FÁBIA MARIA OLIVEIRA PINHO

**Insuficiência renal aguda após envenenamento crotálico :
prevalência e fatores de risco - um estudo prospectivo**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências.

Área de concentração: Nefrologia

Orientador: Prof. Dr. Emmanuel de Almeida Burdmann

SÃO PAULO
2004

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Pinho, Fábila Maria Oliveira

Insuficiência renal aguda após envenenamento crotálico : prevalência e fatores de risco – um estudo prospectivo / Fábila Maria Oliveira Pinho. -- São Paulo, 2004.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Clínica Médica.

Área de concentração: Nefrologia.

Orientador: Emmanuel de Almeida Burdmann.

Descritores: 1.CROTALUS 2.VENENOS DE CROTALÍDEOS/toxicidade
3.RIM/patologia 4.INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA/epidemiologia
5.PREVALÊNCIA 6.FATORES DE RISCO 7.ESTUDOS PROSPECTIVOS
8.GOIÂNIA (GO)

USP/FM/SBD-144/04

DEDICATÓRIA

Ao meu orientador, Dr. Emmanuel, por quem tenho a maior admiração e respeito.

Confiando no meu trabalho, orientou-me de forma inteligente, competente e sobretudo paciente, sempre respeitando meus momentos de angústia e ansiedade. Nosso trabalho conjunto e os ensinamentos recebidos nestes seis anos de convivência aprimoraram minha formação profissional e pessoal.

Aos meus pais, José e Lourdes, que sempre me estimularam nesta difícil tarefa de crescimento e não mediram esforços no apoio para a realização de todos os meus sonhos. A vocês minha eterna gratidão.

À minha irmã, Lícia, minha amiga e companheira. Minha gratidão por ter partilhado comigo, carinhosamente e cientificamente, cada passo e cada linha deste trabalho. Por ter ouvido as minhas angústias e reclamações. Por ter vibrado com cada conquista e realização. Por ter compartilhado de minhas alegrias e tristezas. Por nunca ter me deixado só.

Aos pacientes, tanto os que participaram deste trabalho, quanto aqueles que de seus resultados possam vir a se beneficiar.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

A Deus, pois diante DELE, nenhuma realização é em si mesma grande ou pequena.

Tudo adquire o valor do AMOR com que se realiza.

À minha família que mesmo distante, vibrou com cada passo realizado.

AGRADECIMENTOS

À Prof^ª Dr^a Edna Regina Silva Pereira, pela amizade, pelo carinho e pela marcante contribuição para a minha formação profissional na Nefrologia e sobretudo por ter me apresentado ao Dr. Emmanuel.

À Prof^ª Dr^a Regina M^a Bringel Martins, pelas palavras de incentivo, pelos valiosos conselhos nos momentos mais difíceis e pela sua grande amizade.

Às Enf^{as} Ivaneska, Priscilla, Clarissa e Ekissânia, minhas competentes ajudantes, pela grande contribuição para a realização deste trabalho e pela amizade que permaneceu.

A todo o corpo docente do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP), em especial Dr. Joaquim Caetano, que contribuiu para o meu aperfeiçoamento profissional.

À Diretoria do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (UFG), em especial Dr. Rodopiano de Sousa e Dr. Félix Penhavez e à Diretoria do Hospital de Doenças Tropicais de Goiânia (HDT), na pessoa do Dr. Boaventura Braz, pela importante contribuição para a realização deste trabalho.

Aos biomédicos, funcionários e estagiários do Laboratório Clínico do Hospital das Clínicas da UFG, em especial Áurea, Selma, João Alcione, Ricardo (in memoriam), Gabriel e Heitor, pela dedicação, colaboração e paciência sempre presentes.

Aos professores, médicos, residentes, enfermeiros, técnicos de Enfermagem, técnicos em laboratório e demais funcionários do Hospital de Doenças Tropicais de Goiânia, pelo trabalho em conjunto.

Aos professores, funcionários, amigos e colegas do Departamento de Enfermagem e Fisioterapia da Universidade Católica de Goiás, ao qual tenho orgulho de pertencer, pela torcida de longe.

À Universidade Católica de Goiás (UCG), pelo incentivo e apoio financeiro para a realização da minha pós-graduação.

Às minhas colegas nefrologistas, Patrícia Marques, Ana Maria, Sílvia, Maria Inês e Luciene, pela amizade sincera e pela solidariedade incondicional.

Ao Prof. Dr. Marcello Marcondes, cuja dedicação e trabalho permanentes têm contribuído para o crescimento e reconhecimento da Nefrologia.

Ao Prof. Dr. Rui Toledo Barros, coordenador do Programa de Pós-Graduação da disciplina Nefrologia da Faculdade de Medicina da USP, pelo exemplo de organização, dedicação, disciplina e competência.

Aos professores da Nefrologia da USP, Dr. Luis Yu, Dr^a Regina Abdulkader, Dr. Antônio Carlos Seguro e Dr^a Viktória Woronik, pelas preciosas sugestões e pela afetuosa amizade. A vocês, toda a minha admiração e respeito.

À Dr^a Dirce M. T. Zanetta e Dr. Isac Castro, pela orientação na análise estatística, além da simpatia e amizade.

Aos colegas do Doutorado, Mauri Félix, Emerson Quintino, Patrícia, Marília Bahiense, Etienne, Cristiane Bitencourt e Carol, pela amabilidade, pelo companheirismo e incentivo.

Às secretárias Célia Celan, Eliana e Rose (secretária do Dr. Emmanuel em São José do Rio Preto-SP), pela forma gentil de tratamento aos pós-graduandos.

A CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), pela bolsa de estudos concedida.

A todos aqueles não mencionados, as minhas sinceras desculpas por não ter percebido a sua importância. Sintam-se espiritualmente recompensados, pois tudo feito por amor tem sua recompensa intrinsecamente implícita, ainda que humanamente, às vezes não reconhecidas.

SUMÁRIO

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO	1
1. 1. Acidentes Ofídicos	2
1. 2. Acidente Crotálico	4
1. 3. Insuficiência Renal Aguda.....	10
2. OBJETIVOS	13
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	15
3.1. Caracterização dos pacientes	16
3.2. Parâmetros estudados	18
3.2.1. Dados referentes ao acidente.....	18
3.2.2. Dados referentes aos pacientes	18
3.2.3. Avaliação laboratorial	22
3. 3. Dosagens laboratoriais	23
3.3.1. Dosagens bioquímicas	23
3.3.2. Dosagens hematológicas	25
3.3.3. Análise da urina	26
3.4. Parâmetros calculados.....	27
3.5. Análise Estatística	28

4. RESULTADOS	30
4.1. Caracterização da amostra estudada	31
4.2. Comparação entre grupo IRA e o grupo NÃO IRA	33
4. 2. 1. Dados referentes ao acidente	34
4. 2. 2. Dados referentes aos pacientes	36
4. 2. 3. Avaliação laboratorial de rabdomiólise	39
4. 2. 4. Avaliação hematológica e do tempo de coagulação	41
4. 2. 5. Avaliação da função renal	42
4. 3. Análise dos fatores de risco	48
5. DISCUSSÃO	50
6. CONCLUSÕES	72
7. ANEXOS	74
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	87

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 –	COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS IRA E NÃO IRA EM RELAÇÃO AO TEMPO DECORRIDO ENTRE O ACIDENTE E A ADMINISTRAÇÃO DA SOROTERAPIA ESPECÍFICA	35
FIGURA 2 –	COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS IRA E NÃO IRA EM RELAÇÃO À QUANTIDADE DE SORO ANTIOFÍDICO/SC ADMINISTRADO	35
FIGURA 3 –	COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS IRA E NÃO IRA EM RELAÇÃO À DEPURAÇÃO DE CREATININA NA ADMISSÃO	44
FIGURA 4 –	COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS IRA E NÃO IRA EM RELAÇÃO À DEPURAÇÃO DE CREATININA DE ALTA	44
FIGURA 5 –	CORRELAÇÃO NEGATIVA ENTRE TEMPO PARA ADMINISTRAÇÃO DO SORO ANTIOFÍDICO ESPECÍFICO E DEPURAÇÃO DE CREATININA NA ADMISSÃO	47
FIGURA 6 –	CORRELAÇÃO NEGATIVA ENTRE VALOR DE CK NA ADMISSÃO E DEPURAÇÃO DE CREATININA NA ADMISSÃO.....	47
FIGURA 7 –	CORRELAÇÃO POSITIVA ENTRE VOLUME URINÁRIO NA ADMISSÃO E DEPURAÇÃO DE CREATININA NA ADMISSÃO.....	48

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – PREVALÊNCIA DE IRA APÓS ENVENENAMENTO CROTÁLICO	11
TABELA 2 – CLASSIFICAÇÃO DO ACIDENTE CROTÁLICO QUANTO À GRAVIDADE E SOROTERAPIA RECOMENDADA	19
TABELA 3 – COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS IRA E NÃO IRA EM RELAÇÃO AOS DADOS REFERENTES AO ACIDENTE CROTÁLICO	36
TABELA 4 – COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS IRA E NÃO IRA EM RELAÇÃO AOS DADOS CLÍNICOS DAS VÍTIMAS DE ACIDENTE CROTÁLICO	38
TABELA 5 – COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS IRA E NÃO IRA EM RELAÇÃO AOS DADOS LABORATORIAIS INDICATIVOS DE RABDOMIÓLISE	40
TABELA 6 – COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS IRA E NÃO IRA EM RELAÇÃO AOS DADOS LABORATORIAIS HEMATOLÓGICOS E DE COAGULAÇÃO	42
TABELA 7 – COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS IRA E NÃO IRA EM RELAÇÃO AOS DADOS LABORATORIAIS DE FUNÇÃO RENAL	46
TABELA 8 – VARIÁVEIS INDEPENDENTES ASSOCIADAS À IRA	49

RESUMO

Pinho, F.M.O. **Insuficiência renal aguda após envenenamento crotálico: prevalência e fatores de risco - um estudo prospectivo.** São Paulo, 2004. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

O envenenamento crotálico é responsável por, aproximadamente, 10% dos acidentes causados por serpentes peçonhentas no Brasil. A peçonha crotálica possui ação neurotóxica, miotóxica, nefrotóxica e coagulante. Insuficiência renal aguda (IRA) é a principal complicação nas vítimas que sobrevivem aos efeitos iniciais da peçonha, sendo importante causa de óbito para esses pacientes. Os objetivos deste estudo foram determinar prospectivamente a prevalência e os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de IRA após envenenamento crotálico. Foram estudadas 100 vítimas de acidente crotálico admitidas no Hospital Doenças Tropicais (HDT) de Goiânia-GO, no período de 07/1998 a 05/2000 e de 08/2001 a 03/2003 (43 meses). Os pacientes foram tratados com soro antiofídico específico (SAC) e estudados desde a admissão até alta hospitalar ou óbito. IRA foi definida como depuração de creatinina endógena (FG) < 60 mL/min/1,73m² nas primeiras 72 horas após o acidente. Os dados foram expressos como mediana (faixa de variação) ou % e analisados pelos testes de Mann-Whitney e Fisher e por regressão logística (RL). Vinte e nove pacientes desenvolveram IRA (29%) e 7 (24% dos pacientes com IRA) realizaram diálise. Ocorreram 3 óbitos, todos no grupo de pacientes com IRA. Comparando-se os pacientes que desenvolveram IRA e os que mantiveram FG = 60 mL/min/1,73m², constatou-se que os primeiros apresentaram menor superfície corpórea [1,55 (0,6-2,3) vs 1,7 (0,6-2,1) m²,

p= 0,0097], receberam SAC mais tardiamente [12 (2-48) vs 2 (1-14) h, p< 0,0001] e em maior quantidade [190 (90,4-536) vs 158 (75-500) mg/m², p< 0,0001], apresentaram maior prevalência de acidentes graves [26 (90%) vs 38 (54%), p= 0,0005], maior prevalência de ptose palpebral [29 (100%) vs 50 (70%), p= 0,0003], maior prevalência de tempo de coagulação (TC) anormal [24 (83%) vs 36 (51%), p= 0,003], menor diurese na admissão [62,4 (0-182) vs 99,6 (24,6-325) mL/h, p= 0,0004], menor valor de FG mínima [39 (0-54) vs 85 (61-110) mL/min/1,73m², p< 0,0001], maior elevação de creatinoquinase (CK) [50.250 (69-424.120) vs 1.108 (88-133.170) U/L, p< 0,0001] e menor FG de alta [87,5 (22-105) vs 102,1 (91-145) mL/min/1,73m², p< 0,0001]. Apesar de não ter havido significância estatística, pacientes com IRA também eram mais jovens [24 (3-59) vs 32 (3-61) anos, p= 0,09]. Os dois grupos receberam quantidade similar de hidratação. O modelo de RL foi baseado em TC anormal, idade (< 12 anos e > 50 anos), tempo para receber SAC (> 120 min), CK de admissão (> 2.000 U/L) e diurese na admissão (> 90 mL/h). Idade < 12 anos (OR: 5,6, p= 0,026), tempo para receber SAC (OR: 11,1, p= 0,032), CK de admissão (OR: 12,7, p= 0,0009) foram identificados como fatores de risco independentes para o desenvolvimento de IRA, enquanto que diurese na admissão (OR: 0,20, p= 0,014) foi um fator independente associado à proteção. Estes resultados revelaram que IRA por envenenamento crotálico tem alta prevalência (29%). Demora em receber SAC, CK de admissão superior a 2.000 U/L e idade inferior a 12 anos foram fatores de risco independentes para desenvolver IRA. Diurese na admissão acima de 90 mL/h foi um fator protetor.

