a época destinada ao plantio, tratos culturais e colheita da safra agrícola, quando há aumento da vegetação no campo e maior movimento dos trabalhadores rurais e também das serpentes. Bem como, sugere-se que o clima do campo sendo mais ameno no período chuvoso, sobretudo nos meses de maio, junho e julho, favoreça o desenvolvimento das serpentes e o incremento de casos.

Essas observações parecem reforçar a conotação do acidente ofídico como acidente de trabalho, uma vez que o seu incremento coincide com o deslocamento do trabalhador rural para as suas atividades no campo. Os membros inferiores e superiores foram as regiões anatômicas mais atingidas, com a conveniente adoção de indumentária apropriada (botas, perneiras, luvas e outros) estes acidentes poderiam ser evitados. Esta proteção deve ser oferecida, patrocinada ou facilitada pelos empregadores (proprietários rurais) como determina a legislação trabalhista - Portaria nº 3.067/88 - GB/Ministério do Trabalho, de 12.04.88, publicada no D.O.U. de 13.04.88, que aprova as Normas Regulamentares Rurais. No Ceará, há o desenvolvimento sobretudo da agricultura de subsistência, os recursos são escassos para o cumprimento destas normas e há falta de incentivos dos governantes para o setor agrícola. Os proprietários rurais, com melhor poder aquisitivo, temem investir, visto que correm riscos de perdas, devido a irregularidade pluviométrica da Região e escassez de chuvas que acarreta ataque da lavoura por pragas e doenças.

Digno de destaque, como falha a ser corrigida, é a alta proporção de acidentes onde não é referido o gênero da serpente envolvida. Merece aqui ressaltar que a ficha padronizada pelo Ministério da Saúde para uso em todo o



Bem como, no DEEPI o registro de dados é informatizado, enquanto na C.E.C.Z. o sistema de informatização ainda encontra-se em fase de implantação.

Quanto à sazonalidade, constatou-se maior notificação de casos no período de janeiro a setembro, contudo o incremento foi mais evidente entre abril e setembro. Segundo dados do Ministério da Saúde (1991) o Nordeste, que tem seu período de atividade agrícola diferente das outras Regiões, apresenta um quadro condizente com essa diferença, observa-se o maior incremento de casos entre março e setembro. Os nossos dados apresentaram-se semelhantes aos do Ministério, a pouca diferença observada deve-se, provavelmente, ao aparecimento mais tardio das chuvas em alguns dos anos estudados.

Vale salientar, que os meses de maior ocorrência coincidem com os períodos de maior pluviosidade e de maior atividade no setor agropecuário, ou seja, há uma relação direta do aumento de acidentes com a época destinada ao plantio, tratos culturais e colheita da safra agrícola, quando há aumento da vegetação no campo e maior movimento dos trabalhadores rurais e também das serpentes. Bem como, sugere-se que o clima do campo sendo mais ameno no período chuvoso, sobretudo nos meses de maio, junho e julho, favoreça o desenvolvimento das serpentes e o incremento de casos.

Essas observações parecem reforçar a conotação do acidente ofídico como acidente de trabalho, uma vez que o seu incremento coincide com o deslocamento do trabalhador rural para as suas atividades no campo. Os membros inferiores e superiores foram as regiões anatômicas mais atingidas, com a conveniente adoção de indumentária apropriada (botas, perneiras, luvas e outros) estes acidentes poderiam ser evitados. Esta proteção deve ser oferecida, patrocinada ou facilitada pelos empregadores (proprietários rurais) como determina a legislação trabalhista - Portaria nº 3.067/88 - GB/Ministério do Trabalho, de 12.04.88, publicada no D.O.U. de 13.04.88, que aprova as Normas Regulamentares Rurais. No Ceará, há o desenvolvimento sobretudo da agricultura de subsistência, os recursos são escassos para o cumprimento destas normas e há falta de incentivos dos governantes para o setor agrícola. Os proprietários rurais, com melhor poder aquisitivo, temem investir, visto que correm riscos de perdas, devido a irregularidade pluviométrica da Região e escassez de chuvas que acarreta ataque da lavoura por pragas e doenças.

Digno de destaque, como falha a ser corrigida, é a alta proporção de acidentes onde não é referido o gênero da serpente envolvida. Merece aqui ressaltar que a ficha padronizada pelo Ministério da Saúde para uso em todo o

território nacional, distribuídas através das Secretarias de Saúde, investiga somente o animal peçonhento causador do acidente (ver ANEXOS). Geralmente, este item é preenchido fazendo referência apenas ao tipo de animal peçonhento - serpente, aranha ou escorpião. Sugere-se que seja incluído a esta ficha um subitem a ser preenchido com o gênero ou espécie envolvidos no acidente, a fim de possibilitar uma avaliação correta de cada gênero ou espécie, que interfere em vários aspectos, especialmente, na determinação da demanda dos diversos tipos de soros antiofídicos e sua distribuição espacial correta e efetiva pelo Programa Nacional de Ofidismo do Ministério da Saúde. Além disso, existem os casos em que não é possível a identificação da serpente envolvida no acidente, que também prejudica a utilização do soro adequado.

Na avaliação da faixa etária do acidentado, observou-se uma taxa importante de acidentes no grupo etário de 10 a 19 anos, representando o risco a que este grupo está submetido devido a iniciação precoce do trabalho no campo e/ou o acompanhamento e apoio aos pais nas tarefas agrícolas. A maior frequência de acidentes com pessoas entre 10 e 49 anos é concordante com a literatura (Ribeiro & Jorge, 1990), nesta faixa há uma maior concentração da força de trabalho no campo. A maior atividade do homem nesta faixa etária, torna-o mais exposto ao risco de contato com as serpentes.

Ressalta-se também a participação da mulher no trabalho agrícola e os riscos que essa atividade lhe oferece. Observou-se um total de 186 acidentes ocorridos com o sexo feminino.

O percentual de óbitos situou-se abaixo de 1% (0,73%), segundo dados do Departamento de Epidemiologia. O número de casos cuja evolução clínica é ignorada foi bastante elevado, isto ocorre sobretudo porque não há um seguimento clínico do doente após a soroterapia.

O gênero *Crotalus* foi responsável pela ocorrência da maioria dos óbitos. Os acidentes crotálicos apesar de sua baixa frequência, apresentam alta letalidade. Não foi constatado óbito entre os poucos acidentes por serpentes dos gêneros *Micrurus* e *Lachesis*.

O soro anticrotálico foi o mais utilizado apesar da baixa frequência de acidentes crotálicos, é possível que isto tenha ocorrido pelo uso deste soro nos casos em que a serpente envolvida no acidente não foi identificada e/ou pelo seu uso em acidentes por outros gêneros na falta do antiveneno específico na unidade de saúde.

A ineficácia do antiveneno nos acidentes ofídicos, pode ser explicada pelo prolongado tempo decorrido entre a picada e a administração do soro e/ou por dose inadequada do mesmo (Cupo et al., 1991), acrescentando-se ainda a estes fatores a utilização do soro não específico.

Os acidentes ofídicos ocorrem em quase todo o território cearense. Ressalta-se que a região do Cariri apresentou alta frequência principalmente na cidade do Crato, localizada no Sul do Estado. Isto pode ser justificado, possivelmente, pela presença de formações montanhosas na região e condições climáticas favoráveis ao desenvolvimento das serpentes. Pode ser também que ocorra melhor registro e notificação dos acidentes naquela região.

No presente estudo, observou-se maior letalidade na análise dos dados da Comissão Estadual de Controle de Zoonoses (0,89%) e menor, segundo dados do Departamento de Epidemiologia (0,73%). Já que houve maior notificação de acidentes ofídicos pela C.E.C.Z., era de se esperar que o número de óbitos também fosse maior.

De acordo com os dados analisados, a letalidade atual é menor do que a registrada no passado. Segundo dados da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará (1991), a letalidade foi de 1,4% no período de 1987 a 1990. A redução da letalidade constatada neste estudo, pode ter ocorrido pela maior precocidade na assistência que deve-se, provavelmente, a maior difusão da importância da soroterapia e/ou pela presença mais constante do soro nas unidades de saúde.

Ainda existem várias crenças e superstições sobre serpentes e acidentes ofídicos no meio rural cearense. Feitosa et al. (1995) entrevistaram várias pessoas que haviam sido picadas por serpentes na região dos Inhamuns no Ceará, principalmente nos Municípios de Tauá e Parambu. Constataram que alguns acidentados não procuram assistência médica porque são conduzidos por crenças ou orientações populares.

Dentre estas crenças, constatou-se algumas dignas de destaque (Feitosa et al., 1995). Alguns acidentados informaram que a orientação popular é que a vítima deve ficar isolada e sem ingerir líquidos por um período de 24 horas após a picada, para evitar qualquer contato com pessoas que não sejam “curadas”, pois se isto ocorrer poderá haver morte repentina. Acreditam que a pessoa “curada” tem todo poder de domínio sobre a serpente e capacidade de curar pessoas picadas. Ainda segundo a crença popular, se houver ingestão de líquido, no mesmo período (24h após a picada), o indivíduo não sobrevive. A associação do aparecimento de sintomatologia com a fase da lua também é

comum no Interior cearense. Segundo informações de alguns entrevistados, na fase de Lua Nova, há o aparecimento de dores generalizadas no corpo. O uso de mezinhas, para tratamento de acidentes por serpentes, constitui hábito rotineiro. Ainda segundo os autores, a erva mais utilizada entre os entrevistados foi o pinhão roxo, na forma de infusão. Houve também referência a ingestão de aguardente de cana com alho.