SUMMARY

Pinho, F.M.O. **Crotalus snakebite-induced acute renal failure: prevalence and risk factors – a prospective survey.** São Paulo, 2004. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Approximately 10% of poisonous snakebites in Brazil are caused by *Crotalus* snakes. Its venom is neurotoxic, myotoxic, coagulant and causes renal injury. In fact, acute renal failure (ARF) is the major complication in patients surviving the early effects of the venom and a significant cause of death for these patients. The objectives of the present study were to assess prospectively the prevalence and risk factors for *Crotalus* venom-induced ARF. One hundred *Crotalus* snakebite patients admitted at Goiania's Tropical Diseases Hospital – GO, Brazil from July 1998 to May 2000 and August 2001 to March 2003 (43 months) were studied. The patients received specific antivenom (AV) and were evaluated from hospital admission until discharge or death. ARF was defined as creatinine clearance (GFR) < 60 mL/min/1.73m² in the first 72 hours following the snakebite. Data are median (variation range) or % and were analyzed by Mann-Whitney's or Fisher's test and by logistic regression. ARF developed in 29 patients (29%) and 7 (24% of ARF patients) received dialysis. There were 3 deaths, all in the ARF group. When ARF patients were compared to patients that preserved GFR = 60 mL/min/1.73m², it was found that ARF patients had smaller body surface area [1.55 (0.6-2.3) vs 1.7 (0.6-2.1) m², $p= 0.0097$], received AV therapy later [12 (2-48) vs 2 (1-14) hours, $p< 0.0001$], received larger AV amount [190 (90-536) vs 158 (75-500) mg/m², $p< 0.0001$], had higher % of accidents classified as severe [26 (90%) vs 38 (54%), $p= 0.0005$], more palpebral ptosis [29

(100%) vs 50 (70%), $p= 0.0003$], more cases with abnormal coagulation time (CT) [24 (83%) vs 36 (51%), $p= 0.003$], lower diuresis at admission [62.4 (0-182) vs 99.6 (24.6-325) mL/h, $p= 0.0004$], lower GFR nadir [39 (0-54) vs 85 (61-110) mL/min/1.73m², $p< 0.0001$], higher creatine kinase (CK) [50,250 (69-424,120) vs 1,108 (88-133,170) U/L, $p< 0.0001$] and lower GFR at discharge [87.5 (22-105) vs 102.1 (91-145) mL/min/1.73m², $p< 0.0001$]. Patients with ARF were younger, but this difference did not reach statistical significance [24 (3-59) vs 32 (3-61) years, $p= 0.09$]. Both groups received similar amount of hydration. Logistic regression model was based on abnormal CT, age (< 12 years and > 50 years), time to AV administration (>120 min), CK at admission ($> 2,000$ U/L) and diuresis at admission (> 90 mL/h). Age < 12 years (OR: 5.6, $p= 0.026$), time to AV administration (OR: 11.1, $p= 0.032$), CK at admission (OR: 12.7, $p= 0.0009$) were identified as independent risk factors for ARF, while diuresis at admission (OR: 0.20, $p= 0.014$) was an independent protective factor for renal function. These results showed that *Crotalus* venom-induced ARF has a high prevalence (29%) and that delay for AV treatment, CK values higher than 2,000 U/L at admission and age lower than 12 years were independent risk factors for the development of ARF. Diuresis at admission above 90 mL/h was a protective factor.

1. INTRODUÇÃO

1. 1. Acidentes Ofídicos

Os acidentes causados por serpentes peçonhentas representam problema significativo de Saúde Pública nos países tropicais pela frequência que ocorrem e morbi-mortalidade que ocasionam (BARRAVIERA 1990, 1993).

Existem aproximadamente 3.000 espécies de serpentes, das quais 10 a 14% são peçonhentas (RUSSEL 1980; CARDOSO, BRANDO 1982). A Organização Mundial de Saúde (OMS) calcula que ocorram, por ano, no mundo, aproximadamente 125.000 mortes entre 2.500.000 acidentes por serpentes peçonhentas (CHIPPAUX 1998).

A mortalidade dos acidentados varia nas diferentes regiões do planeta (CHIPPAUX 1998). Na Ásia, principalmente na Índia, Myamar e Malásia, ocorrem mais de dois milhões de envenenamentos ofídicos por ano, com cerca de 100.000 óbitos. Nesta região, a serpente mais importante é a *Vipera russelli* (RIBEIRO *et al.* 1995; CHIPPAUX 1998). Na Nigéria, ocorrem 600 casos por 100.000 habitantes, com taxa de mortalidade em torno de 12%, sendo as serpentes do gênero *Echis spp* responsáveis pela maior parte dos acidentes (PUGH, THEAKSTON 1980). Na Austrália, a incidência é de 3 a 18 casos por 100.000 habitantes (SUTHERLAND, LEONARD 1995), sendo a *Pseudonaja* e a *Notechis* responsáveis pela maioria dos

óbitos (CHIPPAUX 1998). Na Europa, Estados Unidos e Canadá, os acidentes ofídicos são relativamente raros, ocorrendo 15 a 30 casos fatais entre 8.000 envenenamentos por ano (NELSON 1989; CHIPPAUX 1998).

No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde (MS), ocorrem entre 19.000 a 22.000 acidentes ofídicos por ano, com letalidade ao redor de 0,45% (BRASIL 2001). A maioria destes acidentes deve-se a serpentes do gênero *Bothrops* (jararaca, jararacuçu, caiçara, urutu, combóia, entre outros) e *Crotalus* (cascavel), sendo raros os produzidos por *Lachesis* (surucucu, surucutinga) e *Micrurus* (coral) (AMARAL *et al.* 1986).

Segundo a Coordenação Nacional de Controle de Zoonoses e Animais Peçonhentos (CNCZAP) do MS, no período de 1990 a 1993, ocorreram 81.611 acidentes causados por serpentes peçonhentas no País (20.000 casos por ano). A incidência média foi de 13,5 acidentes/100.000 habitantes, com a Região Centro-Oeste contribuindo com o maior índice, isto é 33 acidentes/100.000 habitantes (BRASIL 2001). Considerando-se os acidentes em que o tipo da serpente foi informado, o gênero *Bothrops* foi responsável por 90,5% dos casos, *Crotalus* por 7,7%, *Lachesis* por 1,4% e *Micrurus* por 0,4%. Os envenenamentos crotálicos foram responsáveis pela maior letalidade, que correspondeu a 1,9% (BRASIL 2001).

Aproximadamente 1.100 casos de acidentes causados por serpentes peçonhentas são notificados anualmente no Estado de Goiás, com um coeficiente de incidência de 21,7/100.000 habitantes, superando a média nacional. Destes, 21% são causados por serpente do gênero *Crotalus*, responsável também pela maioria dos óbitos (1%) (PINHO *et al.* 2004).

1. 2. Acidente Crotálico

A Serpente

As serpentes do gênero *Crotalus* encontradas no Brasil apresentam as características comuns às serpentes peçonhentas: cabeça triangular, um par de fossetas loreais (órgão sensorial termorreceptor), olhos pequenos com pupilas em fenda, escamas na cabeça e dentes inoculadores de peçonha (AMARAL 1978; BRASIL 2001).

A cascavel sul-americana pertence à família *Viperidae*, sub-família *Crotalinae*, gênero *Crotalus* e está representada no Brasil por apenas uma espécie, a *Crotalus durissus*, distribuída em cinco subespécies (HOGE, ROMANO 1972, 1978/79):

- *Crotalus durissus terrificus*, encontrada nas zonas altas e secas da Região Sul oriental e meridional, desde o Rio Grande do Sul até Minas Gerais. A sua denominação popular é cascavel ou boiquira;
- *Crotalus durissus collilineatus*, distribuída nas regiões secas do Centro-Oeste do Brasil, desde Goiás, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais e norte do Estado de São Paulo. As denominações populares são cascavel e maracabóia;
- *Crotalus durissus cascavella*, encontrada nas áreas de caatinga do Nordeste brasileiro, desde o Maranhão até Minas Gerais. É popularmente denominada cascavel e cascavel de quatro ventos;
- *Crotalus durissus ruruima*, observada nos Estados de Roraima, Amapá, Pará, Amazonas e Rondônia, denominada popularmente por boiçununga e maracá;

- *Crotalus durissus marajoensis*, distribuída na Ilha de Marajó, onde recebe as denominações de boicininga, boiçununga e maracá.

As *Crotalus durissus* são robustas e seu comprimento atinge cerca de um metro. Alguns machos podem atingir 1,4 a 1,6 m e, excepcionalmente, 1,8 m (CAMPBELL 1989; AZEVEDO-MARQUES *et al.* 1992). Sua particularidade mais proeminente é a presença do guizo ou chocalho no extremo caudal, característica peculiar deste gênero, que facilita a sua identificação (BRASIL 2001; MELGAREJO 2003). O corpo apresenta colorido castanho-claro, sobre o qual se destaca uma fileira de manchas dorsais losangulares de cor marrom-escura, marginadas de branco ou amarelo (MELGAREJO 2003).

Estas serpentes são geralmente encontradas em campos abertos, áreas secas, arenosas e pedregosas e, raramente, na faixa litorânea. Não estão presentes em florestas ou no Pantanal (BRASIL 2001). Atualmente, sua área de ocorrência está em expansão, devido aos desmatamentos e aumento das áreas para agropecuária (MARQUES 2003).

Possuem hábitos vespertinos e crepusculares e são consideradas serpentes terrícolas, ou seja, abrigam-se e caçam no chão ou na vegetação. Alimenta-se de pequenos roedores. Seus predadores mais importantes são as aves (gaviões, seriemas, garças e emas). As *Crotalus* são vivíparas, isto é, seus filhotes, média de 14 por ninhada, são paridos já formados (MARQUES 2003; MELGAREJO 2003).

São pouco ágeis e menos agressivas do que as serpentes do gênero *Bothrops*, porém mais agressivas que as dos gêneros *Lachesis* e *Micrurus* (BARRAVIERA 1990; MELGAREJO 2003).

A Peçonha

A composição da peçonha crotálica é complexa, incluindo enzimas, toxinas e peptídeos (TAKEDA *et al.* 1985; BERCOVICI *et al.* 1987). É considerada a peçonha mais tóxica entre as serpentes brasileiras, com relatos de letalidade de até 72% nos casos não tratados (VITAL BRAZIL 1972). As suas toxinas incluem a crotoxina, crotamina, giroxina, convulxina e uma enzima similar à trombina (VITAL BRAZIL 1980; KAMIGUTI, CARDOSO 1989; OSHIMA-FRANCO *et al.* 1999).

A crotoxina é o componente responsável pela alta toxicidade da peçonha crotálica (SLOTTA, FRAENKEL-CONRAT 1938/39) e apresenta atividade neurotóxica (VITAL BRAZIL *et al.* 1966) e miotóxica (AZEVEDO-MARQUES *et al.* 1985; CUPO *et al.* 1988), representando mais de 50% das proteínas contidas na peçonha (OSHIMA-FRANCO *et al.* 1999). É uma potente neurotoxina pré-sináptica, agindo nas terminações nervosas motoras, produzindo bloqueio neuromuscular e, conseqüentemente, podendo provocar paralisias motora e respiratória (GOPALAKRISHNAKONE *et al.* 1984; KOUYOUMDJIAN *et al.* 1986). Pode também induzir lesão muscular esquelética, causando rabdomiólise de grande intensidade (AZEVEDO-MARQUES *et al.* 1987, 1992).

A crotamina, que é aproximadamente 18 vezes menos tóxica do que a crotoxina, tem sido pouco estudada em função de sua baixa concentração na peçonha (VITAL BRAZIL 1980, 1990). Possui pequena atividade miotóxica, que induz necrose de musculatura esquelética (MEBS, OWNBY 1990).

Os mecanismos de ação da giroxina são também pouco conhecidos. Sabe-se apenas que produz síndrome convulsiva temporária em camundongos, caracterizada por opistótonos e por rápidos movimentos de rotação sobre o corpo em torno de seu eixo longitudinal (BARRIO 1961).

A convulxina, toxina de elevado peso molecular, produz convulsões, perturbações respiratórias e circulatórias (VITAL BRAZIL 1980; PRADO-FRANCESCHI 1990). Estudos recentes indicam que ela possui potente atividade indutora de agregação plaquetária (FRANCISCHETTI *et al.* 1997). O seu papel no envenenamento ofídico ainda não está bem esclarecido.

Outro componente importante da peçonha é uma enzima similar à trombina, que possui a capacidade de transformar fibrinogênio em fibrina e está implicada nos distúrbios da coagulação presentes em cerca de 40 a 50% dos pacientes com envenenamento crotálico (BARRAVIERA 1990; JORGE, RIBEIRO 1992). Os pacientes podem apresentar sangue incoagulável com afibrinogenemia sem consumo de plaquetas (AMARAL *et al.* 1988; THOMAZINI *et al.* 1991; SANO-MARTINS *et al.* 2001).

O efeito da peçonha crotálica é, portanto, multifatorial, afetando vários sistemas e órgãos do organismo (BARRIO 1961; VITAL BRAZIL 1980; AZEVEDO-MARQUES *et al.* 1985; AMARAL *et al.* 1986; MAGALHÃES *et al.*

1986; AZEVEDO-MARQUES *et al.* 1987; CUPO *et al.* 1988). As principais manifestações clínicas são neurotoxicidade, miotoxicidade, nefrotoxicidade e ação coagulante.

Quadro Clínico

O acidente crotálico torna-se mais freqüente no período chuvoso, acometendo mais indivíduos do sexo masculino, na faixa etária de 20 a 39 anos, e trabalhadores rurais (BARRAVIERA 1990; JORGE, RIBEIRO 1990, 1992; FEITOSA *et al.* 1997). O quadro clínico do acidente crotálico inclui manifestações locais e sistêmicas.

Manifestações locais: pode-se observar no local da picada desde um simples arranhão até marca puntiforme única ou dupla. Em geral não há reação local, embora um pequeno edema possa estar presente. A dor, quando ocorre, não é intensa. Pode ocorrer parestesia local ou regional, persistente por várias semanas (BARRAVIERA 1990).

Manifestações sistêmicas gerais: mal-estar, prostração, sudorese, náuseas, vômitos, sonolência ou inquietação e sensação de boca seca podem aparecer precocemente (BRASIL 2001).

Manifestações neurológicas: surgem nas primeiras horas e geralmente melhoram a partir do segundo dia do acidente. O fácies é característico e denominado “fácies neurotóxico de Rosenfeld”, com ptose palpebral uni ou

bilateral, flacidez da musculatura da face, alteração do diâmetro pupilar (midríase bilateral semiparalítica) e incapacidade de movimentação do globo ocular (oftalmoplegia). A maioria dos pacientes apresenta visão turva e/ou dupla (diplopia), indicando, em conjunto com as alterações da musculatura da face, comprometimento dos III, IV e VI pares de nervos cranianos (ROSENFELD 1971; VITAL BRAZIL 1982; BARRAVIERA 1990; AZEVEDO-MARQUES *et al.* 1992). Como manifestações menos freqüentes, pode-se encontrar paralisia velopalatina, com dificuldade à deglutição, alterações do paladar e olfato e dificuldade respiratória (BARRAVIERA 1990).

Manifestações musculares: em decorrência da miotoxicidade da peçonha, ocorre mialgia intensa e generalizada e a urina pode tornar-se escura, de cor avermelhada ou vinhosa, traduzindo a excreção da mioglobina liberada pelo tecido muscular (KUROKAWA, HONDA 1983; AZEVEDO-MARQUES *et al.* 1985, 1987, 1992; MAGALHÃES *et al.* 1986; CUPO *et al.* 1988, 1990; BARRAVIERA 1990; JORGE, RIBEIRO 1990). Frequentemente ocorrem elevações de creatinoquinase (CK), desidrogenase láctica (DHL), aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), enzimas presentes nas células musculares (BARRAVIERA *et al.* 1995).

Manifestações hematológicas: as alterações hematológicas, principalmente a incoagulabilidade sanguínea, ocorrem algumas horas após o acidente e regredem com tratamento adequado. As manifestações

hemorrágicas, quando presentes, são discretas e sangramento sistêmico é raramente observado nesse tipo de envenenamento (AMARAL *et al.* 1980, 1988; JORGE, RIBEIRO 1988, 1992; BARRAVIERA 1990; THOMAZINI *et al.* 1991; BRASIL 2001).

1. 3. Insuficiência Renal Aguda

A insuficiência renal aguda (IRA) representa uma das principais complicações do acidente com serpentes peçonhentas (RIBEIRO *et al.* 1998). Desenvolvimento de lesão renal tem sido associado à praticamente todas as serpentes peçonhentas, porém casos de IRA são mais freqüentes após acidentes por *Vipera russelli*, na Ásia e por serpentes do gênero *Bothrops* e *Crotalus*, na América do Sul (CHUGH 1989; BURDMANN *et al.* 1997).

A IRA é a principal complicação nos pacientes que sobrevivem às ações iniciais da peçonha crotálica (AMARAL *et al.* 1986; JORGE, RIBEIRO 1990; RIBEIRO *et al.* 1998), sendo considerada a principal causa de óbito nestes acidentes (AMARAL *et al.* 1986; JORGE, RIBEIRO 1990; RIBEIRO *et al.* 1998). Apesar do acidente crotálico ser aproximadamente 10 vezes menos freqüente do que o botrópico, o número absoluto de casos de IRA reportados na literatura com os dois gêneros de serpente é semelhante (BURDMANN *et al.* 1993).

A prevalência descrita de IRA após acidente crotálico varia de 13 a 31% (CUPO *et al.* 1985; PINTO *et al.* 1987; JORGE, RIBEIRO 1992; SILVEIRA, NISHIOKA 1992) (tabela 1). No entanto, os dados disponíveis baseiam-se em análises retrospectivas, com utilização de parâmetros pouco sensíveis para determinação da função renal, como creatinina sérica (PINTO *et al.* 1987; SILVEIRA, NISHIOKA 1992; RIBEIRO *et al.* 1998) e/ou pouco específicos como diurese (SILVA *et al.* 1979; AMARAL *et al.* 1986; MAGALHÃES *et al.* 1986; JORGE, RIBEIRO 1992).

TABELA 1 – PREVALÊNCIA DE IRA APÓS ENVENENAMENTO CROTÁLICO

Autores	Ano	Estudo	n	Diagnóstico de IRA	% IRA
Cupo e col.	1985	Retrospectivo	35	Elevação creatinina	31
Pinto e col.	1987	Retrospectivo	114	Elevação creatinina	18,4
Silveira e Nishioka	1992	Retrospectivo	87	Elevação uréia e creatinina	18
Jorge e Ribeiro	1992	Retrospectivo	249	Presença oligoanúria	12,9

A IRA após acidente crotálico pode ocorrer poucas horas após a picada, sendo geralmente diagnosticada nas primeiras 24 a 48 horas (SILVA *et al.* 1979; AMARAL *et al.* 1986; BRASIL 2001). A lesão histológica mais comumente encontrada é a necrose tubular aguda (AMORIM, MELLO 1952; AZEVEDO-MARQUES *et al.* 1985; VÊNCIO 1988), porém casos de nefrite intersticial também foram descritos (BURDMANN *et al.* 1989).

A peçonha crotálica é de excreção predominantemente renal (RAAB, KAISER 1966) e causa queda precoce da filtração glomerular e do fluxo sanguíneo renal com recuperação parcial após 24 horas (VIDAL *et al.* 1997). Estudos experimentais recentes demonstram que a patogênese da insuficiência renal aguda (IRA) por peçonha crotálica está relacionada a rabdomiólise, vasoconstrição e efeito nefrotóxico direto (VIDAL *et al.* 1997; MARTINS *et al.* 1998; CASTRO 2003). A crotoxina é provavelmente o principal componente responsável pela lesão renal (MONTEIRO *et al.* 2001; MARTINS *et al.* 2002).

Considerando-se que o desenvolvimento de insuficiência renal aguda é complicação freqüente e a principal causa de óbito após envenenamento crotálico, pretende-se estudar prospectivamente a prevalência e os fatores de risco relacionados à IRA induzida por esta peçonha.

2. OBJETIVOS

Determinar prospectivamente:

- Prevalência de insuficiência renal aguda após envenenamento crotálico;
- Fatores de risco relacionados à gênese do comprometimento renal.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. Caracterização dos pacientes

Foram analisados, de maneira prospectiva, indivíduos vítimas de acidente crotálico admitidos no Hospital de Doenças Tropicais de Goiânia - GO (HDT). O HDT, centro de referência para o atendimento dos acidentes ofídicos no Estado de Goiás e regiões vizinhas, é um hospital com 150 leitos que oferece à população pediátrica e adulta pronto atendimento durante 24 horas, incluindo suporte para tratamento intensivo.

Critério de inclusão:

- Indivíduos vítimas de envenenamento crotálico, admitidos no HDT, que aceitaram participar do estudo.

O diagnóstico do acidente crotálico foi baseado na identificação da serpente causadora da picada (pela descrição realizada pela vítima ou quando a serpente foi trazida ao hospital) e/ou pela presença de quadro clínico característico deste tipo de acidente nas primeiras 24 horas de internação. Considerou-se quadro clínico característico como presença de fácies neurotóxica (ptose palpebral, flacidez da musculatura da face e

oftalmoplegia), presença de visão turva e/ou dupla, mialgia e lesão inflamatória discreta ou mesmo ausente no local da picada.

Critério de exclusão:

- Pacientes que apresentavam evidência clínico-laboratorial sugestiva de insuficiência renal crônica (IRC).

Definição de Insuficiência Renal Aguda:

- Insuficiência renal aguda (IRA) foi definida como depuração de creatinina endógena (FG) $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ nas primeiras 72 horas após o envenenamento.

O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética do Hospital de Doenças Tropicais (HDT) e do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Os pacientes só foram incluídos no estudo depois de assinado o consentimento pós-informado. No caso de vítimas menores de 18 anos, o consentimento foi assinado pelo seu responsável legal.

3. 2. Parâmetros estudados

3.2.1. Dados referentes ao acidente

Foram analisados o ambiente e o mês de ocorrência, a hora e o local da picada, uso de torniquete, a classificação do envenenamento segundo critérios estabelecidos pelo MS (leve, moderado ou grave) (tabela 2), o tipo de soro antiofídico administrado, o tempo decorrido entre o acidente e a administração da soroterapia específica e a quantidade de soro administrada por superfície corpórea.

3.2.2. Dados referentes aos pacientes

Registrou-se sexo, idade, superfície corpórea, profissão atual, antecedente de doenças crônicas (insuficiência cardíaca, hipertensão arterial ou diabetes melito), uso concomitante de medicamentos, tempo de internação, necessidade de tratamento dialítico e letalidade.

TABELA 2 – CLASSIFICAÇÃO DO ACIDENTE CROTÁLICO QUANTO À GRAVIDADE E SOROTERAPIA RECOMENDADA

Manifestações e Tratamento	Classificação (avaliação inicial)		
	Leve	Moderado	Grave
Fácies miastênica e visão turva	ausente ou tardia	discreta ou evidente	evidente
Mialgia	ausente ou discreta	discreta	intensa
Urina vermelha ou marrom	ausente	ausente ou pouco evidente	presente
Oligúria ou Anúria	ausente	ausente	presente ou ausente
Tempo de Coagulação (TC)	normal ou alterado	normal ou alterado	normal ou alterado
Soroterapia (mg/nº ampolas) SAC-SABC *	75 mg (5 ampolas)	150 mg (10 ampolas)	300 mg (20 ampolas)
Via de administração	intravenosa	intravenosa	intravenosa

* SAC= soro anticrotático / SABC= soro antibotrópico-crotático
 Fonte: Fundação Nacional de Saúde (FUNASA) - Ministério da Saúde, 2001
 (tabela modificada)

Anotou-se também a ocorrência de mialgia e alterações urinárias (volume e cor) referidas pelo paciente, bem como a presença de ptose palpebral e sangramentos. Peso (kg), medida da pressão arterial sistólica e diastólica (mmHg), volume de hidratação endovenosa infundida (mL/kg/h) e diurese (mL/h) foram analisados diariamente. A pressão arterial foi aferida no membro superior direito do paciente em posição supina, por técnica auscultatória indireta utilizando esfigmomanômetro de coluna de mercúrio com manguito de tamanho adequados para crianças ou adultos. Utilizou-se da média de duas determinações da pressão arterial realizadas após um período de repouso de pelo menos 5 minutos.

Tratamento inicial dos pacientes

Todos os pacientes foram submetidos à soroterapia específica anticrotática na admissão (10 mL/ampola, produzido pelo Instituto Butantan, São Paulo-SP, Brasil), quando não havia sido realizado tratamento prévio adequado em outra unidade de saúde. O soro anticrotático (SAC) foi administrado por via endovenosa, sem diluição, em infusão de 20 a 30 minutos, seguindo as dosagens preconizadas pelo MS, de acordo com a classificação do acidente (tabela 2). Pacientes que apresentavam tempo de coagulação alterado após 12 horas da administração do soro antiofídico, recebiam dose adicional do soro (150 mg – 10 ampolas de SAC). Além disso, quando necessário, profilaxia do tétano foi realizada em todos os pacientes. No caso de desenvolvimento

de infecção (local ou sistêmica), os pacientes foram tratados com antibioticoterapia adequada.

Na admissão, seguindo a rotina do hospital, foi realizada hidratação com solução alcalinizante em todos os pacientes, com volume de 3 a 6 litros/dia, respeitando a necessidade e quadro clínico de cada indivíduo. Esta solução (500 mL de soro glicosado a 5%, 25 mL de manitol a 20%, 10 mL de cloreto de sódio a 20% e 20 mL de bicarbonato de sódio a 8,4%) teve o objetivo de prevenir a lesão renal por rabdomiólise. Se o fluxo urinário permanecia satisfatório (1 a 2 mL/kg/h na criança e 30 a 40 mL/h no adulto), mantendo uma adequada hidratação segundo as recomendações do MS (BRASIL 2001), a solução alcalinizante era mantida por 48 a 72 horas. Se o paciente permanecia oligúrico (diurese < 400 mL/dia) ou anúrico (diurese < 100 mL/dia), mesmo com hidratação efetiva, era suspensa a solução alcalinizante e iniciada estimulação diurética com furosemida (dose de 240 a 480 mg/dia).

O tratamento dialítico foi indicado por uremia e/ou hipervolemia. A primeira foi definida clinicamente pela presença de sinais e sintomas específicos (alteração de nível de consciência, náuseas e vômitos, sangramentos sistêmicos ou pericardite, sem outras causas identificadas) e laboratorialmente como uréia > 200 mg/dL e/ou hipercalemia (potássio sérico > 5,5 mEq/L) e/ou acidose metabólica grave (bicarbonato sérico < 15 mEq/L), as duas últimas não responsivas ao tratamento clínico. Já a hipervolemia foi definida como balanço hídrico positivo com repercussão clínica significativa (insuficiência cardíaca ou respiratória ou piora das

mesmas). Quando necessário, usou-se diálise peritoneal intermitente (DPI) com média de 30 banhos por sessão.

3.2.3. Avaliação laboratorial:

Coletou-se amostra de sangue à admissão e diariamente até 72 horas após o acidente. Quando o paciente apresentava IRA, continuou-se coletando amostra de sangue de 3 em 3 dias até a alta ou óbito.

As amostras de sangue foram usadas para dosagens de sódio, potássio, cálcio, fósforo, ácido úrico, creatinina, albumina, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), creatinoquinase (CK), desidrogenase láctica (DHL), pH e bicarbonato, bem como para determinação do tempo de coagulação sanguínea (TC), hematócrito, hemoglobina, contagem de leucócitos (totais, bastonetes e eosinófilos), plaquetas e de reticulócitos.

No dia da admissão, a urina foi colhida no mínimo durante 6 horas e no máximo durante 24 horas, dependendo da hora da internação e do volume urinário do paciente. Seqüencialmente, foi colhida e analisada diariamente em todos os pacientes (volume urinário de 12h) até 72 horas após o acidente. Após este período inicial, continuava a ser coletada nos pacientes que desenvolviam IRA, a cada três dias, até alta ou óbito. Os volumes urinários da admissão e de 12 horas foram usados para as dosagens de proteinúria e de creatinina urinária.