Algumas orientações populares contradizem a literatura, uma vez que de acordo com trabalhos científicos a não ingestão de líquido (desidratação) favorece a instalação da insuficiência renal aguda, e o retardamento no atendimento, contribui para a ineficácia do antiveneno na neutralização da ação do veneno (Magalhães et al., 1986; Cupo et al., 1991).

## 5. CONCLUSÕES

Pelos resultados encontrados pode-se concluir:

- Os achados histológicos renais e pulmonares foram compatíveis com choque, apresentando evidências relacionadas à vasoplegia e à hipovolemia.
- A hipoproteinemia e hiponatremia observadas após o choque sugerem seqüestro de proteínas e sódio para os espaços intersticiais, sendo-lhe imputáveis à hipovolemia e ao choque, mesmo na ausência de hemorragia.
- Neste modelo, não foram encontradas alterações histológicas renais observadas na IRA, sendo os achados compatíveis com o colapso vascular (insuficiência renal, pré-renal).
- Os acidentes ofídicos podem ser considerados acidentes de trabalho e acometem principalmente os trabalhadores rurais do sexo masculino, em idade produtiva e em seus locais de trabalho.
- No Ceará, o incremento de casos notificados nos meses de abril a setembro coincide com o aumento das atividades agropecuárias.
- Os acidentes ofídicos constituem causa de óbito no Estado do Ceará, sendo as serpentes crotálicas as principais responsáveis pelos óbitos.

## 6. EPÍCRISE/PERSPECTIVAS

No presente estudo, sugeriu-se que as alterações hemodinâmicas observadas no envenenamento por *Crotalus durissus cascavella*, sobretudo dilatação e congestão vascular, podem ter sido causadas provavelmente pelo efeito neurotóxico do veneno, levando a paralisia da musculatura da parede vascular (vasoplegia), resultando em estase sanguínea.

Segundo Amorim & Mello (1952) todo o agente que diminui a circulação sanguínea nos capilares glomerulares e peri-tubulares, reduzindo a pressão nestes capilares, leva a uma diminuição da filtração e do suprimento de oxigênio (hipóxia). Ainda segundo os mesmos autores, as alterações de permeabilidade dos capilares glomerulares que surge no envenenamento crotálico seriam devidas à falta de oxigênio subsequente a vasoconstricção arteriolar.

Segundo Bogossian (1991) a instalação da insuficiência circulatória aguda que ocorre no choque, faz-se precisamente através de um ciclo de alterações hemodinâmicas. Inicialmente ocorre insuficiência microcirculatória constrictiva com intensa hipóxia tecidual isquêmica. Com a constância do agente causal e persistência desta hipóxia isquêmica, desenvolve-se a outra desordem funcional da circulação capilar, bem mais grave, com vasoplegia e estase, constituindo-se uma insuficiência microcirculatória vasoplégica, que também é hipóxica. Esta insuficiência capilar é por sua vez, responsável pelo decréscimo do retorno sanguíneo dos tecidos e, portanto, nova diminuição do volume sanguíneo circulante, restabelecendo o ciclo que, se não for interrompido, evolui para êxito letal.

Para a elucidação desses efeitos, mais estudos se fazem necessários. A associação entre vasoplegia, hipóxia e alterações hemodinâmicas no choque pelo veneno de *C. d. cascavella*, deve ser melhor investigada através da utilização de um modelo animal.

## **7. ANEXOS**

TABELA 30 - Valores das dosagens de proteínas totais séricas, em g/dl, de ratos pertencentes aos grupos experimentais inoculados com veneno de *C. d. cascavella* (n=5 ou 6) e grupos controles (n=4), sacrificados em diferentes períodos de tempo (h=horas; d=dias). À direita, estão representados os valores da média e erro padrão da média (E.P.M.).

DOSAGENS DE PROTEÍNAS TOTAIS								
GRUPOS	Rato 1	Rato 2	Rato 3	Rato 4	Rato 5	Rato 6	MÉDIA	E.P.M.
E (6h)	6,5	6,6	5,9	5,9	6,4	-	6,26	0,15
E (12h)	5,3	5,2	5,3	5,2	6,8	6,0	5,63	0,26*
E (24h)	6,2	6,5	5,8	6,2	7,2	5,6	6,25	0,23
E (2d)	6,8	5,9	6,2	6,4	6,3	-	6,32	0,15
E (4d)	6,0	6,7	6,1	7,0	6,7	-	6,50	0,19
E (7d)	6,8	6,8	7,7	6,8	7,3	-	7,08	0,18
E (15d)	6,6	7,8	5,9	7,2	6,4	-	6,78	0,33
E (21d)	6,5	7,3	6,5	6,9	6,8	-	6,80	0,15
E (28d)	6,0	7,2	6,2	7,1	7,4	6,5	6,73	0,24
GRUPOS	Rato 1	Rato 2	Rato 3	Rato 4	MÉDIA	E.P.M.		
C (6h)	7,0	6,7	6,3	6,5	6,62	0,15		
C (12h)	6,5	6,1	6,3	7,1	6,50	0,22		
C (24h)	7,1	6,4	6,9	7,0	6,85	0,16		
C (2d)	7,3	6,8	9,8	6,5	6,85	0,17		
C (4d)	7,8	6,6	6,9	7,2	7,13	0,26		
C (7d)	6,1	6,6	7,2	6,6	6,62	0,22		
C (15d)	6,9	6,7	6,3	6,1	6,50	0,18		
C (21d)	7,0	6,2	6,6	5,9	6,42	0,24		
C (28d)	7,2	6,7	6,2	6,7	6,70	0,20		

E = Grupo Experimental; C = Grupo Controle

\*  $p < 0,05$



TABELA 31 - Valores das dosagens de globulina sérica em, g/dl, de ratos pertencentes aos grupos experimentais inoculados com veneno de *C. d. cascavella* (n=5 ou 6) e grupos controles (n=4), sacrificados em diferentes períodos de tempo (h=horas; d=dias). À direita, estão representados os valores da média e erro padrão da média (E.P.M.).

DOSAGENS DE GLOBULINA								
GRUPOS	Rato 1	Rato 2	Rato 3	Rato 4	Rato 5	Rato 6	MÉDIA	E.P.M.
E (6h)	3,1	3,1	3,0	2,8	3,1	-	3,02	0,06
E (12h)	2,6	2,6	2,5	2,4	3,6	2,9	2,77	0,18*
E (24h)	3,0	3,5	2,9	2,0	4,2	2,9	3,08	0,30
E (2d)	3,9	3,0	3,2	3,6	3,4	-	3,42	0,16
E (4d)	3,1	3,6	2,9	3,5	3,7	-	3,36	0,15
E (7d)	3,7	3,5	4,3	3,4	4,0	-	3,78	0,17
E (15d)	3,4	4,2	2,7	3,9	3,2	-	3,68	0,18
E (21d)	2,6	3,0	2,4	3,6	2,8	-	2,88	0,55
E (28d)	2,0	3,0	2,8	3,2	3,8	2,6	3,07	0,17
GRUPOS	Rato 1	Rato 2	Rato 3	Rato 4	MÉDIA	E.P.M.		
C (6h)	4,0	3,4	3,1	3,3	3,45	0,06		
C (12h)	3,3	3,2	3,3	4,2	3,50	0,23		
C (24h)	3,6	3,1	3,3	4,0	3,50	0,20		
C (2d)	3,8	3,6	3,4	3,3	3,52	0,11		
C (4d)	4,2	3,3	3,5	3,7	3,68	0,19		
C (7d)	3,0	3,3	3,9	3,4	3,40	0,19		
C (15d)	3,4	3,4	3,2	2,9	3,22	0,12		
C (21d)	2,9	2,5	2,6	2,2	2,55	0,14		
C (28d)	3,2	3,0	2,7	2,7	2,90	0,12		

E = Grupo Experimental; C = Grupo Controle

\*  $p < 0,05$

TABELA 32 - Valores das dosagens de albumina sérica em, g/dl, de ratos pertencentes aos grupos experimentais inoculados com veneno de *C. d. cascavella* (n=5 ou 6) e grupos controles (n=4), sacrificados em diferentes períodos de tempo (h=horas; d=dias). À direita, estão representados os valores da média e erro padrão da média (E.P.M.).

DOSAGENS DE ALBUMINA								
GRUPOS	Rato 1	Rato 2	Rato 3	Rato 4	Rato 5	Rato 6	MÉDIA	E.P.M.
E (6h)	3,4	3,5	2,9	3,1	3,3	-	3,24	0,11
E (12h)	2,7	2,6	2,8	2,8	3,2	3,1	2,87	0,10
E (24h)	3,2	3,0	2,9	4,2	3,0	2,7	3,17	0,22
E (2d)	2,9	2,9	3,0	2,8	2,9	-	2,90	0,03*
E (4d)	2,9	3,1	3,2	3,5	3,0	-	3,14	0,10*
E (7d)	3,1	3,3	3,4	3,4	3,3	-	3,30	0,05
E (15d)	3,2	3,6	3,2	3,3	3,2	-	3,30	0,08
E (21d)	3,9	4,3	4,1	3,3	4,0	-	3,92	0,17
E (28d)	3,0	4,2	3,4	3,9	3,6	3,9	3,67	0,17
GRUPOS	Rato 1	Rato 2	Rato 3	Rato 4	MÉDIA	E.P.M.		
C (6h)	3,4	3,3	3,2	3,2	3,27	0,05		
C (12h)	3,2	2,9	3,0	2,9	3,00	0,07		
C (24h)	3,5	3,3	3,6	3,1	3,38	0,11		
C (2d)	3,5	3,2	3,4	3,2	3,33	0,08		
C (4d)	3,6	3,3	3,4	3,5	3,45	0,07		
C (7d)	3,1	3,0	3,3	3,2	3,15	0,06		
C (15d)	3,5	3,3	3,1	3,2	3,27	0,09		
C (21d)	4,1	3,7	4,0	3,7	3,88	0,10		
C (28d)	4,0	3,7	3,5	4,0	3,80	0,12		

E = Grupo Experimental; C = Grupo Controle

\*  $p < 0,05$

TABELA 33 - Valores das dosagens de sódio sérico, em mEq/l, de ratos pertencentes aos grupos experimentais inoculados com veneno de *C. d. cascavella* (n=5 ou 6) e grupos controles (n=4), sacrificados em diferentes períodos de tempo (h=horas; d=dias). À direita, estão representados os valores da média e erro padrão da média (E.P.M.).