Procedeu-se também à coleta de amostra de urina isolada, na admissão e depois, durante a internação, na primeira urina da manhã. Esta amostra foi colhida diariamente nas primeiras 72 horas após o acidente e depois, nos pacientes que desenvolviam IRA, a cada três dias até alta ou óbito. Nesta amostra, foram realizadas dosagens de sódio, potássio, creatinina e pH.

Os resultados das dosagens séricas e urinárias foram utilizados para calcular a fração de excreção de sódio (FeNa), fração de excreção de potássio (FeK) e a depuração de creatinina endógena (FG).

Todos os exames laboratoriais foram realizados no Laboratório Clínico do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (UFG), exceto o TC que foi feito diariamente à beira do leito.

3.3. Dosagens laboratoriais

3.3.1. Dosagens bioquímicas

As seguintes dosagens foram realizadas em aparelho automatizado Mega Merk 1.0 (Darmstadt, Germany), pelos métodos abaixo-especificados:

Sódio - determinado por análise automática por eletrodo íon seletivo. O resultado foi expresso em mEq/L. (Valor referencial: 135-144 mEq/L)

Potássio - determinado por análise automática por eletrodo íon seletivo.

O resultado foi expresso em mEq/L. (Valor referencial: 3,6-4,8 mEq/L)

Cálcio - determinado por método colorimétrico. O resultado foi expresso em mg/mL. (Valor referencial: 8,0-10,4 mg/mL)

Fósforo - determinado por método colorimétrico. O resultado foi expresso em mg/mL. (Valor referencial: 2,5-4,8 mg/mL)

Aspartato aminotransferase (AST) - utilizou-se o método cinético UV. O resultado foi expresso em UI/L. (Valor referencial: 10-35 UI/L)

Alanina aminotransferase (ALT) - utilizou-se o método cinético UV. O resultado foi expresso em UI/L. (Valor referencial: 10-40 UI/L)

Creatinoquinase (CK) - dosada pelo método cinético CK-Nac ativado. O resultado foi expresso em U/L. (Valor referencial: 0-190 U/L)

Desidrogenase láctica (DHL) - determinado pelo teste UV otimizado e pelo método DGKCH. O resultado foi expresso em UI/L. (Valor referencial: 230-460 UI/L)

Ácido úrico – determinado por método automatizado uricase (PAP). O resultado foi expresso em mg/dL. (Valor referencial: 2,0-7,0 mg/dL)

Albumina – determinado por método gornal. O resultado foi expresso em g/dL. (Valor referencial: 3,5-5,5 g/dL)

Creatinina - dosada pelo método colorimétrico de Jaffé com desproteinização. O resultado foi expresso em mg/dL. (Valor referencial: 0,6-1,3 mg/dL)

3.3.2. Dosagens hematológicas

Hemograma - a contagem de leucócitos, plaquetas e a determinação do hematócrito e hemoglobina foram efetuados em contador eletrônico automático Cell-Dyn 3.000 - 5.4 (Abbot, Califórnia, E.U.A).

A contagem diferencial de leucócitos (bastonetes e eosinófilos) foi determinada em esfregaço de sangue, após a coloração pela técnica de Leishman.

Os resultados foram expressos em % para hematócrito (valor referencial: 36-50%), g/dL para hemoglobina (valor referencial: 12-18 g/dL), % para bastonetes (valor referencial: 1-5%) e eosinófilos (valor referencial: 1-5%) e uL para leucócitos totais (valor referencial: 4.000-11.000/uL) e plaquetas (valor referencial: 150.000-600.000/uL)

Contagem de reticulócitos - determinada por microscopia após coloração supravital de azul de cresil brilhante. O resultado foi expresso em %. (Valor referencial: 0,5-2%)

Tempo de coagulação (TC) - verificado pelo método de Lee White. O resultado foi expresso em minutos. Considera-se normal o TC < 10 minutos e incoagulável quando o TC for superior a 30 minutos.

Bicarbonato venoso - foi determinado em aparelho "Blood Gas Analyzer" (Radiometer ABL-5, Copenhagen, Dinamarca). O resultado foi expresso em mEq/L. (Valor referencial: 22-28 mEq/L)

pH sanguíneo - foi determinado em aparelho "Blood Gas Analyzer" (Radiometer ABL-5, Copenhagen, Dinamarca). (Valor referencial: 7,35-7,45)

3.3.3. Análise da urina

pH urinário - método colorimétrico realizado por meio de fita reagente (Multistix-Bayer, Buenos Aires, Argentina). As leituras foram feitas rigorosamente em 60 segundos após a colocação de uma gota de urina recém-colhida sobre a fita. (Valor referencial: 5,0-8,0)

Sódio urinário - determinado por análise automática por eletrodo íon seletivo. O resultado foi expresso em mEq/L. Dosagem realizada em aparelho automatizado Mega Merk 1.0 (Darmstadt, Germany).

Potássio urinário - determinado por análise automática por eletrodo íon seletivo. O resultado foi expresso em mEq/L. Dosagem realizada em aparelho automatizado Mega Merk 1.0 (Darmstadt, Germany).

Creatinina urinária - dosada pelo método colorimétrico de Jaffé com desproteinização. O resultado foi expresso em mg/dL. Dosagem realizada em aparelho automatizado Mega Merk 1.0 (Darmstadt, Germany).

Excreção urinária de proteínas - avaliada pelo método colorimétrico de Bradford modificado, utilizando-se o espectrofotômetro E-225D CELM 610nm (Brasil, 1990) . Os resultados foram expressos em mg/dL e mg/m²/h. (Valor referencial: 20-150 mg/dL ou = 4 mg/m²/h em urina de 12-24h) (NORMAN 1988)

3.4. Parâmetros calculados

A superfície corpórea foi determinada utilizando-se a fórmula abaixo e expressa em m² (DU BOIS, DU BOIS 1916):

$$SC (m^2) = 0,007184 \times A^{0,725} \times P^{0,425}, \text{ em que:}$$

SC: superfície corpórea em m²;

A: altura em cm;

P: peso em kg.

A filtração glomerular (FG) foi determinada pela depuração de creatinina endógena corrigida pela superfície corpórea e calculada pela equação:

$$FG = UCr \times V / PCr \times 1,73 / SC, \text{ em que:}$$

UCr: concentração urinária de creatinina em mg/dL;

PCr: concentração sérica de creatinina em mg/dL;

V: volume urinário em mL/min;

SC: superfície corpórea do paciente em m².

A fração de excreção de sódio e a fração de excreção de potássio foram calculadas pelas equações abaixo e expressas em %:

$$FeNa = (UNa / PNa) / (UCr / PCr) \times 100$$

$$FeK = (UK / PK) / (UCr / PCr) \times 100, \text{ em que:}$$

UNa: concentração urinária de sódio em mEq/L;

UK: concentração urinária de potássio em mEq/L;

PNa: concentração plasmática de sódio em mEq/L;

PK: concentração plasmática de potássio em mEq/L;

UCr: concentração urinária de creatinina em mg/dL;

PCr: concentração sérica de creatinina em mg/dL.

3.5. Análise Estatística

A base de dados foi construída em planilha de Excel (Programa Office versão 2000) e posteriormente analisada nos programas de software Graphpad InStat versão 3.0 (San Diego, Califórnia, USA, 1997) e Prism versão 2.0 (San Diego, Califórnia, USA, 1996). Os dados foram expressos como mediana (faixa de variação) ou %. Os pacientes foram estudados em conjunto e posteriormente alocados em dois grupos segundo a presença de IRA (grupo IRA, que apresentou $FG < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ nas primeiras 72 horas após o envenenamento e grupo NÃO IRA, que permaneceu com $FG \geq 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ no mesmo período), numa análise univariada. A diferença entre as frequências foi comparada usando o teste de probabilidade exato de Fisher. A significância das diferenças entre os grupos IRA e NÃO IRA foi avaliada utilizando o teste de Mann-Whitney.

O tempo decorrido entre o acidente e a soroterapia, quantidade de soro antiofídico/SC, FG na admissão e FG de alta foram exibidos como diagrama

de dispersão. Em cada figura, as linhas horizontais indicam os valores da mediana. Curvas de correlação de Spearman entre FG e variáveis significantes também foram apresentadas.

A análise univariada foi seguida por análise multivariada com regressão logística para determinação dos fatores de risco no desenvolvimento da IRA. O modelo inicial da regressão logística foi composto pelas variáveis significantes à análise univariada e por aquelas consideradas clinicamente importantes. Foram construídos dois modelos iniciais. O modelo 1 incluiu idade (até 12 anos e acima de 50 anos, referência 13 a 50 anos), tempo para soro (acima de 120 minutos), TC admissão anormal (TC superior a 10 minutos), CK admissão (acima de 2.000 U/L) e diurese na admissão (acima de 90 mL/h). No modelo 2, substituiu-se a idade por superfície corpórea ($SC > 1,5 \text{ m}^2$). As variáveis significantes foram avaliadas pelo teste de Wald.

O valor $p < 0,05$ foi considerado para indicar significância estatística.

4. RESULTADOS

4.1. Caracterização da amostra estudada

Foram registrados no Serviço de Emergência do Hospital de Doenças Tropicais de Goiânia-GO (HDT), entre julho de 1998 e maio de 2000 e entre agosto de 2001 e março de 2003 (43 meses), 104 internações de vítimas de envenenamento crotálico (dados fornecidos pelo Serviço de Arquivos Médicos – SAME do HDT-GO). Dentre os 104 pacientes internados, um foi excluído da análise por apresentar doença renal crônica prévia (litíase renal com hidronefrose bilateral e creatinina basal > 2 mg/dL) e três pacientes não foram acompanhados pelo estudo. Deste modo, 100 pacientes foram estudados prospectivamente, perfazendo, assim, um percentual de perdas de 2,9% (3/103).

Os 100 pacientes que permaneceram no estudo representam 17,3% do total de casos (578 casos) reportados no Estado de Goiás no mesmo período (dados fornecidos pelo Centro de Informação Toxicológica do Estado de Goiás – CIT/GO).

Entre os 100 pacientes estudados, os acidentes foram mais comuns entre os meses de novembro e maio, ocorrendo com maior frequência em região rural (94%). A identificação da serpente pelo paciente foi feita em 56% dos casos, sendo a mesma trazida ao hospital em apenas seis

ocasiões. Trinta e seis (36%) acidentes ocorreram entre 6 e 12 horas, 53 (53%) entre 12 e 18 horas e 11 (11%) entre 18 e 24 horas. Não houve registro de acidentes entre zero e 6 horas. Os membros inferiores foram acometidos em 79% e os superiores em 21% dos casos. O uso de torniquete foi referido em 20% dos casos, por um período sempre inferior a 60 minutos. Sessenta e quatro pacientes (64%) apresentaram sinais de envenenamento grave e 36 (36%), envenenamento moderado. A mediana do tempo decorrido entre o acidente e a administração do soro antiofídico específico foi de 3 (1-48) horas.

No primeiro atendimento médico, nove pacientes (9%) receberam soroterapia inadequada, sendo administrado em sete antiveneno botrópico (SAB) e em dois antiveneno crotálico (SAC), porém com dose insuficiente (inferior à preconizada pelo MS). Estes pacientes procuraram atendimento médico precocemente (menos de 2 horas após o acidente), recebendo, porém, soroterapia adequada horas mais tarde, quando percebido o erro na prescrição do soro antiofídico específico.

Seguindo orientação do MS, seis pacientes receberam dose complementar de SAC por continuar apresentando tempo de coagulação anormal 12 horas após a administração de dose inicial de soroterapia.

A idade das vítimas foi 30 (3-61) anos, 85% dos pacientes eram do sexo masculino, 52% trabalhadores rurais e 19% crianças com idade $\leq$ 12 anos. Três pacientes apresentavam antecedentes de hipertensão arterial sistêmica e um de diabetes melito. Nenhum paciente fazia ou fez uso de medicamentos considerados nefrotóxicos durante o período analisado.

Mialgia generalizada estava presente em 96% dos pacientes, urina escura em 59%, 47% relatavam redução de volume urinário e ptose palpebral foi observada em 79% das vítimas. Foram notados sinais flogísticos discretos no local da picada, que regrediram progressivamente e desapareceram até 72 horas após o acidente. Nenhum caso evoluiu com infecção local. Não ocorreu hipotensão ou choque em nenhum dos pacientes.

Apesar de 60% dos pacientes apresentarem TC anormal no momento da admissão (50% dos casos apresentavam sangue incoagulável), nenhum tipo de sangramento, local ou sistêmico, foi observado.

O tempo médio de internação destes pacientes foi de cinco (2-38) dias. Ocorreram três óbitos (3%) no período estudado.

4. 2. Comparação entre grupo IRA e o grupo NÃO IRA

Dos 100 pacientes estudados, 29 evoluíram com depuração de creatinina endógena inferior a 60 mL/min/1,73m² nas primeiras 72 horas após o acidente, perfazendo, portanto, prevalência de insuficiência renal aguda após envenenamento crotálico de 29%.

Todos os 29 pacientes que apresentaram IRA foram admitidos nas primeiras 72 horas após o acidente. Dentre eles, 22 (76%) chegaram até 24 horas pós-picada e todos desenvolveram IRA durante esse período. Os

setes restantes, que chegaram entre 24 e 72 horas após o acidente, foram admitidos com quadro de IRA já instalado.

Vale ressaltar que 6 dos 9 (66,7%) pacientes que receberam soroterapia inadequada evoluíram com IRA (cinco com SAB e um com SAC insuficiente).

4. 2. 1. Dados referentes ao acidente

O intervalo de tempo entre o acidente e a administração do soro específico foi significativamente maior nos pacientes que desenvolveram IRA do que nos que não desenvolveram IRA: 12 (2-48) h versus 2 (1-14) h ($p < 0,0001$). Houve diferença entre os grupos quanto à quantidade de soro antiofídico/SC administrada, tendo o grupo IRA recebido mais soro por superfície corpórea [190 (90 - 536) mg/m²] do que o grupo NÃO IRA [158 (75 - 500) mg/m², $p < 0,0001$].

Estes resultados estão representados nas figuras 1 e 2.

FIGURA 1 – COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS IRA E NÃO IRA EM RELAÇÃO AO TEMPO DECORRIDO ENTRE O ACIDENTE E A ADMINISTRAÇÃO DA SOROTERAPIA ESPECÍFICA

FIGURA 2 – COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS IRA E NÃO IRA EM RELAÇÃO À QUANTIDADE DE SORO ANTIOFÍDICO/SC ADMINISTRADO

Analisando-se a gravidade do acidente, notamos predomínio de casos graves no grupo IRA (89,7% de casos graves e 10,3% de moderados), enquanto o grupo NÃO IRA apresentou 53,5% de casos graves e 46,5% de moderados. Esta diferença foi estatisticamente significativa ($p=0,0005$).

Não houve diferença entre os dois grupos em relação ao local da picada. Os dados referentes ao acidente estão resumidos na tabela 3.

TABELA 3 – COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS IRA E NÃO IRA EM RELAÇÃO AOS DADOS REFERENTES AO ACIDENTE CROTÁLICO

	Grupo IRA	Grupo NÃO IRA	p
n	29	71	
Tempo para soroterapia (h)	12 (2-48)	2 (1-14)	< 0,0001
Quantidade de soro/ SC (mg/m ²)	190 (90-536)	158 (75-500)	< 0,0001
Gravidade do acidente (%)			0,0005
Moderado	10,3	46,5	
Grave	89,7	53,5	
Local da picada (%)			0,7872
Membros inferiores	82,8	77,5	
Membros superiores	17,2	22,5	

Valores expressos em mediana (faixa de variação) ou %.
SC: superfície corpórea

4. 2. 2. Dados referentes aos pacientes

A mediana de idade no grupo IRA foi menor do que a do grupo NÃO IRA, mas esta diferença não foi estatisticamente significativa [24 (3-59) anos versus 32 (3-61) anos, $p=0,088$]. Do total de 19 crianças (≤ 12 anos) que

participaram do estudo, 11 desenvolveram IRA (57,9%) e do total de 81 adultos (> 12 anos), 18 desenvolveram IRA (22,2%, $p=0,004$ adultos vs. crianças). Os grupos IRA e NÃO IRA foram similares em relação ao sexo, com predomínio do sexo masculino (82,8% no grupo IRA e 85,9% no grupo NÃO IRA).

Os valores de peso e de superfície corpórea (SC) dos pacientes que desenvolveram IRA [peso: 56,3 (14,5-105) kg; SC: 1,55 (0,6-2,3) m²] foram significativamente menores dos valores dos pacientes que não desenvolveram IRA [peso: 64 (15-95,2) kg, $p=0,0067$; SC: 1,70 (0,6-2,1) m², $p=0,0097$].

As principais queixas relatadas pelos pacientes foram redução de volume urinário (IRA: 86,2% e NÃO IRA: 31%, $p<0,0001$) e urina escura (IRA: 82,8% e NÃO IRA: 49,3%; $p=0,0032$).

Ptose palpebral (IRA: 100% vs NÃO IRA: 70,4%; $p=0,0003$) e mialgia generalizada (IRA: 100% vs NÃO IRA: 94,4%; $p=0,32$) estavam presentes em todas as vítimas que desenvolveram IRA.

Os dois grupos foram similares em relação à pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) na admissão. A PAS do grupo IRA foi 120 (90-180) mmHg e do grupo NÃO IRA 120 (100-180) mmHg ($p=0,851$) e a PAD do grupo IRA foi 80 (60-110) mmHg versus 80 (60-120) mmHg no grupo NÃO IRA ($p=0,431$).

Não houve diferença entre os grupos em relação à quantidade de hidratação mL/Kg/h na admissão [IRA: 3,0 (0,6-10,2) e NÃO IRA: 3,0 (1,2-

15,6) mL/Kg/h, $p= 0,4747$], como tampouco na hidratação nas primeiras 72 horas [IRA: 2,6 (0,7-9,6) e NÃO IRA: 2,2 (1,1-10,5) mL/kg/h, $p= 0,6$].

O tempo de internação foi maior no grupo IRA [5 (2-38) dias] em comparação com o grupo NÃO IRA [5 (3-7) dias, $p= 0,0016$].

Os dados referentes às características dos pacientes estão resumidos na tabela 4.

TABELA 4 – COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS IRA E NÃO IRA EM RELAÇÃO AOS DADOS CLÍNICOS DAS VÍTIMAS DE ACIDENTE CROTÁLICO

	Grupo IRA	Grupo NÃO IRA	p
n	29	71	
Idade (anos)	24 (3-59)	32 (3-61)	0,0882
Peso (kg)	56,3 (14,5-105)	64 (15-95,2)	0,0067
Superfície corpórea (m ²)	1,55 (0,6-2,3)	1,70 (0,6-2,1)	0,0097
Sexo masculino (%)	82,8	85,9	0,7599
Redução volume urinário (%)	86,2	31,0	< 0,0001
Urina escura (%)	82,8	49,3	0,0032
Ptose palpebral (%)	100	70,4	0,0003
Mialgia (%)	100	94,4	0,32
Hidratação na admissão (mL/kg/h)	3,0 (0,6-10,2)	3,0 (1,2-15,6)	0,4747
Hidratação média nas 72h (mL/kg/h)	2,6 (0,7-9,6)	2,2 (1,1-10,5)	0,6
Tempo de internação (dias)	5 (2-38)	5 (3-7)	0,0016

Valores expressos em mediana (faixa de variação) ou %.

4. 2. 3. Avaliação laboratorial de rabdomiólise

Os dois grupos apresentaram expressiva elevação dos níveis séricos de CK na admissão. No entanto, os valores encontrados no grupo IRA foram significativamente maiores do que os encontrados no grupo NÃO IRA, atingindo valores medianos até 260 vezes mais elevado que o valor considerado normal para CK. Os valores máximos de CK, AST, ALT e DHL foram significativamente maiores nos pacientes que desenvolveram IRA quando comparados ao grupo NÃO IRA [CK: 69.105 (255-424.120) versus 2.130 (121-133.170) U/L, $p < 0,0001$; AST: 2.172 (42-16.170) versus 120 (16-4.410) UI/L, $p < 0,0001$; ALT: 712 (14-3.180) versus 44 (15-980) UI/L, $p < 0,0001$; DHL: 4.610 (346-33.150) versus 633 (219-68.895) UI/L, $p < 0,0001$].

Os valores séricos de ácido úrico, albumina e cálcio de admissão não apresentaram diferença estatisticamente significante entre os grupos IRA e NÃO IRA. O grupo IRA apresentou ácido úrico sérico máximo mais elevado do que o grupo NÃO IRA [5,9 (2-18) mg/dL vs 4,8 (2,4-8,7) mg/dL, $p = 0,09$]. A albumina sérica mínima foi menor no grupo IRA [3,7 (2,0-4,6) g/dL] do que no grupo NÃO IRA [4,0 (2,0-5,0) g/dL, $p = 0,05$]. Da mesma forma, o cálcio sérico mínimo foi menor nos pacientes que desenvolveram IRA [8,0 (5,2-9,7) mg/mL] em relação ao grupo NÃO IRA [8,2 (6,2-9,8) mg/mL, $p = 0,15$]. Nenhuma destas diferenças apresentou significância estatística.

Tanto o fósforo sérico de admissão quanto o seu valor mais elevado foram significativamente maiores nos pacientes com IRA quando comparados aos sem IRA [admissão: 4,4 (2,2-9,7) mg/dL vs. 3,6 (1,7-7,2)

mg/dL, $p= 0,0031$ e valor máximo: 5,7 (3,6-14) mg/dL vs. 4,2 (2,3-7,2) mg/dL, $p< 0,0001$]. Tanto o potássio sérico de admissão [IRA: 4,1 (2,9-6,2) vs. NÃO IRA: 4,1 (2,4-6,6), $p= 0,39$], quanto o seu valor máximo [IRA: 4,4 (3,6-6,8) vs. NÃO IRA: 4,5 (3,1-6,6), $p= 0,84$] foram similares em ambos os grupos.

Os dados laboratoriais referentes ao quadro de rabdomiólise estão resumidos na tabela 5.

TABELA 5 – COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS IRA E NÃO IRA EM RELAÇÃO AOS DADOS LABORATORIAIS INDICATIVOS DE RABDOMIÓLISE

	Grupo IRA	Grupo NÃO IRA	p
n	29	71	
CK adm (U/L)	50 250 (69-424 120)	1 108 (88-133 170)	< 0,0001
AST adm (UI/L)	1 544 (12-16 170)	60 (13-4 170)	< 0,0001
ALT adm (UI/L)	325 (10-3 880)	25 (10-854)	< 0,0001
DHL adm (UI/L)	2 833 (154-28 990)	384 (180-4 673)	< 0,0001
Ácido úrico adm (mg/dL)	5,5 (1,8-10)	4,8 (2,2-8,7)	0,2199
Albumina adm (g/dL)	4,3 (3,2-5,3)	4,2 (2-5,9)	0,4633
Cálcio adm (mg/mL)	8,6 (5,3-12)	8,5 (6,5-11,7)	0,6540
Fósforo adm (mg/mL)	4,4 (2,2-9,7)	3,6 (1,7-7,2)	0,0031
Potássio adm (mEq/L)	4,1 (2,9-6,2)	4,1 (2,4-6,6)	0,3927

Valores expressos em mediana (faixa de variação)

CK: creatinoquinase; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; DHL: desidrogenase láctica; adm: admissão

4. 2. 4. Avaliação hematológica e do tempo de coagulação

Os níveis de hematócrito e hemoglobina de admissão foram semelhantes em ambos os grupos, bem como a contagem de reticulócitos [IRA: 0,4 (0,2-1,5)% e NÃO IRA: 0,4 (0-1,8)%, $p= 0,98$]. O número de leucócitos totais foi significativamente maior nos pacientes com IRA, tanto na admissão [IRA: 19.000 (6.400-33.200)/uL e NÃO IRA: 10.800 (3.600-26.300)/uL, $p< 0,0001$] quanto em relação ao seu valor máximo, demonstrando leucocitose, porém sem a presença de formas jovens. Não se observou presença de eosinofilia e tampouco redução do número de plaquetas na admissão.

O TC da admissão foi anormal ($TC >10$ min) em 24 (83%) pacientes do grupo IRA e em 36 (51%) do grupo NÃO IRA ($p= 0,003$). No grupo IRA, 76% (22) dos pacientes apresentavam sangue incoagulável na admissão, contra 39% (28) dos pacientes que não desenvolveram IRA ($p= 0,0018$). Nenhum paciente apresentou repercussão clínica conseqüente às alterações do sistema de coagulação. Os resultados dessa avaliação estão resumidos na tabela 6.

TABELA 6 – COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS IRA E NÃO IRA EM RELAÇÃO AOS DADOS LABORATORIAIS HEMATOLÓGICOS E DE COAGULAÇÃO

	Grupo IRA	Grupo NÃO IRA	p
n	29	71	
Hematócrito admissão (%)	44 (30-54)	40 (31-51)	0,1
Hemoglobina admissão (g/dL)	14,8 (10-18,8)	14 (10,7-17)	0,1168
LT admissão (10 ³ /uL)	19 (6,4-33,2)	10,8 (3,6-26,3)	< 0,0001
LT máximo (10 ³ /uL)	19 (6,5-33,2)	11,6 (5,0-26,3)	< 0,0001
Bastonetes admissão (%)	5 (0-18)	4 (0-19)	0,523
Eosinófilos admissão (%)	0 (0-8)	0 (0-16)	0,04
Plaquetas admissão (10 ³ /uL)	218 (99-305)	197 (100-372)	0,226
TC anormal admissão (%)	83	51	0,0033
TC incoagulável admissão (%)	75,9	39,4	0,0018

Valores expressos em mediana (faixa de variação) ou %.
LT: leucócitos totais; TC: tempo de coagulação.

4. 2. 5. Avaliação da função renal

O volume urinário na admissão foi de 62,4 (0-181,8) mL/h no grupo IRA e de 99,6 (24,6-324,6) mL/h no grupo NÃO IRA ($p=0,0004$). Comparando-se o volume de diurese nas primeiras 72 horas de tratamento, verificou-se que persistiu a diferença estatisticamente significativa entre os grupos: 90 (0-177) mL/h no grupo IRA versus 115,8 (52,2-204) mL/h no grupo NÃO IRA ($p=0,0006$). No grupo IRA, quatro pacientes apresentaram oligúria (definida como diurese < 400 mL/dia), necessitando do uso de diuréticos (furosemida).

É importante destacar que entre as 19 crianças (idade = 12 anos) presentes no estudo, o volume urinário foi de 2,5 (0,2-12,7) mL/kg/h na admissão e de 3,6 (0,1-10,5) mL/kg/h nas primeiras 72 horas. Quando a análise da diurese na admissão levou em consideração o desenvolvimento

de IRA, obtiveram-se valores de 2,5 (0,2-5,4) mL/kg/h no grupo IRA e 3,7 (0,9-12,7) mL/kg/h no grupo NÃO IRA, $p=0,15$.

Por outro lado, entre os 81 adultos (idade > 12 anos) participantes do estudo, o volume de diurese foi de 93,6 (0-324,6) mL/h na admissão e de 108 (0-204) mL/h nos primeiros 3 dias de tratamento. Comparando-se os pacientes desta faixa etária que desenvolveram ou não IRA, verificou-se diurese na admissão de 58,8 (0-174,6) mL/h e 99,6 (24,6-324,6) mL/h ($p=0,003$), respectivamente.

O grupo IRA apresentou níveis séricos de sódio significativamente menores do que o grupo NÃO IRA [134 (121-147) mEq/L versus 137 (127-148) mEq/L, $p=0,0013$].