DOSAGENS DE SÓDIO								
GRUPOS	Rato 1	Rato 2	Rato 3	Rato 4	Rato 5	Rato 6	MÉDIA	E.P.M.
E (6h)	142	148	138	143	144	-	143,0	1,61
E (12h)	137	137	140	140	135	137	137,67	0,80
E (24h)	150	147	163	135	140	138	144,5	4,90
E (2d)	135	132	130	132	130	-	131,8	0,92*
E (4d)	140	139	140	142	140	-	140,2	0,49
E (7d)	139	140	142	136	141	-	139,6	1,03
E (15d)	127	130	132	122	127	-	127,6	1,69
E (21d)	140	142	130	132	125	-	133,8	3,17
E (28d)	140	150	144	142	137	135	141,33	2,19
GRUPOS	Rato 1	Rato 2	Rato 3	Rato 4	MÉDIA	E.P.M.		
C (6h)	142	144	142	143	142,75	0,48		
C (12h)	142	135	140	140	139,25	1,49		
C (24h)	157	137	155	163	153,0	5,60		
C (2d)	145	146	142	136	142,25	2,25		
C (4d)	140	140	140	143	140,75	0,75		
C (7d)	139	140	148	122	137,25	5,47		
C (15d)	135	135	147	78	121,25	14,42		
C (21d)	147	135	132	172	146,5	9,10		
C (28d)	164	157	132	130	145,76	8,64		

E = Grupo Experimental; C = Grupo Controle

\*  $p < 0,05$

TABELA 34 - Valores das dosagens de potássio sérico, em mEq/l, de ratos pertencentes aos grupos experimentais inoculados com veneno de *C. d. cascavella* (n=5 ou 6) e grupos controles (n=4), sacrificados em diferentes períodos de tempo (h=horas; d=dias). À direita, estão representados os valores da média e erro padrão da média (E.P.M.).

DOSAGENS DE POTÁSSIO								
GRUPOS	Rato 1	Rato 2	Rato 3	Rato 4	Rato 5	Rato 6	MÉDIA	E.P.M.
E (6h)	6,3	5,5	8,0	5,8	5,5	-	6,22	0,47
E (12h)	4,7	5,3	4,3	4,4	4,9	6,4	5,00	0,32
E (24h)	5,2	4,9	4,7	4,5	4,3	4,0	4,60	0,18
E (2d)	6,6	6,3	5,2	7,4	6,2	-	6,34	0,35
E (4d)	8,1	7,3	5,9	4,8	9,0	-	7,62	0,51
E (7d)	5,3	5,8	9,0	6,1	6,5	-	6,54	0,65
E (15d)	5,9	6,4	5,5	6,1	4,8	-	5,74	0,28
E (21d)	6,3	6,6	5,7	5,8	6,3	-	6,14	0,17
E (28d)	6,8	7,6	6,4	6,6	6,1	5,5	6,50	0,29
GRUPOS	Rato 1	Rato 2	Rato 3	Rato 4	Média	E.P.M.		
C (6h)	5,9	7,4	6,2	6,6	6,53	0,32		
C (12h)	5,0	5,1	5,8	5,7	5,40	0,20		
C (24h)	4,6	3,6	4,5	4,4	4,28	0,23		
C (2d)	6,8	5,5	5,3	6,5	6,03	0,37		
C (4d)	7,9	7,4	7,0	7,9	7,55	0,22		
C (7d)	6,7	5,7	5,6	4,5	5,62	0,45		
C (15d)	3,2	6,0	6,2	5,9	5,32	0,71		
C (21d)	6,9	6,2	6,1	6,2	6,14	0,17		
C (28d)	7,6	6,1	4,0	6,6	6,18	0,67		

E = Grupo Experimental; C = Grupo Controle

TABELA 35 - Valores das dosagens de creatinina sérica, em mg/dl, de ratos pertencentes aos grupos experimentais inoculados com veneno de *C. d. cascavella* (n=5 ou 6) e grupos controles (n=4), sacrificados em diferentes períodos de tempo (h=horas; d=dias). À direita, estão representados os valores da média e erro padrão da média (E.P.M.).

DOSAGENS DE CREATININA								
GRUPOS	Rato 1	Rato 2	Rato 3	Rato 4	Rato 5	Rato 6	MÉDIA	E.P.M.
E (6h)	0,67	0,56	0,45	0,50	0,46	-	0,53	0,04
E (12h)	0,51	0,58	0,59	0,59	0,53	0,69	0,58	0,03
E (24h)	0,71	0,68	0,57	0,66	0,63	0,74	0,67	0,06
E (2d)	0,49	0,48	0,57	0,49	0,55	-	0,52	0,02
E (4d)	0,60	0,60	0,50	0,80	0,60	-	0,62	0,05
E (7d)	0,49	0,62	0,49	0,64	0,68	-	0,58	0,04
E (15d)	0,63	0,72	0,82	0,83	0,84	-	0,77	0,04*
E (21d)	0,51	0,90	0,63	0,67	0,82	-	0,68	0,07
E (28d)	0,65	0,72	0,52	0,60	0,73	0,61	0,64	0,03
GRUPOS	Rato 1	Rato 2	Rato 3	Rato 4	Média	E.P.M.		
C (6h)	0,49	0,68	0,49	0,53	0,55	0,05		
C (12h)	0,49	0,44	0,43	0,60	0,49	0,04		
C (24h)	0,41	0,50	0,58	0,68	0,54	0,06		
C (2d)	0,67	0,83	0,60	0,48	0,64	0,07		
C (4d)	0,70	0,70	0,70	0,70	0,70	0,00		
C (7d)	0,55	0,51	0,51	0,46	0,51	0,02		
C (15d)	0,59	0,61	0,59	0,51	0,57	0,02		
C (21d)	0,61	0,52	0,54	0,50	0,54	0,02		
C (28d)	0,74	0,61	0,50	0,53	0,61	0,05		

E = Grupo Experimental; C = Grupo Controle

\*  $p < 0,05$



**SUS – CEARÁ**  
**SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO**  
**COMISSÃO ESTADUAL DE CONTROLE DE ZOOSE**  
**FICHA DE REGISTRO DE APLICAÇÃO DE SOROS ANTIPEÇONHENTOS**

Unidade Federada \_\_\_\_\_  
 Regional de Saúde \_\_\_\_\_  
 Centro de Saúde / Hospital \_\_\_\_\_ Município \_\_\_\_\_  
 Nome do Paciente \_\_\_\_\_  
 Idade \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_ Ocupação \_\_\_\_\_  
 Endereço \_\_\_\_\_  
 Instituição onde foi efetuado o tratamento \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_ Nº Prontuário \_\_\_\_\_

Animal Peçonhento

Serpente - data do acidente \_\_\_\_\_  
 Escorpião - data do acidente \_\_\_\_\_  
 Aranha - data do acidente \_\_\_\_\_

Tipo de soro utilizado \_\_\_\_\_ nº de ampolas \_\_\_\_\_

Observações \_\_\_\_\_

Responsável pelo preenchimento : Nome \_\_\_\_\_

Cargo / Função \_\_\_\_\_ Assinatura \_\_\_\_\_

**DADOS CLÍNICOS – EPIDEMIOLÓGICOS DO ACIDENTE POR ANIMAL PEÇONHENTO**

Animal peçonhento causador do acidente \_\_\_\_\_

Identificado por informação  Pela captura do animal

Local onde ocorreu o acidente \_\_\_\_\_ Cidade \_\_\_\_\_

Circunstância de ocorrência do acidente \_\_\_\_\_

Sede da lesão \_\_\_\_\_

Tempo decorrido entre o acidente e a soroterapia – 0-1 hora  1-2 horas

2-3 horas  3-6 horas  mais de 6 horas

Característica do local da picada – edema  bolhas  necrose

abcesso  dor  nenhuma reação

Outros – especificar \_\_\_\_\_

Alteração da coagulação – gengivorragia  hemorragia cutânea  nenhuma alteração

Outros – especificar \_\_\_\_\_

Tempo de coagulação

Alterações neurológicas – ptose palpebral  diplopia  mialgia

Insuficiência respiratória

Alterações hemolíticas – hemoglobinúria  Oligúria anúria  Insuficiência renal

nenhuma alteração

Outros – especificar \_\_\_\_\_

Evolução – cura  óbito  Ignorado

sequela – especificar

Observações : \_\_\_\_\_

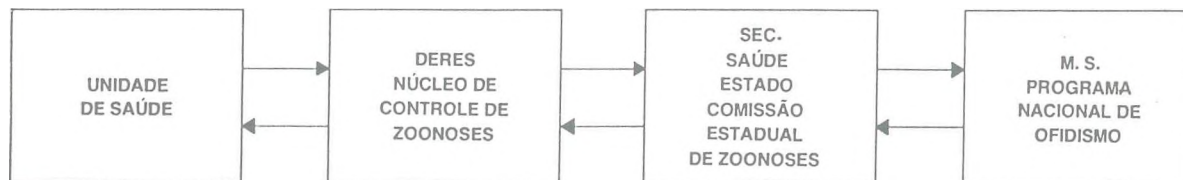
**DIAGNÓSTICO POR ACIDENTE DE SERPENTES PEÇONHENTAS**

<b>GÊNERO DA SERPENTE</b>	<b>AÇÕES DO VENENO</b>	<b>SINTOMAS E SINAIS PRECOSES (até 6 horas após o acidente)</b>	<b>SINTOMAS E SINAIS TARDIOS (6/12 horas após o acidente)</b>	
Bolhorops	Proteolítica Coagulante Hemorrágica	Alterações locais e/visíveis	Dor edema, calor e rubor no local da picada, imediatos. Aumento do tempo de coagulação (TC) Hemorragias. Choque nos casos graves.	
Lachesis	Proteolítica Coagulante Hemorrágica Neurotóxica		Poucos casos estudados: manifestações clínicas semelhantes ao acidente por Bolhorops, acrescidas de sinais de excitação vagal (bradicardia, hipotensão arterial e diarreia).	
Crotalus	"Neurotóxica"	Alterações locais discretas ou ausentes	Ptose palpebral (fácies miastênica - "neurotóxica"), diplopia, oftalmoplegia e visão turva por dificuldade de acomodação visual. Relatos de insuficiência respiratória aguda, em casos graves.	
	Miotóxica		Dor muscular generalizada. Urina avermelhada ou marrom. Edema discreto no local da picada.	Urina avermelhada ou marrom escura, mioglobínúria oligúria e anúria (insuficiência renal aguda).
			Urina avermelhada	
Coagulante	Aumento do tempo de coagulação. Raramente ocorrem hemorragias.			
Micrurus	Neurotóxica		Ptose palpebral (fácies miastênica - neurotóxica) diplopia, oftalmoplegia, sialorréia, dificuldade de deglutição e insuficiência respiratória aguda de instalação precoce.	

Nos acidentes causados por filhotes de Bothorops o edema e a dor no local da picada podem estar ausentes predominando a ação coagulante do veneno.

**OBSERVAÇÕES :**

- 1 - Esta ficha deve seguir imediatamente após conclusão do caso, segundo sistema de informações abaixo.
- 2 - O envio imediato da ficha, garantirá a imediata reposição do soro.
- 3 - Todo caso de acidentes com serpentes não peçonhentas, requer da mesma forma o preenchimento e envio da ficha.



**INFORMAÇÕES GERAIS LIGUE**

211-9115 – 223-2521 – 226-8297

**A SAÚDE É UM DIREITO DE TODOS E UM DEVER DO ESTADO**



**CEATOX**  
**CENTRO DE ASSISTÊNCIA TOXICOLÓGICA**  
**EPIDEMIOLOGIA DAS INTOXICAÇÕES**

BOLETIM Nº: _____ ANO: _____		NÃO PREENCHER DO C.P.D.		
<b>A</b>	<b>IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE</b> 1) NOME: _____ 2) IDADE: _____ 3) PROFISSÃO: _____ NASC.: ___/___/___ END.: _____ 4) SEXO: 1-M 2-F 3-Ign PONTO DE REF.: _____ 5) BAIRRO: _____ CEP: □□□□□-□□□ 6) CIDADE: _____	1) INICIAIS     2) IDADE     DATA NASCIMENTO   / /		
<b>B</b>	7) UNIDADE DE SAÚDE: _____ 8) DATA DO ATENDIMENTO: ___/___/___ 9) Nº REG. ATEND.: _____ DERES: ___ D. SANITÁRIO: _____ MUNICÍPIO: _____	3) PROFISSÃO     4) SEXO     5) BAIRRO     6) CIDADE     7) UNIDADE     8) DATA   / /		
<b>C</b>	10) ATENDIMENTO: 01. Telefone 02. Hospitalar 03. Ambulatorial	<b>D</b>	11) EXPOSIÇÃO: 01. Aguda 02. Crônica 03. Ignorada	9) Nº REG. ATEN.     10) ATENDIMENTO     11) EXPOSIÇÃO 
<b>E</b>	12) CIRCUNSTÂNCIAS: 01. Geral 06. Tent. Suicídio 11. Maus Tratos 02. Ocupacional 07. Auto Medicação 12. Efeitos Colaterais 03. Presc. Médica 08. Presc. Leiga 13. Ignorada 04. Erro de Admin. 09. Abuso 14. Outra circunstância 05. Ecológico 10. Homicídio ( )		7) UNIDADE     8) DATA   / /   9) Nº REG. ATEN.     10) ATENDIMENTO     11) EXPOSIÇÃO 	
<b>F</b>	13) ZONA: 01. Urbana 02. Rural 03. Ignorada	<b>G</b>	14) LOCAL DE EXPOSIÇÃO: 01. Residência 02. Local de Trabalho 03. Serviço de Saúde 04. Escola 05. Meio Ambiente 06. Outro Local ( ) 07. Ignorado	12) CIRCUNST.     13) ZONA     14) LOCAL. EXP.     15) VIA EXP. 
<b>H</b>	15) VIA DE EXPOSIÇÃO: 01. Oral 06. Respiratória 11. Outra via 02. Cutâneo (pele) 07. Mordedura ( ) 03. Mucosa 08. Picada Memb. Sup. 12. Ignorada 04. Ocular 09. Picada Memb. Inf. 05. Parenteral 10. Picada outra parte do Corpo		16) TEMP. ATEND.     17) MAN CLIN. 	
<b>I</b>	16) TEMPO ENTRE O ACIDENTE E O ATENDIMENTO 01. Menos de 6 horas 02. Entre 6 e 12 horas 03. Mais de 12 horas 04. Tempo indeterminado	<b>J</b>	17) MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS 1. Sim _____ Quais? 2. Não 3. Ignorado	16) TEMP. ATEND.     17) MAN CLIN. 
<b>L</b>	18) MEDICAÇÃO PRESCRITA (ANOTAR A QUANTIDADE) 01. Xarope de Ipeca 08. Soro antiescorpiônico 02. Carvão ativado 09. Soro anticrotático/Soro antibotrópico 03. Pralidoxima 10. Não houve necessidade de uso 04. Flumazenil 11. Outra medicação ( ) 05. Soro anticrotático 12. Ignorado 06. Soro antibotrópico 13. Soro Antilaquéutico 07. Soro antielapídico 14. Soro Antiaracnídico Quantidade: ( )		18) MED. USADA 	



19) AG. TÓXICO PRINCIPAL  
[ ]

AG. TÓXICO SECUNDÁRIO  
[ ]

20) LOCAL DE AQUISIÇÃO  
[ ]

21) EVOLUÇÃO  
[ ]

**M 19) AGENTE AGRESSOR OU TÓXICO**

<b>MEDICAMENTOS</b> 101 Medicamento - CBM 102 Outros 103 Indeterminado	<b>PESTICIDA/HERBICIDA</b> 201 Organofosforado 202 Carbamato 203 Organoclorado 204 Piretróide 205 Paraquat/Diquat 206 Glifosato 207 Arsênico 208 Dicumarinico 209 Fungicidas 210 Outros 211 Indeterminado 212 Outros raticidas	<b>PROD. QUÍM. DOM.</b> 301 Solventes Voláteis 302 Álcoois 303 Fenol/Cresol 304 Hipoclorito Sódio 305 Cáusticos 306 Detergentes 307 Perfumes/Cosméticos 308 Monóxido de Carbono 309 Cianeto 310 Outros 311 Indeterminado
<b>METAIS</b> 401 Chumbo 402 Arsênico 403 Mercúrio 404 Cromo 405 Níquel 406 Outros 407 Indeterminado	<b>PLANTAS</b> 601 Mamona 602 Pinhão Paraguai (Pinhão Roxo) 603 Saia branca (Zabumba) 604 Mandioca brava 605 Cogumelos 606 Comigo ninguém pode 607 Espirradeira 608 Outros 609 Indeterminado 610 Cabacinha	<b>PROD. QUÍM. INDUST.</b> 701 Solv. Voláteis 702 Álcoois 703 Fenol/Cresol 704 Hipoclorito Sódio 705 Cáusticos 706 Detergentes 707 Perfumes/Cosméticos 708 Monóxido Carbono 709 Cianeto 710 Outros 711 Indeterminados 712 Querosene

801 Alimento não especificado

901 Outro agente tóxico  
 902 A. N. peçonhento  
 903 Alcoolismo  
 999 Agente tóxico desconhecido

---

**N - AGENTE AGRESSOR OU TÓXICO**

\*Nome Comercial/Químico ou tipo de animal peçonhento  
 \*Veja acima relação de agentes agressores ou tóxico.