Entre os pacientes que desenvolveram IRA, a filtração glomerular na admissão foi de 38,6 (0-54,4) mL/min/1,73m², enquanto os pacientes do grupo NÃO IRA apresentaram FG de 91,6 (61-162,2) mL/min/1,73m² ($p<0,0001$). O valor mínimo de FG no grupo IRA foi 38,6 (0-54,4) mL/min/1,73m² versus 85,4 (61,1-110,2) mL/min/1,73m² no grupo NÃO IRA ($p<0,0001$). Todos os pacientes do grupo IRA atingiram este valor mínimo nas primeiras 48 a 72 horas após o acidente. A FG de alta foi 87,5 (21,9-104,7) mL/min/1,73m² no grupo IRA versus 102,1 (90,7-144,6) mL/min/1,73m² no grupo NÃO IRA ($p<0,0001$). É interessante notar que a FG mais baixa do grupo que não desenvolveu IRA foi significativamente menor do que a FG de alta do mesmo grupo [FG mínima 85,4 (61,1-110,2) mL/min/1,73m² vs. 102,1 (90,7-144,6) mL/min/1,73m², $p<0,0001$].

Os valores de FG na admissão e de alta são exibidos como diagramas de dispersão nas figuras 3 e 4.

FIGURA 3 – COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS IRA E NÃO IRA EM RELAÇÃO À DEPURAÇÃO DE CREATININA NA ADMISSÃO

FIGURA 4 – COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS IRA E NÃO IRA EM RELAÇÃO À DEPURAÇÃO DE CREATININA DE ALTA

O pH urinário da admissão foi similar nos dois grupos [6,5 (5,0-9,0) no IRA e 7,0 (5,0-8,5) no NÃO IRA, $p=0,17$]. Da mesma forma, os dois grupos apresentaram valores de pH urinário máximo semelhantes [7,5 (5,0-8,5) no IRA e 8,0 (5,5-8,5) no NÃO IRA, $p=0,25$].

Os valores de bicarbonato venoso foram significativamente menores nos pacientes que desenvolveram IRA tanto na admissão [17 (10-27) mEq/L no grupo IRA e 19 (10-27) mEq/L no grupo NÃO IRA, $p=0,02$], como em relação ao valor mínimo [14 (9-27) mEq/mL no grupo IRA e 18 (10-24) mEq/mL no grupo NÃO IRA, $p=0,012$]. No entanto, valores de pH sanguíneo de admissão não apresentaram diferença significativa entre os dois grupos [7,30 (7,03-7,48) no IRA e 7,32 (7,01-7,54) no sem IRA, $p=0,3$].

A FeNa da admissão foi 2,4 (0,12-19,7) % nas vítimas que evoluíram com IRA, significativamente maior do que a dos pacientes do grupo NÃO IRA [1,0 (0,2-4,8) %, $p<0,0001$]. A FeNa atingiu o valor máximo de 4,1 (0,8-35) % no grupo IRA e de 1,9 (0,2-5,5)% no grupo NÃO IRA. A FeK, tanto da admissão quanto no seu valor máximo, foi significativamente maior no grupo IRA em relação ao grupo NÃO IRA.

A excreção urinária de proteínas na admissão foi de 621 (32-2.300) mg/dL no grupo IRA e 126 (6,2-1.717) mg/dL no grupo NÃO IRA ($p<0,0001$), o que corresponde a 34,0 (3,6-160) mg/m²/h e 9,7 (1,5-95,4) mg/m²/h, respectivamente. Os resultados dos parâmetros laboratoriais de função renal estão expostos na tabela 7.

TABELA 7 – COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS IRA E NÃO IRA EM RELAÇÃO AOS DADOS LABORATORIAIS DE FUNÇÃO RENAL

	Grupo IRA	Grupo NÃO IRA	p
n	29	71	
Diurese admissão (mL/h)	62,4 (0-181,8)	99,6 (24,6-324,6)	0,0004
Diurese média 3 dias (mL/h)	90 (0-177)	115,8 (52,2-204)	0,0006
FG da admissão (mL/min/1.73m ²)	38,6 (0-54,4)	91,6 (61-162,2)	< 0,0001
FG mínima (mL/min/1.73m ²)	38,6 (0-54,4)	85,4 (61,1-110,2)	< 0,0001
FG de alta (mL/min/1.73m ²)	87,5 (21,9-104,7)	102,1 (90,7-145)	< 0,0001
FeNa admissão (%)	2,4 (0,1-19,7)	1,0 (0,2-4,8)	< 0,0001
FeNa máxima (%)	4,1 (0,8-35)	1,9 (0,2-5,5)	< 0,0001
FeK admissão (%)	28,3 (8,5-150)	9,8 (0,5-39,6)	< 0,0001
FeK máxima (%)	35,9 (8,5-164)	13,2 (2,4-55)	< 0,0001
Proteinúria admissão (mg/dL)	621 (32-2 300)	126 (6,2-1 717)	< 0,0001
Proteinúria admissão (mg/m ² /h)	34,0 (3,6-160)	9,7 (1,5-95,4)	< 0,0001

Valores expressos em mediana (faixa de variação).

FG: filtração glomerular; FeNa: fração de excreção de sódio; FeK: fração de excreção de potássio.

Dentre os pacientes que desenvolveram IRA, sete necessitaram de tratamento dialítico (24,1%) e três evoluíram para óbito, perfazendo uma taxa de letalidade de 10,3%. Os três óbitos ocorreram no grupo IRA: choque associado a distúrbio hidroeletrólítico (hipercalemia), insuficiência respiratória aguda por edema agudo de pulmão e choque associado à hiperglicemia grave. Dois óbitos ocorreram no grupo de IRA dialítica .

Houve correlação significativa entre FG na admissão e tempo para receber soro antiofídico específico, valor de CK de admissão e volume urinário na admissão. As curvas de correlação estão ilustradas nas figuras 5, 6 e 7.

FIGURA 5 – CORRELAÇÃO NEGATIVA ENTRE TEMPO PARA ADMINISTRAÇÃO DO SORO ANTIOFÍDICO ESPECÍFICO E DEPURAÇÃO DE CREATININA NA ADMISSÃO

FIGURA 6 – CORRELAÇÃO NEGATIVA ENTRE VALOR DE CK NA ADMISSÃO E DEPURAÇÃO DE CREATININA NA ADMISSÃO

FIGURA 7 – CORRELAÇÃO POSITIVA ENTRE VOLUME URINÁRIO NA ADMISSÃO E DEPURAÇÃO DE CREATININA NA ADMISSÃO

4. 3. Análise dos fatores de risco

Foi necessário analisar dois modelos de regressão logística para determinar os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de IRA, uma vez que idade e superfície corpórea apresentaram grande correlação, impedindo a análise de ambas em um mesmo modelo.

Em ambos os modelos, tempo para receber soro acima de 120 min e nível de CK na admissão superior a 2.000 U/L foram identificados como co-variáveis independentes para o desenvolvimento de IRA. Diurese na admissão superior a 90 mL/h foi identificada como fator protetor contra o desenvolvimento de IRA. No primeiro modelo, idade inferior a 12 anos foi

fator de risco para desenvolvimento de IRA. A variável TC admissão anormal não apresentou significância estatística em nenhum dos modelos construídos, bem como a variável idade > 50 anos (modelo 1) e superfície corpórea > 1,5m² (modelo 2).

Os resultados finais dos dois modelos utilizados na análise multivariada com regressão logística estão apresentados na tabela 8.

TABELA 8 – VARIÁVEIS INDEPENDENTES ASSOCIADAS À IRA

Modelo final 1:

	OR	95% IC	p
Idade (< 12 anos)	5,6	1,20 – 26,2	0,026
Tempo para receber soro (> 120 min)	11,1	1,23 - 101	0,032
CK admissão (> 2.000 U/L)	12,7	2,77 - 58	0,0009
Diurese admissão (> 90 mL/h)	0,20	0,0548 – 0,738	0,014

OR: odds ratio ajustado; IC: intervalo de confiança; CK: creatinoquinase.

Modelo final 2:

	OR	95% IC	p
Tempo para receber soro (> 120 min)	16,8	1,86 - 151	0,011
CK admissão (> 2.000 U/L)	12,3	2,93 - 51,9	0,0005
Diurese admissão (> 90 mL/h)	0,20	0,0602 - 0,691	0,001

OR: odds ratio ajustado; IC: intervalo de confiança; CK: creatinoquinase.

5. DISCUSSÃO

A amostra estudada pode ser considerada representativa, pois englobou 17,3% do total de casos de envenenamento crotálico ocorridos no Estado de Goiás em um mesmo período. Vale lembrar que esta é a maior amostra prospectiva de acidente crotálico já publicada na literatura médica.

Os resultados do presente estudo esclareceram diversos aspectos clínicos e epidemiológicos importantes do comprometimento renal causado pela peçonha crotálica.

A prevalência de IRA foi extremamente elevada (29%), apesar dos pacientes terem sido atendidos em hospital especializado e da instalação de medidas profiláticas contra lesão renal por mioglobínúria, com hidratação agressiva, uso de manitol e alcalinização urinária (BETTER, STEIN 1990). Esta prevalência foi maior do que a descrita para várias das principais drogas nefrotóxicas como aminoglicosídeos, anfotericina B ou contraste iodado (CRONIN, HENRICH 2000). Estes dados mostraram também que a maioria dos estudos anteriores, retrospectivos, subestimou a magnitude do problema. Assim, CUPO e cols encontraram prevalência de IRA de 31% em trinta e cinco vítimas de acidente crotálico (CUPO *et al.* 1985). PINTO e cols encontraram 18,4% de IRA (definida por elevação de níveis séricos de creatinina) entre uma amostra de 114 casos (PINTO *et al.* 1987). SILVEIRA e NISHIOKA diagnosticaram IRA (definida por elevação de níveis séricos de

uréia e creatinina) em 18% de 87 pacientes picados por *Crotalus* (SILVEIRA, NISHIOKA 1992). JORGE e RIBEIRO descreveram 12,9% de IRA (definida por ocorrência de oligoanúria) em 249 acidentes crotálicos (JORGE, RIBEIRO 1992). Em um estudo mais recente, BUCARETCHI e cols descreveram prevalência de IRA de 10% em 31 crianças vítimas de envenenamento crotálico, muito menor do que a porcentagem de 58% encontrada no presente estudo (BUCARETCHI *et al.* 2002).

Na análise univariada, os fatores relacionados ao desenvolvimento de IRA foram menor superfície corpórea, demora para receber soro antiofídico específico, maior elevação dos níveis séricos de enzimas musculares, menor diurese à admissão, maior prevalência de acidentes classificados como grave, presença de TC anormal, ptose palpebral e queixa de redução de volume urinário e urina escura.

Na regressão logística, as variáveis independentes associadas à IRA foram intervalo de tempo entre acidente e soroterapia superior a duas horas, CK de admissão maior do que 2.000 U/L e idade menor que 12 anos, enquanto diurese na admissão maior do que 90 mL/h foi identificada como fator protetor.

Soro antiofídico

Os soros heterólogos antivenenos são concentrados de imunoglobulinas obtidos por sensibilização de animais, sendo mais utilizados os de origem eqüina. Para países tropicais, a OMS recomenda que os soros sejam apresentados na forma liofilizada, que é mais estável e apresenta

maior facilidade de armazenamento. No Brasil, entretanto, o soro é produzido em apresentação líquida, devendo ser mantido sob refrigeração (BRASIL 2001). Um mililitro de soro anticrotálico (SAC), que consiste principalmente de fragmentos $F(ab')_2$ de imunoglobulinas, neutraliza 1,5mg de veneno de *C. durissus* (BRASIL 2001). Não se detecta veneno circulante após uma hora de sua administração e títulos de SAC persistem elevados até 24 horas após tratamento (SULLIVAN, WINGERT 1989; AMARAL *et al.* 1997).

A escolha do soro antiofídico a ser administrado no paciente é definida segundo o diagnóstico do tipo de envenenamento ocorrido. Este diagnóstico é baseado na identificação da serpente causadora do acidente (pela descrição realizada pela vítima ou quando a serpente é trazida ao hospital) e/ou pela presença do quadro clínico e laboratorial apresentado pela vítima, característico para cada tipo de acidente, já amplamente descrito pela literatura médica.

A quantidade de soro antiofídico específico a ser administrada é determinada pela classificação do acidente, que pode ser considerado leve, moderado ou grave, segundo critérios clínicos e laboratoriais estabelecidos pelo MS (tabela 2).

Neste estudo, detectou-se que 9 pacientes, apesar de terem sido atendidos precocemente, receberam soroterapia incorreta, ou por equívoco no diagnóstico do tipo de acidente e conseqüente utilização do antiveneno não específico, ou pela administração de dose insuficiente de soro específico. Esta falha na prescrição inicial da soroterapia retardou o

tratamento correto e eficaz com SAC, o que pode ter contribuído para o expressivo número de pacientes desenvolvendo IRA nesta situação (6/9, isto é, 66,7%).

Deste modo, os profissionais de saúde que prestam o primeiro atendimento às vítimas devem estar capacitados a identificar corretamente o tipo de envenenamento ocorrido para administrar o soro antiofídico específico e em doses adequadas. Para isso, é necessário que recebam aprimoramento periódico atualizado acerca de diagnóstico e tratamento em acidentes ofídicos, com ênfase na importância da administração rápida em doses eficazes do antiveneno específico.

Um possível fator relacionado ao desenvolvimento de IRA seria tratamento com menor quantidade de soro antiofídico específico. No entanto, os pacientes com IRA receberam maior quantidade de soro por superfície corpórea do que o grupo NÃO IRA, o que foi condizente com o número maior de casos classificados como graves no grupo IRA. O fato de os pacientes terem desenvolvido IRA apesar de receberem maior quantidade de soro levanta a possibilidade de a recomendação atual da quantidade a ser administrada em casos graves não estar contemplando adequadamente a necessidade das vítimas.