---

**O 20) NOME DO LOCAL DE AQUISIÇÃO DO PRODUTO:**

_____ 01. Farmácia Comercial	_____ 07. Traficante
_____ 02. Casa de Prod. Vet.	_____ 08. Não quer indicar
_____ 03. Unidade de Saúde	_____ 09. Outros
_____ 04. Feira Livre	_____ 10. Indeterminado
_____ 05. Supermercado	_____ 11. Amigos e Familiares
_____ 06. Mercearia	

---

**P 21) EVOLUÇÃO:** 01. Cura    02. Sequela    03. Ignorado    04. Óbito

**OBSERVAÇÃO:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**NOME DO RESP. PELO PREENCHIMENTO:** \_\_\_\_\_

**ASSINATURA:** \_\_\_\_\_

19) AG. TÓXICO PRINCIPAL  
| |

AG. TÓXICO SECUNDÁRIO  
| |

20) LOCAL DE AQUISIÇÃO  
| |

21) EVOLUÇÃO  
| |

**M 19) AGENTE AGRESSOR OU TÓXICO**

**MEDICAMENTOS**

101 Medicamento - CBM  
102 Outros  
103 Indeterminado

**METAIS**

401 Chumbo  
402 Arsênico  
403 Mercúrio  
404 Cromo  
405 Níquel  
406 Outros  
407 Indeterminado

**PEÇONHENTOS**

501 Bothrops  
502 Crotalus  
503 Elapídico  
504 T. Bahiensis  
505 T. Serrulatus  
506 T. Stigmurus  
507 Phoneutria  
508 Lycosa  
509 Loxosceles  
510 Latrodectus  
511 Caranguejeira  
512 Serpente NE  
513 Escorpião NE  
514 Outros  
515 Indeterminado  
516 Abelha  
517 Outros Insetos  
518 Lachesis

**PESTICIDA/HERBICIDA**

201 Organofosforado  
202 Carbamato  
203 Organoclorado  
204 Piretróide  
205 Paraquat/Diquat  
206 Glifosato  
207 Arsênico  
208 Dicumarimico  
209 Fungicidas  
210 Outros  
211 Indeterminado  
212 Outros raticidas

**PLANTAS**

601 Mamona  
602 Pinhão Paraguai  
(Pinhão Roxo)  
603 Saia branca (Zabumba)  
604 Mandioca brava  
605 Cogumelos  
606 Comigo ninguém pode  
607 Espirradeira  
608 Outros  
609 Indeterminado  
610 Cabacinha

**PROD. QUÍM. DOM.**

301 Solventes Voláteis  
302 Álcoois  
303 Fenol/Cresol  
304 Hipoclorito Sódio  
305 Cásuticos  
306 Detergentes  
307 Perfumes/Cosméticos  
308 Monóxido de Carbono  
309 Cianeto  
310 Outros  
311 Indeterminado

**PROD. QUÍM. INDUST.**

701 Solv. Voláteis  
702 Álcoois  
703 Fenol/Cresol  
704 Hipoclorito Sódio  
705 Cásuticos  
706 Detergentes  
707 Perfumes/Cosméticos  
708 Monóxido Carbono  
709 Cianeto  
710 Outros  
711 Indeterminados  
712 Querosene

801 Alimento não especificado

901 Outro agente tóxico  
902 A. N. peçonhento  
903 Alcoolismo  
999 Agente tóxico desconhecido

**N - AGENTE AGRESSOR OU TÓXICO**

\*Nome Comercial/Químico ou tipo de animal peçonhento  
\*Veja acima relação de agentes agressores ou tóxico.

**O 20) NOME DO LOCAL DE AQUISIÇÃO DO PRODUTO:**

01. Farmácia Comercial 07. Traficante  
02. Casa de Prod. Vet. 08. Não quer indicar  
03. Unidade de Saúde 09. Outros  
04. Feira Livre 10. Indeterminado  
05. Supermercado 11. Amigos e Familiares  
06. Merceria

**P 21) EVOLUÇÃO:** 01. Cura 02. Sequela 03. Ignorado 04. Óbito

**OBSERVAÇÃO:** \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**NOME DO RESP. PELO PREENCHIMENTO:** \_\_\_\_\_

**ASSINATURA:** \_\_\_\_\_

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AIDÊ, M.A., SANTOS, M.L., BOGOSSIAN, M., SOARES SILVA, C.O., ROMEBINI. Alterações pulmonares provocadas por duas fusões de veneno da *Bothrops jararaca*. Estudo experimental em cães. J. Pneumologia, v.18, n.2, p.48-52, 1992.
- ALEXANDER, G., GROTHUSEN, J., ZEPEDA, H., SCHWARTZMAN, R. J. Gyroxin, a toxin from the venom of *Crotalus durissus terrificus*, is a thrombin-like enzyme. Toxicon, v.26, p.953-960, 1988.
- AMARAL, A. Campanhas anti-ophidicas. Mem. Inst. Butantan, v.5, p.195-232, 1930.
- AMARAL, A. Serpentes do Brasil. 1.ed., São Paulo: Ed. Melhoramentos, 1976.
- AMARAL, C.F.S., SILVA, O.A., GODOY.P., MIRANDA, D. Renal cortical necrosis following *Bothrops jararaca* and *B. jararacussu* snake bite. Toxicon, v.23, p.877-885, 1985.
- AMARAL, C.F.S., MAGALHÃES, R.A., REZENDE, N.A. Comprometimento respiratório secundário a acidente ofídico crotálico (*Crotalus durissus*). Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo, v.33, n.4, p.251-255, 1991.
- AMARAL, C.F.S., REZENDE, N.A., PEDROSA, T.M.G., et al. Afibrinogenemia secundária a acidente ofídico crotálico (*Crotalus durissus terrificus*). Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo, v.30, p.288-292, 1988.
- AMARAL, C.F.S., REZENDE, N.A., SILVA, O.A., RIBEIRO, M.M.F., MAGALHÃES, R.A., REIS, R.J., CARNEIRO, J.G., CASTRO, J.R.S. Insuficiência renal aguda secundária a acidente ofídico botrópico e crotálico. Análise de 63 casos. Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo, v.28, p.220-227, 1986.
- AMORIM, M.F. Intermediate nephron nephrosis in human and experimental crotalic poisoning. In: BUCHERL, W., BUCKLEY, E.E. (eds) Venomous animals and their venoms. New York: Academic Press, 1971. v.2, p.319-343.

- AMORIM, M.F., MELLO, R.F. Nefrose do néfron intermediário no envenenamento crotálico humano. Estudo anátomo-patológico. Mem. Inst. Butantan, v.24, p.281-316, 1952.
- AMORIM, M.F., MELLO, R.F., SALIBA, F. Envenenamento botrópico e crotálico. Contribuição para o estudo comparado das lesões. Mem. Inst. Butantan, v.23, p.63-108, 1951.
- AMORIM, M.F., MELLO, R.F., SALIBA, F. Envenenamento botrópico e crotálico. Contribuição para o estudo experimental. Mem. Inst. Butantan, v.30, p.143-160, 1962.
- AMORIM, M.F., MELLO, R.F., SALIBA, F. Lesões renais induzidas experimentalmente no cão pelo veneno crotálico. Mem. Inst. Butantan, v. 34, p.137-157, 1969.
- ASSAKURA, M.T., REICHL, A.P., MANDELBAUM, F.R. Comparisom of immunological, biochemical and biophysical properties of three hemorrhagic factors isolated from the venom of *Bothrops jararaca* (jararaca). Toxicon, v.24, p.943-946, 1986.
- AUNG-KHIN, M. Histological and ultrastructural changes of the kidneys in renal failure after viper envenomation. Toxicon, v.16, p.71-75, 1978.
- AZEVEDO, A.P., TEIXEIRA, J.C. Intoxicação por veneno de cobra. Necrose simétrica da córtex renal. Uremia. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, v.33, p.23-37, 1938.
- AZEVEDO-MARQUES, M.M., CUPO, P., COIMBRA, T. M., HERING S.E., ROSSI, M. A., OLIVEIRA, J.A. Mionecrose e insuficiência renal aguda mioglobínica após acidente crotálico. Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 18, Ribeirão Preto-SP, 1982. Resumos...
- AZEVEDO-MARQUES, M.M., CUPO, P., COIMBRA, T. M., HERING S.E., ROSSI, M. A., LAURE, C. J. Myonecrosis, myoglobinuria and acute renal failure induced by south-America rattlesnake (*Crotalus durissus terrificus*) envenomation in Brazil. Toxicon, v.23, p.631-636, 1985.
- AZEVEDO-MARQUES, M.M., CUPO, P., HERING, S.E. Detecção precoce da mioglobina no acidente crotálico humano. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., v.19 (supl.), p.29-30, 1986.