Tempo para receber soro antiofídico

O tempo entre a picada e o tratamento é outro fator potencialmente importante para o desenvolvimento de complicações, pois a peçonha continua a agir até ser neutralizada. Dados experimentais de nosso grupo

mostram que a administração de SAC só é efetiva em prevenir a lesão em túbulos proximais isolados quando realizada simultaneamente com a adição da peçonha (CASTRO 2003). Alguns estudos anteriores já haviam sugerido a existência de correlação entre lesão renal e o intervalo de tempo entre a picada e a administração do soro antiofídico. Quanto maior a demora em receber SAC, maior o risco de desenvolver IRA (CUPO *et al.* 1988; SILVEIRA, NISHIOKA 1992; BUCARETCHI *et al.* 2002). Este estudo confirmou claramente que o tempo para soroterapia é um fator de risco independente para IRA, destacando-se que os pacientes que receberam soro antiofídico após 120 minutos do acidente apresentaram dez vezes mais riscos de desenvolver esse tipo de complicação.

Assim, outra importante recomendação prática originada dos resultados encontrados é a descentralização do tratamento para possibilitar a administração precoce do SAC. Este deve estar disponível nas diversas regionais de cada estado, nos centros de saúde e serviços de emergência de pequenas comunidades e não concentrado em hospitais ou serviços de referência. Essa simples medida disponibilizaria tratamento rápido e eficaz para a população que reside longe dos grandes centros urbanos, com potencial de reduzir significativamente a prevalência de complicações do acidente

Rabdomiólise

O diagnóstico de rabdomiólise é estabelecido quando a CK aumenta cinco ou mais vezes em relação aos seus valores normais, com quadro clínico sugestivo, na ausência de lesão cardíaca e/ou cerebral, quando

ocorrerá aumento de frações específicas da CK (GABOW *et al.* 1982; HONDA 1983).

Neste estudo, a miotoxicidade da peçonha foi evidenciada clinicamente por mialgia intensa e generalizada (100% dos pacientes) e pela queixa de urina escura (em 82,8% dos pacientes). Em nível laboratorial, ocorreu grande elevação de enzimas musculares, principalmente CK, considerado o marcador enzimático mais sensível de lesão muscular (VANHOLDER *et al.* 2000).

O aumento dos níveis de CK ocorreu tanto nos pacientes que não apresentaram IRA quanto naqueles que a desenvolveram. No entanto, a magnitude deste aumento foi muito maior nos pacientes do grupo IRA, com pico extremamente elevado ocorrendo precocemente após o acidente. A regressão logística confirmou que CK na admissão hospitalar acima de 2.000 U/L é fator de risco independente para o desenvolvimento de IRA. O presente estudo também evidenciou uma correlação negativa entre valores de CK e FG na admissão (figura 6).

Outros marcadores de rabdomiólise, como hiperfosfatemia e acidose metabólica (VANHOLDER *et al.* 2000), também estiveram presentes nestes pacientes, mas com interpretação prejudicada pela presença de IRA, o que pode ter contribuído para as alterações encontradas.

Hipercalcemia, hiperuricemia, hipocalcemia e hipoalbuminemia, também considerados marcadores de rabdomiólise, não estiveram presentes na maioria dos pacientes do estudo. Possíveis explicações para este fato seriam a promoção de volume urinário suficiente para manter a homeostasia

destes metabólitos, infusão endovenosa de solução alcalinizante, presença de função renal residual, tratamento precoce contra lesão renal por mioglobina e grande heterogeneidade em relação ao grau de rabdomiólise.

O papel da rabdomiólise no desenvolvimento da IRA foi reconhecido inicialmente durante a II Guerra Mundial. Naquela ocasião, demonstrou-se clínica e experimentalmente que a mioglobina predisponha ao desenvolvimento da IRA, quando associada a hipovolemia, desidratação e acidúria (BYWATERS, BEALL 1941; BYWATERS, STEAD 1944).

Nos envenenamentos ofídicos, miólise foi observada inicialmente nos acidentes produzidos por serpentes marinhas (MARSDEN, REID 1961; REID 1961) e, posteriormente, pelas serpentes elapídicas (HOOD, JOHNSON 1974; GUTIERREZ *et al.* 1983). Já em 1985, AZEVEDO-MARQUES *et al.* demonstraram clinicamente que o acidente crotálico causava rabdomiólise e mioglobinúria associadas à IRA (AZEVEDO-MARQUES *et al.* 1985). Posteriormente, comprovou-se que a peçonha crotálica, mais especificamente a crotoxina, induz lesão muscular sistêmica e seletiva nos músculos ou grupos musculares esqueléticos compostos de fibras oxidativas tipo I e IIa, bastante vascularizadas e ricas em mioglobina (AZEVEDO-MARQUES *et al.* 1987, 1992; SALVINI *et al.* 2001).

Três mecanismos constituem a base da toxicidade da mioglobina: vasoconstricção renal, formação de cilindros intraluminais e citotoxicidade direta induzida pela proteína heme, a qual representa o principal componente nefrotóxico da mioglobina (SHARMA *et al.* 1987; ZAGER 1991, 1992, 1996). A degradação da mioglobina intratubular resulta na liberação

de ferro livre, que catalisa a produção de radicais livres e, conseqüentemente, agrava a lesão isquêmica (ZAGER 1996). Entretanto, a mioglobina isolada não parece ser nefrotóxica “in vivo” (DUBROW, FLAMENBAUM 1988). Para haver lesão renal pela mioglobina, devem existir outros fatores agressores concomitantes como hipovolemia e/ou choque, desidratação e acidose metabólica, com conseqüente diminuição do pH urinário (GARCIA *et al.* 1981; MAGALHÃES *et al.* 1986, ZAGER 1996).

A importância da hipovolemia na gênese da lesão renal associada a rabdomiólise foi confirmada pela prevenção ou atenuação da IRA através de manobras de expansão de volume extracelular e piora da lesão em situações de contração volêmica (ZAGER 1989, 1994).

Demonstrou-se que a injeção de peçonha crotálica em ratos saudáveis provoca rabdomiólise precoce e queda dramática da FG e do fluxo sanguíneo renal, sem diminuição da pressão arterial sistêmica (VIDAL *et al.* 1997). Estas alterações de hemodinâmica renal são agravadas pela desidratação e atenuadas pela expansão volêmica (VIDAL *et al.* 1997).

A liberação de ácidos orgânicos pelas células musculares mortas provoca acidose metabólica. Os músculos hipoxêmicos liberam ácido láctico na circulação e a remoção deste pelo fígado é inadequada se o paciente estiver hipovolêmico. O baixo pH urinário e a acidose facilitam tanto a precipitação da mioglobina, quanto do ácido úrico (GABOW *et al.* 1982; VANHOLDER *et al.* 2000).

A própria rabdomiólise causa importante edema muscular com grande seqüestro de volume, o que pode levar à hipotensão grave, diminuição e

redistribuição de fluxo sanguíneo renal e liberação de proteases e cininas vasoativas pelo músculo lesado, que amplifica a reação inflamatória e causa instabilidade hemodinâmica, contribuindo, assim, para a lesão renal (BYWATERS, POPJAK 1942; GABOW *et al.* 1982; HAAPANEM *et al.* 1988; VANHOLDER *et al.* 2000).

Entre os pacientes estudados, não se encontrou evidência de hipotensão ou choque, quer na história ou no exame físico. A quantidade de hidratação endovenosa foi semelhante entre os pacientes que desenvolveram IRA e os que não a desenvolveram. Os pacientes do grupo IRA não apresentaram níveis de hematócrito/hemoglobina ou sódio plasmático (indicadores indiretos da quantidade de água intravascular) maiores do que os pacientes do grupo NÃO IRA. Apenas o bicarbonato sérico da admissão foi significativamente menor nos pacientes com IRA, quando comparado aos pacientes que permaneceram com $FG \geq 60$ mL/min/1,73m². Todavia, tanto o pH sanguíneo quanto o pH urinário da admissão foram semelhantes entre os dois grupos.

A medida profilática mais efetiva para a prevenção da IRA causada por rabdomiólise (IRA mioglobinúrica) é a expansão do volume extracelular com solução salina isotônica ao meio (solução fisiológica a 0,45% ou solução glicosada a 5% com 77 mEq/L de sódio), associado a bicarbonato de sódio (75 mEq/L) e à administração de manitol a 20% (10 mL/hora) (BYWATERS, POPJAK 1942; BETTER, STEIN 1990; VANHOLDER *et al.* 2000). Esta solução deve ser iniciada o mais precocemente possível e mantida até o desaparecimento da mioglobinúria (usualmente até o 3º dia) (BETTER,

STEIN 1990). O volume administrado deve ser de 3 a 6 litros/dia em casos de emergência, quando supervisão médica não é garantida, ou acima de 10 litros/dia, quando supervisão médica contínua está disponível (VANHOLDER *et al.* 2000). Soluções contendo potássio ou lactato devem ser evitadas (VANHOLDER *et al.* 2000). Aproximadamente 50% do sódio pode ser administrado sob a forma de bicarbonato de sódio. Este ajuda a corrigir a acidose induzida pelo dano muscular, eleva o pH urinário no intuito de aumentar a solubilidade da mioglobina, prevenindo sua precipitação nos túbulos renais, e reduz o risco de hipercalemia (KNOCH 1982; RON *et al.* 1984; BETTER, STEIN 1990; VANHOLDER *et al.* 2000).

A adição do manitol à solução tem sido preconizada em função de seus possíveis efeitos protetores nesse tipo de lesão. O manitol aumenta o fluxo sanguíneo renal e a filtração glomerular. Como agente osmótico, atrai líquidos do compartimento intersticial, atenuando o estado de hipovolemia e reduzindo o edema muscular. Como diurético osmótico, aumenta o fluxo urinário e previne a obstrução intratubular por cilindros de mioglobina. Finalmente, o manitol é um removedor de radicais livres (MOLITORIS 1993; ZAGER 1996; VANHOLDER *et al.* 2000).

No presente estudo, a administração de solução salina, bicarbonato de sódio e manitol, mantendo pH urinário acima de 6,5, considerado ideal para se prevenir a rabdomiólise (RON *et al.* 1984; BETTER, STEIN 1990; CUPO *et al.* 1991a; ZAGER 1996; BRASIL 2001), não foi suficiente para a prevenção universal da ocorrência de IRA.

É possível que a demora na instalação destas manobras preventivas tenha contribuído para a falha em alguns pacientes que chegaram ao hospital de referência mais tardiamente. Sabe-se que se o volume de expansão for inadequado ou a sua instalação demorar mais que 6 horas pós-trauma, a chance de desenvolver IRA mioglobinúrica é maior (GABOW *et al.* 1982; RON *et al.* 1984; HONDA 1983). Outra possibilidade é que as medidas profiláticas tenham na verdade sido efetivas, e o desenvolvimento de IRA esteja mais relacionado à ação renal direta da peçonha, provocando lesão tubular direta e vasoconstricção renal (VIDAL *et al.* 1997). Finalmente, considerando-se a intensidade da lesão expressa pelos níveis séricos de CK, é possível que a prevenção deva ser mais agressiva nos casos com rabdomiólise mais grave.

Idade dos pacientes

Os pacientes com IRA foram mais jovens, porém a diferença não alcançou significância estatística. Por outro lado, quando se compararam crianças e adultos, observou-se que as crianças apresentaram prevalência de IRA quase três vezes maior do que os adultos. Tal fato ocorreu apesar de as crianças receberem maior quantidade de SAC por superfície corpórea e maior volume de hidratação por kg de peso e não terem apresentado maior demora em receber o soro ou rabdomiólise mais intensa do que os adultos (dados não apresentados). O fato de as crianças terem menor SC implica maior quantidade de peçonha por m². De fato, SC associou-se a IRA na análise univariada. No entanto, este dado não se confirmou na regressão

logística, quando apenas idade menor do que 12 anos mostrou ser variável independente para o desenvolvimento de IRA.

Apesar de crianças e adultos vítimas de acidente ofídico receberem quantidades iguais de SAC (BRASIL 2001), considera-se que as crianças são mais afetadas pela peçonha (WEBER, WHITE 1993). Comparativamente, as crianças possuem menor volume sanguíneo, o que estaria relacionado a quadro clínico mais grave, com sinais de toxicidade sistêmica mais freqüentes, devido à maior concentração da peçonha (toxina menos diluída levando a maior potência da peçonha) (WEBER, WHITE 1993). O rim é particularmente vulnerável a toxinas, venenos e peçonhas devido a seu alto fluxo sanguíneo e capacidade de concentrar substâncias na urina (RAAB, KAISER 1966; SITPRIJA, BOONPUCKNAVIG 1977; BURDMANN *et al.* 1993). Assim, a demora em neutralizar a peçonha seria um fator agravante adicional, ou seja, a peçonha (toxina) mais concentrada em contato direto e prolongado com o tecido renal teria maior capacidade de produzir lesão.

Estas evidências sugerem que a quantidade de soro antiofídico administrado ou os critérios estabelecidos para o cálculo de sua dose devam ser revistos em crianças. Estudos prospectivos e controlados são urgentemente necessários para responder a essas indagações.

Volume urinário

A peçonha crotálica é de excreção predominantemente renal e seus componentes tóxicos agem tanto direta quanto indiretamente nas células renais (RAAB, KAISER 1966; MAGALHÃES *et al.* 1986; VIDAL *et al.* 1997).

Com o objetivo de prevenir a IRA do envenenamento crotálico, preconiza-se a manutenção de um estado de hidratação que permita fluxo urinário de 1-3 mL/kg/h em crianças e 30-40 mL/h em adultos (CUPO *et al.* 1991a; BRASIL 2001). Apesar de as crianças do presente estudo apresentarem volume urinário igual ou maior do que o recomendado pela literatura, ainda assim houve desenvolvimento de IRA em 58% dos casos. Já entre adultos, o fluxo urinário manteve-se superior ao dobro do atualmente recomendado pelo MS, e mesmo assim a prevalência de IRA foi de 22%. Vale lembrar que o volume urinário dos indivíduos adultos que desenvolveram IRA (60 mL/h) foi significativamente menor do que os que não a desenvolveram (100 mL/h).