- AZEVEDO-MARQUES, M. M., HERING, S. E., CUPO, P. Evidence that *Crotalus durissus terrificus* (south America rattlesnake) envenomation in human causes myolysis rather hemolysis. Toxicon, v.25, p.1663-1668, 1987.
- BANCHER, W., ROSA, R.R., FURLANETO, R.S. Estudos sobre a fixação eletiva e quantitativa do veneno de *Crotalus durissus terrificus* nos tecidos nervoso, renal, hepático e muscular de *Mus musculus linnaeus*, 1758. Mem. Inst. Butantan, v.37, p.139-142, 1973.
- BANERJEE, R.N., SAHNI, A.L., CHACKO, K.A. Neostigmine in the treatment of *Elapidae* bites. Animal plant and microbial toxins. New York: Plenum Press, 1974. v.2.
- BARRAVIERA, B. Acidentes por serpentes do gênero *Crotalus*. Arq. Bras. Med., v.46, p.14-20, 1990.
- BARRAVIERA, B., LOMONTE, B., TARKOWSKI, A. HANSON, L.A., MEIRA, D.A. Acute-phase reactions, including cytokines, in patients bitten by *Bothrops* spp. and *Crotalus durissus terrificus* in Brazil. J. Venom. Anim. Toxins, v.1, p.11-22, 1995.
- BARRAVIERA, B., COELHO, K.Y.R., CURI, P.R., MEIRA, D.A. Liver dysfunction in patients bitten by *Crotalus durissus terrificus* (Laurenti, 1768) snakes in Botucatu (State of São Paulo, Brazil). Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo, v.37, supl.1, p.63-69, 1995.
- BARRAVIERA, B. Estudo clínico dos acidentes ofídicos. Revisão. Jorn. Bras. Med. v.65, supl.4, p.209-250, 1993.
- BARRAVIERA, B., MARCONDES-MACHADO, J. et al. Reações da fase aguda nos acidentes ofídicos. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., v.25 (supl.), p.108, 1992.
- BARRAVIERA, B., PEREIRA, P.C.M. Acidentes por serpentes dos gêneros *Bothrops*, *Lachesis* e *Micrurus*. Arq. Bras. Med., v.4, p 345-355, 1991.
- BELLUOMINI, H.E. Conhecimento sobre as serpentes brasileiras e medidas de prevenção de acidentes. Rev. Bras. Saúde Ocup., v.45, p.82-95, 1984.

- BYWATERS, E.G.L., STEAD, J.K. The production of renal failure following injection of solutions containing myohaemoglobin. Quart. J. Exp. Physiol., v.33, p.53-70, 1944.
- BOGOSSIAN, L. Choque. 3. ed., Rio de Janeiro: Atheneu, 1991. 443p.
- BON, C., CHANGEUX, J.P., JENG, T.W., FRAENKEL-CONRAT, H. Post-synaptic effects of crotoxin and of its isolated subunits. Eur. J. Biochem., v.99, p.471-481, 1979.
- BON, C., CHOUMET, V., FAURE, G., JIANG, M.S., LAMBEZAT, M.P., RADVANYI, F., SALIOU, B. Biochemical analysis of the mechanism of action of crotoxin, a phospholipase A<sub>2</sub> neurotoxin from snake venom. In: DOLLY, O.J. (ed.) Neurotoxins in Neurochemistry. Chichester: Ellis Horwood, 1988. p.52-63.
- BRASIL MINISTÉRIO DA SAÚDE. FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE. Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes ofídicos. Rev., Reimp. Brasília, 1991.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE. Ofidismo - Análise Epidemiológica. Brasília, 1991. 49p. (mimeo.)
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA NACIONAL DE AÇÕES BÁSICAS DE SAÚDE. Ação do Ministério da Saúde no controle dos acidentes por animais peçonhentos. Brasília, 1988.
- BURDMANN, A.E., WORONIK, V., PRADO, E.B.A., ABDULKADER, R.C., SALDANHA, L.B., BARRETO, O.C.O., MARCONDES, M. Snake-induced acute renal failure: an experimental model. Am. J. Trop. Med. Hyg., v.48, supl.1, p.82-88, 1993.
- CAMPBELL, J.A., LAMAR, W.W. The venomous reptiles of Latin America. New York: Cornell University Press, 1989.
- CARDOSO, J.L.C., BELLUZO BRANDO, R. Acidentes por animais peçonhentos. São Paulo: Santos, 1982.
- CARLINE, E.A. Farmacologia prática sem aparelhagem. São Paulo: Sarvier, 1973. p.139-142.

- CAVALCANTI, T.T.B. Acidente botrópico. JBM, v.68, supl.4, p.42-46, 1995.
- CEARÁ. SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO. COMISSÃO ESTADUAL DE CONTROLE DE ZONÓSES. Zoonoses no Ceará um desafio a vencer. Fortaleza, 1991. 37p.
- CHANG, C.C., TSENG, K.H. Effect of crotamine, a toxin of South American rattlesnake venom on the sodium channel of murine skeletal muscle. Br. J. Pharmacol., v. 63, p.551-559, 1979.
- CHUCH, K. S., AIKAT, B.K., SHARMA, B.K., RASH, C.S., MATHEW, M.T., DAS, K.C. Acute renal failure following snake bite. Amer. J. Med. Hyg., v.24, p.692-697, 1975.
- CUPO, P., AZEVEDO-MARQUES, M.M., HERING, S.E. Acidente crotálico na infância: aspectos clínicos, laboratoriais, epidemiológicos e abordagem terapêutica. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., v.24, supl. 2, p.87-96, 1991.
- CUPO, P., AZEVEDO-MARQUES, M.M., HERING, S.E. Acute myocardial infarction-like enzyme profile in human victims of *Crotalus durissus terrificus* envenoming. Trans. Royal Soc. Trop. Med. Hyg., v.84, p.447-451, 1990.
- DATE, A., SHASTRY, J.C.M. Renal ultrastructure in acute tubular necrosis following Russel's viper envenomation. J. Pathol., v.137, p.225-241, 1982.
- FALK, K., RAYYES, A.N., DAVID, D.S., HOCHGE-LERENT, E.L., SAKAI, S. Myoglobinuria with reversible acute renal failure. N. Y. St. J. Med., v.73, p.537, 1973.
- FAN, H.W., OLIVEIRA, J.R.F., MEDEIROS, I.M. PIMHEIRO, E.M., FRANÇA, F.O.S., CASTRO, S., KAMIGUTI, A.S. & CARDOSO, J.L.C. Aspectos regionais do envenenamento crotálico: acidente em área de *Crotalus durissus cascavella*. In: Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 1990, 26, Natal-RN, 1990. Resumos..., p. 94.
- FAURE, G., BON, C. Crotoxin, a phospholipase A2 neurotoxin from the South American rattlesnake *Crotalus durissus terrificus*: purification of several isoforms and comparison of their molecular structure and of their biological activities. Biochemistry, v.27, p.730-738, 1988.

- FEITOSA, R.F.G., GUIMARÃES, J.A. et al. Levantamento clínico-epidemiológico dos acidentes ofídicos na região dos Inhamuns no Ceará - estudo retrospectivo. Fortaleza, Centro de Assistência Toxicológica (CEATOX), 1995. (Trabalho de Extensão).
- FLAMENBAUM, W., GERTH, M., GROSS, M., KAUFMAN, J., HAMBURGER, R. Acute renal failure associated with myoglobinuria and hemoglobinuria. In: BRENNER, B.M., LAZARUS, J.M. (eds.) Acute renal failure. 4 ed. Philadelphia: WM Saunders, 1983. p.269-282.
- FONSECA, F. Animais Peçonhentos, São Paulo: Revista dos Tribunais, 1949.
- FRANÇA, F.O.S., FAN, H.W. Acidente botrópico. In: SCHVARTSMAN, S. (ed.) Plantas venenosas e animais peçonhentos. 2.ed., São Paulo: Sarvier, 1992. p.149-160.
- FURTADO, M.F.D., CARDOSO, J.L.C. Ofidismo no Brasil - Dificuldade para uma abordagem global. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., v.19, (supl.), p.27, 1986.
- GABOW, P.A., KAEHNY, W.D., KELLEHER, S.P. The spectrum of rhabdomyolysis. Medicine, v.61, p.141-152, 1982.
- GUALTIÉRI, V.B.F. Toxicologia dos venenos dos ofídios brasileiros. Rev. Homeopatia, v.174, p.33-39, 1987.
- GUIMARÃES, J. A. FONSECA NETO M. D., ROUQUAYROL M. Z., LIMA VERDE J. S. Acidentes ofídicos: Identifique-previna-trate. Fortaleza: CEATOX, 1989.
- GUIMARÃES, J. A., FONSECA NETO M. D. Envenenamentos agudos. Rotina para atendimento de Emergência. Fortaleza: CEATOX, 1993. 41p.
- GUTIERREZ, J.M., CHAVES, F. Efectos proteolitico, hemorragico y mionecrotico de los venenos de serpentes costarricenses de los generos *Bothrops*, *Crotalus* y *Lachesis*. Toxicon, v.18, p.315-321, 1980.
- GUTIERREZ, V.S., BERMON, I.R., SOLOWAY, U.B., HAMITT, H.F. Relationship of hypoproteinemia and prolonged mechanical ventilation to the development of pulmonary insufficient in shock. Ann. Surg., v.171, p.385, 1970.



- HAAD, J. S. Accidentes humanos por las serpientes de los generos *Bothrops* y *Lachesis*. Mem. Inst. Butantan, vol.44/45, p.403-423, 1980/81.
- HABERMEHL, G.G., Venomous animals and their toxins. Berlin: Springer Verlag, 1991.
- HADLER, W.A., BRAZIL, O.V. Pharmacology of crystalline crotoxin. IV Nephrotoxicity. Mem. Inst. Butantan, vol.33, p.1001-1008, 1966.
- HARRIS, J.B. Phospholipases in snake venoms and their effects on nerve and muscle. Pharmacol. Theor., v.31, p.79-102, 1985.
- HAWGOOD, J.B. Physiological and pharmacological effects of rattlesnake venom. In: TU, A.T., Rattlesnake Venom: their Action and Treatment, New York: Marcell Dekker, 1982. p.121-162.
- HOGUE, A.R., ROMANO-HOGE, S.A.W.L. Sinopse das serpentes peçonhentas do Brasil. 2. ed. Mem. Inst. Butantan, v.42/43, p.373-499, 1978/1979.
- IUAN, F.C., THOMAZINI, I.A., CARVALHO, I., CARREIRA, D.M.G., CASSINELLI, V.J., PEREIRA, P.M.C., BARRAVIERA, B. Evaluation of platelet number and function and fibrinogen level in patients bitten by snakes of the *Bothrops* genus. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., v.28, supl.1, p.19-24, 1995.
- IWANAGA, S., SUZUKI, T. Enzymes in snake venom. In: LEE, C.Y. (ed) Snake Venoms. New York: Springer Verlag, 1979. p.61-158.
- JORGE, M.T., PEREIRO, J.R., JUNIOR, W.B., RIBEIRO, L.A., AMATO NETO, V., RASSI, I.E., BOUABCI, A.S. Comportamento de enzimas e alterações anatomopatológicas do músculo esquelético em pacientes picados por serpentes do gênero *Crotalus*. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., v.19 (supl.), p.29, 1986.
- JORGE, M.T., RIBEIRO, L.A. Acidentes por animais peçonhentos. In: AMATO NETO, V., BALDY, J.L.S. (eds.), Doenças transmissíveis 4. ed. São Paulo: Sarvier, 1991. p.133-141.
- JORGE, M.T., RIBEIRO, L.A. Acidentes por serpentes peçonhentas do Brasil. Rev. Ass. Med. Brasil, v.36, supl.2, p.66-75, 1990.

- JORGE, M.T., RIBEIRO, L.A. Efeito da redução na dose de soro antiofídico administrada a pacientes picados por serpentes do gênero *Bothrops*. Rev. Ass. Med. Brasil, v.40, n.1, p.59-62, 1994.
- JORGE, M.T., RIBEIRO, L. A. Epidemiologia e quadro clínico do acidente por cascavel sul-americana (*Crotalus durissus*). Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo, v.34, supl.4, p.347-354, 1992.
- JORGE, M.T., RIBEIRO, L.A. Incoagulabilidade sanguínea no acidente crotálico. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., vol.21 (supl.), p.121, 1988.
- JORGE, M.T., TOLEDO FILHO, J.R., RICCI, J.A., RIBEIRO, L.A. Alterações neurológicas em pacientes picados por serpentes do gênero *Crotalus*. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., v.19 (supl.), p.28, 1986.
- KAMIGUTI, A.S., ANTONIO L.C., MARIANO M. Coagulant activity of the venom of mature and immature snakes (*Bothrops jararaca*) on the blood of some mammals. In: GOPALAKRISHNAKONE P., TAN C.K. (eds) Progress in Venom and Toxin Research. Singapore: National University of Singapore, 1987. p. 296-304.
- KAMIGUTI, A.S., CARDOSO, J.L.C. Haemostatic changes caused by venoms of South American snakes. Toxicon, v.27, supl.9, p.955-963, 1989.
- KAMIGUTI, A.S., CARDOSO, J.L.C., THEAKSTON, R.D.G. SANOMARTINS, I.S., HUTTON, R.A., RUGMAN F.P., WARELL, D.A., HAY C.R.M. Coagulopathy and haemorrhage in human victims of *Bothrops jararaca* envenoming. in Brazil. Toxicon, v.29, p.961-972, 1991.
- KARLSSON, E. Chemistry of protein toxins in snake venoms. In: LEE, C. Y. (ed) Snake Venoms. New York: Springer Verlag, 1979. p.159-212.
- KHOLE, V. Toxicities of snake venoms and their components. In: TU, A.T. (ed) Reptile Venoms and Toxins. New York: Marcel Dekker, 1991. p.405-407.
- KOUYOUMDJIAN, J.A., KOUYOUMDJIAN, N.C.V. Acidentes ofídicos: Estudo de 46 casos na região de São José do Rio Preto. Ars Curandi, v.19, supl.8, p.55-92, 1986.

- KNOCHEL, J.P. Rhabdomyolysis and myoglobinuria. Ann. Rev. Med., v.33, p.435-443, 1982.
- LAURE, J.C. Veneno da *Crotalus durissus terrificus*: crotamina, crotapotina fosfolipase: obtenção, estrutura e função. In: SIMPÓSIO ANUAL DA ACIES SOBRE TOXINAS PROTEICAS, 12, 1988. Anais..., v.1, p.1-8.
- LEE, C.Y. Chemistry and pharmacology of polypeptide toxins in snake venoms. An. Rev. Pharmacol. v.12, p.265, 1972.
- LLACH, F., FELSENFELD, A.J. HAUSSLER, M.R. The pathophysiology of altered calcium metabolism in rhabdomyolysis-induced acute renal failure. The New Engl. J. Med., v.305, p.117-123, 1981.
- LOPEZ, M., FOSCARINI, L.G., ALVARES, J.M., DINIZ FILHO, I., MARRA, U.D., PROCÓPIO, N.P.M.M. Tratamento intensivo das complicações do acidente ofídico. Rev. Ass. Med. Minas Gerais, v.23, p.107-112, 1972.
- MAC CLURE, E. Glomerulonefrite aguda difusa, conseqüente a envenenamento por cobra (*Bothrops jararacussu*). Bol. Secret. Saúde Ass., v.3, p.35-49, 1935.
- MAGALHÃES, R.A., RIBEIRO, M.M.F., REZENDE, N.A., AMARAL C.F.S. Rabdomiólise secundária a acidente ofídico crotálico (*Crotalus durissus terrificus*). Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo v.28, p.228-233, 1986.
- MANDELBAUM, F.R. Isolamento e caracterização de dois fatores hemorrágicos do veneno de *Bothrops jararaca*. São Paulo, 1976. Tese (Doutorado). Escola Paulista de Medicina.
- MARLAS, G., JOSEPH, D., HUET, C. Subunit structure of a potent platelet-activating glycoprotein isolated from the venom of *Crotalus durissus cascavella*. Biochimie, v.65, p.619-628, 1983.
- MELDRUM, B.S. The actions of snake venoms on nerve and muscle. The pharmacology of phospholipase A and polypeptide toxins. Pharmacol. Rev., v.17, p.393-445, 1965.
- MILLER, L.C., TAINTER, M.L. Estimulation of the DL50 and its error by means of logarithmic probit graph paper. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., v.57, p.261-264, 1944.

- MOURA, R.A.A. Técnica de laboratório. 2. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 1982. p.94-96.
- NAHAS, L., DENSON, K.W.E., MACFARLANE, R.G. A study of the coagulant action of eight snake venoms. Thrombos. Diathes. Haemorrh., v.12, p.355-367, 1964.
- NAHAS, L., KAMIGUTI, A.S., BARROS, M.A.R. Thrombin-like and factor X-ativador components of *Bothrops* snake venoms. Thrombos. Haemost., v.41, p.314-328, 1979.
- NANCY, G., AHLSTROM, M.D., LUGINBUHL, M.D.W., TISHER, M.D.C. Acute anuric renal failure after pigmy rattlesnake bite. South Medical J., v. 84, supl.6, 1991.
- PUORTO, G. Serpentes brasileiras de importância médica. In: SCHVARTSMAN, S. Plantas Venenosas e Animais Peçonhentos. São Paulo: Sarvier, 1992. p.143-149.
- RAAB, W., KAISER, E. Nephrotoxic action of snake venom. Mem. Inst. Butantan, v.33, p.1017-1020, 1966.
- RAW, I., ROCHA, M.C., ESTEVES, M.I., KAMIGUTI, A.S. Isolation and characterization of a thrombin-like enzyme from the venom of *Crotalus durissus terrificus*. Braz. J. Med. Biol. Res., v.19, p.333-338, 1986.
- REID, H.A. & THEAKSTON R.D.G. The management of snake bite. Bull. W.H.O., V.61, P.949-956, 1983.
- REZENDE, N.A., AMARAL, C.F.S., BANBIRRA, E.A, LACHATT, J.J., COIMBRA, T.M. Functional and histopathological renal changes induced in rats by *Bothrops jararaca* venom. Braz. J. Res., v.22, p.407-416, 1989.
- RIBEIRO, L.A., JORGE, M.T. Acidente por serpente do gênero *Micrurus* ("coral"). Análise de sete casos. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., v.19 (supl.), p.28, 1986.
- RIBEIRO, L.A., JORGE, M.T. Alteração na coagulação sanguínea e sangramento no acidente botrópico. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., v.21, p.120-121, 1988.

- RIBEIRO, L.A., JORGE, M.T. Epidemiologia e quadro clínico dos acidentes por *Bothrops jararaca* adulta e filhote. Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo, v.32, supl.6, p.436-442, 1990.
- RIBEIRO, L.A., JORGE, M.T., PIESCO, R.V. Acidente crotálico: experiência do Hospital Vital Brazil - Instituto Butantan. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL, 20, Salvador-Bahia, 1984. Resumos..., p.52.
- RIBEIRO, L.A., PIRES DE CAMPO, V.A.F., ALBUQUERQUE, M.J., TAKAOKA, N.Y. Acidente ofídico no Estado de São Paulo. Rev. Ass. Med. Brasil, v.39 supl.1, p.4-7, 1993.
- ROMANO-HOGE, S.A.R.W.L. Principais serpentes de interesse médico. Reconhecimento. Distribuição geográfica no continente americano. In: SOERENSEN, B. Animais Peçonhentos. Rio de Janeiro: Atheneu, 1990. p.1-46.
- ROSENBERG, P. Pharmacology of phospholipase A2 from snake venoms. In: LEE, C.Y. (ed.) Snake Venoms. New York: Springer Verlag, 1979. p.11.
- ROSENFELD, G. Acidentes por animais peçonhentos (serpentes, aranhas e escorpiões). In: VERONESE, R. Doenças infecciosas e parasitárias. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. p.951-962.
- ROSENFELD, G. Moléstias por venenos animais. Pinheiros Terap., v.17, p.3-15, 1965.
- ROSENFELD, G. Symptomatology, pathology and treatment of snake bite in South American, In: BUCHERL, W., BUCKLEY, E.E. (eds) Venomous animals and their venoms. New York: Academic Press, 1971. v.2, p.345-384.
- ROSENFELD, G., NAHAS, L., CILLO, D.M., FLEURY, C.T. Envenenamentos por serpentes, aranhas e escorpiões. In: CINTRA DO PRADO, F., RAMOS, J., VALLE, J.R. (eds.) Atualização terapêutica. 8. ed. São Paulo: Artes Médicas, 1970. p.984-992.
- ROSENFELD, G., NAHAS, L., KELLEN, M.A. Coagulant, proteolytic and hemolytic proprieties of some snake venoms. In: BUCHERL, W., BUCKLEY, E.E. (eds) Venomous animals and their venoms. New York: Academic Press, 1967. v.1, p.229-273.

- ROTHSCHILD, A.M., ROTHSCCHILD, Z. Liberation of pharmacologically active substances by snake venoms. In: LEE, C.Y. (ed) Snake Venoms. New York: Springer Verlag, 1979. p.591-620.
- RUSSELL, F.E. Snake Venom Poisoning. New York: Scholium International Great Neck, 1983.
- RUSSELL, F.E., DART, R.C. Toxic effects of animal toxins. In: AMDUR, M.O., DOULL, J., KLAASSEN, C. D. (eds) Toxicology - The basic science of poisons. 4. ed. New York: McGraw, 1991. p.753-803.
- SANCHEZ, E.F., MAGALHÃES, A., DINIZ, C.R. Purification of hemorrhagic factor (LHF-1) from the venom of the bushmaster snake, *Lachesis muta muta*. Toxicon, v.25, p.611-619, 1987.
- SANCHEZ, E.F., FREITAS, T.V., FERREIRA-ALVES, D.L., VELARDE, D.T., DINIZ, M.R., CORDEIRO, M.N., AGOSTINI-COTTA, G., DINIZ, C.R. Biological activities of venoms from south american snake. Toxicon, v.30, supl.1, p.95-103, 1992.
- SANO MARTINS, I.S., SANTORO, M.L., MORENA, P. et al. Hematological changes induced by *Bothrops jararaca* venom in dogs. Bras. J. Med. Biol Res., v.28, p.303-312, 1995.
- SANTORO, M.L., SANO MARTINS, I.S. Different clotting mechanisms of *Bothrops jararaca* venom on human and rabbit plasmas. Toxicon, v.31, p.733-742, 1993.
- SANT, S.M., PURANDARE, N.M. Autopsy study of cases of snake bite with special reference to renal lesions. J. Postgrad. Med., v.18, p.181-188, 1972.
- SÃO PAULO. SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA "PROFESSOR ALEXANDRE VRANJAC". INSTITUTO BUTANTAN Manual de Vigilância Epidemiológica. Acidentes por animais peçonhentos. Identificação, diagnóstico e tratamento. São Paulo, 1993.
- SEEDAT, Y.K., REDDY, J., EDNINGTON, D.A. Acute renal failure due to proliferative nephritis from snake bite poisoning. Nephron, v.13, p.455-463, 1974.

- SHASTRY, J.C.M., DATE, A., CARMAN, R.H., JOHNY, K.Y. Renal failure following snake bite. A clinicopathological study of nineteen patients. Amer. J. Trop. Med. Hyg., v.26, p.1032-1038, 1977.
- SILES VILLARROEL, M., ROLIM ROSA, R., ZELANTE, F., BANCHER, W., PIOTO, H.M. Verificação da atividade tóxica de venenos crotálicos e da capacidade neutralizante dos antivenenos específicos, em camundongos. Mem. Inst. Butantan, v.44/45, p.271-279, 1980/1981.
- SILVA, I.M.S.C. Efeitos da peçonha da cascavel (*Crotalus durissus terrificus*) em rim isolado de rato. Fortaleza, 1995. Tese (Mestrado). Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Ceará.
- SILVA, O.A., LOPEZ, M., GODOY, P. Bilateral cortical necrosis and calcification of the kidneys following snake bite. A case report. Clin. Nephrol., v.11, p.136-139, 1979.
- SIQUEIRA, J.E., HIGUCHI, M.L., NABUT, N., LOSE, A., SOUZA, J.K., NAKASHIMA, M. Lesão miocárdica em acidente ofídico pela espécie *Crotalus durissus terrificus* (cascavel). Relato de caso. Arq. Bras. de Cardiol., v.54, p.323-325, 1990.
- SITPRIJA, V., BOONPUCKNAVIG, V. Snake and nephrotoxicity. In: LEE, C.Y. (ed) Snake Venoms. New York: Springer Verlag, 1979. p.997-1018.
- SOE, S., THAN, T., HAN, K. E. The nephrotoxic action of Russel's viper (*Vipera russeli*) venom. Toxicon, v.28, p.461-467, 1990.
- SOE, S., WIN, M.M., HTWE, T.T., LWIN, M., THET, S.S., KYAW, W.W. Renal histopathology following Russell's viper (*Vipera russeli*) bite. South. As. J. Trop. Med. Public Health, v.24, supl.1, p.193-197, 1993.
- STEINBECK, A.W. Nephrotic syndrome developing after snake bite. Med. J. Aust., v.1, p.543-545, 1960.
- TAUBE, H.N., ESSEX, H.W. Pathologic changes in the tissues of the dog following injections of rattlesnake venom. Arch. Pathol., v.24, p.43-51, 1937.
- TENG, C.M., WANG, J.P. Edema formation in rat hind-paw induced by some proteases isolated from *Trimeresurus mucrosquamatus* snake venom. In:

World Congress on Animal, Plant and Microbial Toxins, 9, Stillwater, 1988.

THOMAZINI, I.A., IUAN, F.C., CARVALHO, I., HERNANDES, D., AMARAL, I.F., PEREIRA, P.M.C., BARRAVIERA, B. Evaluation of platelet function of serum fibrinogen levels in patients bitten by snakes of the genus *Crotalus*. Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo, v.33, p.219-220, 1991.

TINOCO, M.T., BARRUCAND, L. Pulmão de Choque - Síndrome de Insuficiência Respiratório-renal Aguda. São Paulo: Sarvier, 1989. 132p.

TORRES, B.S., SANTOS, M.L., BEPPU, O.S., FEDER, D. Efeitos hemodinâmicos provocados pelo veneno da *Bothrops jararaca*. Estudo experimental em cães. RBM, v.52, n.9, p.970-984, 1995.

VARGAFTIG, B.B., BHARGAVA, N. BONTA, I.L. Haemorrhagic and permeability increasing effects of *Bothrops jararaca* and other crotalidae venoms as related to amine or kinin release. Agents Actions, v.4, p.163-168, 1974.

VITAL BRAZIL A defesa contra o ophidismo, São Paulo: Pocaí & Weiss., 1911. 152p.

VITAL BRAZIL Contribuição ao estudo do veneno ophidico. Rev. Med. S. Paulo, v.4, p.296-300 e 375-380, 1901.

VITAL BRAZIL, O. History of the primordia of snake bite accident serotherapy. Mem. Inst. Butantan, v.49, supl.1, p.7-20, 1987.

\_\_\_\_\_. Neurotoxins from the South American rattlesnake venoms. J. Formosan Med. Ass., v.71, p.394, 1972.

\_\_\_\_\_. Sinais e sintomas neurotóxicos do envenenamento ofídico: ação central ou periférica da peçonha das serpentes. Rev. Ass.Med. Bras., v.26, p.63-65, 1990. (editorial).

\_\_\_\_\_. Peçonhas. In: CORBETT, C. E. Farmacodinâmica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1982. Cap. 71, p.1044-1074.

\_\_\_\_\_. Venenos ofídicos neurotóxicos. Rev. Ass. Med. Brasil, v.26, p.212-218, 1980.



- VITAL BRAZIL, O., FRANCESCHI, J.P., WAISBICH, E. Pharmacology of crystalline crotoxin I. Toxicity. Mem. Inst. Butantan, v.33, supl.3, p.973-980, 1966.
- WARRELL, D.A. Snake bite in five continents. In: BUNCH, C. (ed) Horizons in Medicine n.1. London: Bailliere Tindall, 1989. p.106-114.
- WARRELL, D.A. Snakes. In: STRICKLAND, G.T. Tropical Medicine. 7. ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1991. p.877-888.
- WEN, F.H., MARINHO, L.A.C., SILVA, E.P., MEDEIROS, G.E. Estudo retrospectivo dos acidentes botrópicos em região de alta prevalência de *Bothrops erythromelas*. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. v.22 (supl.), p.69, 1989.
- WEN, F.H., MARINHO, L.A.C., SILVA, E.P., MEDEIROS, G.E. Avaliação do tempo de coagulação nos acidentes botrópicos em região de alta prevalência de *Bothrops erythromelas*. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. v.22 (supl.), p.69, 1989.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Progress in the characterization of venoms and standardization of antivenoms. Geneva, 1981. 44p. (WHO Offset Publication, n.58).
- XIMENES-NETO, M. Alterações pulmonares no choque hemorrágico experimental. Goiânia, 1974. Tese (Livre-Docência). Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás.
- ZAVALA, J.T., ALARCÓN, L.C., CABELLO, R.R. Tratamiento de las mordeduras por serpientes ponzoñosas. Salud Publica de Mexico, v.23, n.5, 1981.