É possível que a manutenção de um maior volume urinário, associado a outras medidas preventivas já anteriormente citadas, previna em maior escala o desenvolvimento da IRA. Deste modo, torna-se necessário uma revisão dos critérios estabelecidos pelo MS em relação à manutenção do fluxo urinário, tanto para adultos quanto para crianças, como fator de prevenção da IRA após acidente crotálico.

Neste estudo, diurese na admissão superior a 90 mL/h mostrou ser um fator protetor independente contra o desenvolvimento da IRA. É possível que fluxo urinário mais intenso propicie menor exposição das células tubulares renais a mioglobina e à peçonha, com conseqüente atenuação da lesão, bem como prevenção de obstrução da luz tubular por cilindros de mioglobina e restos celulares.

Gravidade do acidente

O grupo que desenvolveu IRA apresentou maior prevalência de manifestações ligadas à classificação do acidente como grave (ver tabelas 2, 3 e 4) e, conseqüentemente, maior prevalência de pacientes graves.

A ptose palpebral é o mais importante e conhecido sinal clínico característico da “fácies neurotóxica” (BARRAVIERA 1990; JORGE, RIBEIRO 1992) e a mialgia é um dos sintomas mais freqüentemente relatados pelas vítimas de envenenamento crotálico (MAGALHÃES *et al.* 1986; BARRAVIERA 1990; JORGE, RIBEIRO 1992). Descreveu-se associação entre a presença de mialgia e ptose palpebral com insuficiência renal, significativa apenas em indivíduos acima de 40 anos (NISHIOKA, SILVEIRA 1992). Ptose palpebral e mialgia estavam presentes em todos os pacientes do grupo IRA neste estudo, sendo, portanto, impossível analisá-las na regressão logística.

Relato de urina escura, outro critério de gravidade, foi significativamente maior nos pacientes com IRA, mas decidiu-se não incluí-lo na regressão logística em função de sua subjetividade.

O TC anormal, apesar de ter sido considerado fator de risco na análise univariada, não se confirmou significante na análise multivariada. Porém, o tempo de coagulação permanece ainda como um método de avaliação da eficácia neutralizante da soroterapia específica. No caso do sangue do paciente permanecer incoagulável após 12 horas da administração da soroterapia específica, preconiza-se infundir dose adicional de soro (BRASIL 2001). Esta dose complementar foi necessária em 6% dos pacientes

estudados. Sabe-se que a síntese hepática restaura 50% dos níveis séricos de fibrinogênio cerca de 6 horas após a soroterapia. Por esse motivo, alguns autores sugerem a realização deste teste, de fácil execução, a cada 6 horas (KOUYOUMDJIAN *et al.* 1990; BARROSO 1993; CHIPPAUX, GOYFFON 1998).

Ainda no que se refere às alterações hematológicas, ocorreu aumento significativo na contagem de leucócitos totais, caracterizando presença de leucocitose nos pacientes com IRA. Sugere-se que estas alterações sejam decorrentes do próprio envenenamento crotálico e/ou administração do soro heterólogo (JORGE *et al.* 1987).

Estas manifestações, apesar de não estarem ligadas diretamente ao desenvolvimento da IRA, podem indicar que a peçonha causou importantes efeitos sistêmicos, alertando para a maior probabilidade de complicações.

Características da IRA

A instalação da IRA foi bastante rápida, ocorrendo nas primeiras 24-48 horas após o acidente, sugerindo que a nefrotoxicidade direta da peçonha demonstrada experimentalmente deva também ocorrer clinicamente. O padrão apresentado foi o de IRA não oligúrica na quase totalidade dos casos.

Sabe-se que a FeNa mede a percentagem de sódio filtrado que é excretado na urina (ESPINEL 1976). Assim, torna-se índice útil na distinção de IRA pré-renal e necrose tubular aguda (NTA), uma vez que avalia de forma mais precisa o manuseio de sódio em nível renal e não se altera em

decorrência das variações de absorção de água (MILLER *et al.* 1978; ESPINEL, GREGORY 1980). O sódio urinário é reabsorvido ao longo do néfron e menos de 1% é excretado na urina em condições normais (STEINER 1984). Dessa forma, valores de FeNa abaixo de 1% sugerem IRA pré-renal e valores acima de 3% sugerem fortemente NTA (MILLER *et al.* 1978; FABER *et al.* 1993). No presente estudo, os valores de FeNa nos pacientes que desenvolveram IRA mostraram-se elevados, significativamente maiores do que nos pacientes que não a desenvolveram, atingindo valor máximo de 4%, sugerindo ter havido lesão das células do túbulo renal proximal.

A excreção urinária de potássio depende da concentração plasmática de potássio, do fluxo do fluido tubular distal, do nível de aldosterona, da atividade da bomba de sódio-potássio-ATPase e do equilíbrio ácido-básico (GIEBISCH *et al.* 1991). Assim, no presente estudo, a FeK também se mostrou elevada, refletindo provavelmente aumento da secreção tubular distal de potássio causado por aumento do aporte de sódio ao túbulo distal, devido à diminuição da reabsorção proximal de sódio. Este resultado sugere que as porções mais distais do néfron estão preservadas, havendo predomínio de lesão tubular proximal.

Sabe-se que o uso de diuréticos de alça aumenta a FeNa e pode interferir na FeK (STEINER 1984). Neste estudo, apenas 14% (4/29) dos pacientes que desenvolveram IRA fizeram uso de furosemida. Dessa maneira, o uso de diuréticos não parece ter sido o responsável pelos aumentos observados na FeNa e na FeK.

No que concerne à excreção urinária de proteínas, não se detectou proteinúria sugestiva de lesão glomerular significativa. Por outro lado, o valor encontrado de 621 mg/dL ou 34 mg/m²/h é anormal e pode indicar proteinúria de origem tubular causada pela lesão de células do túbulo proximal (MAC LEAN, ROBSON 1966; NORMAN 1988; RIELLA 2003).

Tratamento dialítico foi indicado em 24% dos casos. Estudos anteriores descrevem maior necessidade de diálise, variando entre 68 a 77% dos pacientes. Esta discrepância está provavelmente relacionada aos critérios diagnósticos pouco sensíveis de IRA utilizados nestes estudos, identificando apenas os casos mais graves de lesão renal (AMARAL *et al.* 1986; VÊNCIO 1988; SILVEIRA, NISHIOKA 1992). A modalidade dialítica escolhida foi diálise peritoneal, devido à sua eficácia e à sua facilidade de execução, não requerendo equipamentos e materiais de custo elevado ou profissionais especializados.

Ocorreu boa recuperação da função renal nos indivíduos que sobreviveram à IRA. Mesmo assim, os valores de FG de alta destes pacientes foram significativamente menores do que os dos pacientes que não desenvolveram IRA, indicando a possibilidade de uma recuperação incompleta da filtração glomerular no período estudado. O seguimento tardio da função renal destes indivíduos seria muito importante, mas é extremamente difícil, em função de a maioria morar em regiões rurais remotas. Deve-se ressaltar que os indivíduos pertencentes ao grupo NÃO IRA também apresentaram valores de FG de alta significativamente maiores em relação aos valores mínimos encontrados durante a internação para

estes pacientes, demonstrando ter ocorrido certo grau de lesão renal em praticamente todos os pacientes.

A IRA gerou maior permanência em ambiente hospitalar, acarretando, conseqüentemente, maior custo e mobilização de recursos hospitalares.

A letalidade descrita na IRA após envenenamento crotálico é expressiva, variando de 8 a 17%, dependendo da série estudada (AMARAL *et al.* 1986; VÊNCIO 1988; SILVEIRA, NISHIOKA 1992). Neste estudo, a letalidade de 10,3% deve ser considerada importante, pois ocorreu em indivíduos jovens e previamente saudáveis.

Importância epidemiológica

A maior freqüência de acidentes em pessoas do sexo masculino (85%), trabalhadores rurais (52%) e com mediana de idade de 30 anos, que corresponde ao grupo etário em que se concentra a força de trabalho no campo, é concordante com a literatura (BRASIL 1991; JORGE, RIBEIRO 1992; FEITOSA *et al.* 1997; BRASIL 2001; SILVA *et al.* 2003; PINHO *et al.* 2004). Além disso, a incidência de acidente ofídico é elevada nas regiões úmidas, onde as serpentes são abundantes e a principal atividade econômica é a agricultura (CHIPPAUX 1998).

De fato, os envenenamentos foram mais freqüentes na região rural em horário vespertino, o que coincide com a atividade diurna do homem do campo. Quanto à sazonalidade, os acidentes se concentraram entre os meses de novembro e maio. Este período coincide com maior pluviosidade e atividade no setor agropecuário, ou seja, parece haver relação direta do

aumento de acidentes com a época destinada ao plantio, tratos culturais e colheita da safra agrícola, quando há aumento da vegetação do campo, maior movimento dos trabalhadores rurais e também das serpentes (CAIAFFA *et al.* 1997; FEITOSA *et al.* 1997). Tal fato reforça a hipótese de que o horário do dia em que ocorrem os acidentes e a sazonalidade podem depender mais das condições climáticas e da atividade do homem da região estudada, do que do gênero ou espécie da serpente (RIBEIRO 1991).

Além da importância médica e epidemiológica, a IRA, após envenenamento crotálico, também envolve questões sócio-econômicas, já que atinge indivíduos numa faixa etária produtiva, representando a população economicamente ativa do país (PINHO *et al.* 2001).

Prevenção

A identificação das regiões e populações de risco para envenenamento ofídico reduziria sua incidência e, conseqüentemente, suas complicações. A instituição de medidas preventivas com a utilização de equipamentos individuais de proteção como sapatos, perneiras, botas, luvas de couro, dentre outros, também diminuiria em grande parte o número desses acidentes.

Neste estudo, 20% dos pacientes fizeram uso de torniquete na tentativa de reduzir a absorção da peçonha e a severidade do envenenamento, porém nenhum benefício deste tipo de procedimento pré-hospitalar foi demonstrado até o momento (TUN *et al.* 1987; WATT *et al.*

1988; BRASIL 2001), inclusive entre vítimas de *C. durissus* (AMARAL *et al.* 1998; NISHIOKA 2000; BRASIL 2001).

O tratamento específico realizado com soro anticrotático, administrado o mais precocemente possível, por via endovenosa, em doses eficazes, é de fundamental importância na evolução e recuperação do doente.

O tratamento complementar com hidratação agressiva com solução salina, uso de manitol e solução alcalinizante, em quantidades suficientes para manter um fluxo de urina alcalina superior a 90 mL/h, deve também ser instalado para tentar evitar o desenvolvimento da IRA. Esta medida profilática deve ser realizada com cautela, em ambiente adequado, pois pode causar efeitos colaterais importantes como alcalose metabólica grave, hipernatremia e hipervolemia. Os pacientes devem ser internados por, pelo menos, três dias, prazo máximo de instalação da lesão renal neste estudo.

Perspectivas futuras

A eficiência e a segurança da imunoterapia pode ser aprimorada com a utilização de um soro liofilizado, mais purificado e proveniente de imunização com ovelhas em lugar de cavalos. Estas medidas podem facilitar o armazenamento do soro antiofídico e também reduzir drasticamente as reações alérgicas que ocorrem freqüentemente durante sua administração (CUPO *et al.* 1991b; BUCARETCHI *et al.* 1994; CAIAFFA *et al.* 1994; SJOSTROM *et al.* 1994; CHIPPAUX, GOYFFON 1998; GOLD *et al.* 2002; WEN 2003).

Viabilizar a implantação de testes rápidos de ELISA na rotina clínica, para identificar o tipo e dosar a quantidade de veneno inoculada no paciente, com o intuito de administrar em quantidades eficazes o antiveneno específico (CARDOSO *et al.* 1993; AMARAL *et al.* 1997; CHAVEZ *et al.* 1997; CHIPPAUX, GOYFFON 1998; BARBARO 2003) e disponibilizar vacina em áreas consideradas de risco (CHIPPAUX, GOYFFON 1998) são perspectivas futuras que poderão reduzir efetivamente a incidência dos acidentes ofídicos ou, pelo menos, de suas principais complicações, como a insuficiência renal.

Outros autores sugerem a utilização de procedimentos alternativos como plasmaferese e/ou hemofiltração em pacientes com alto risco de desenvolver IRA após envenenamentos, com o objetivo de tentar remover ou diminuir toxinas inoculadas na vítima, reduzindo assim ocorrência de complicações decorrentes do acidente (KORNALIK, VORLOVA 1990; BECCARI 1998).

6. CONCLUSÕES

Insuficiência renal aguda (IRA) após envenenamento crotálico teve alta prevalência (29%) e associou-se a letalidade significativa para pacientes jovens e saudáveis. Demora em receber soroterapia específica, presença de CK superior a 2.000 U/L e idade inferior a 12 anos foram fatores de risco independentes para o seu desenvolvimento. Diurese na admissão acima de 90 mL/h foi um fator protetor.

7. ANEXOS

ANEXO A**PROTOCOLO DE PESQUISA**

TÍTULO: Insuficiência Renal Aguda após acidente crotálico: prevalência e fatores de risco – um estudo prospectivo

A = Dados referentes à vítima:

Nome:

Data de nascimento: ____/____/____ Idade:

Sexo: Cor: ☐ Branca ☐ Parda ☐ Negra

Profissão: Procedência: Prontuário:

B = Dados referentes ao acidente:

Data do acidente: Mês de ocorrência:

Zona: ☐ Urbana ☐ Rural Hora acidente:

Local da ocorrência ☐ Residência ☐ Local de trabalho
☐ Meio ambiente ☐

Outros: _____

Local da picada ☐ MMSS ☐ MMII ☐ TRONCO ☐ CABEÇA local?

Cobra ☐ Jovem ☐ Adulta ☐ Ign Tamanho: _____cm

Uso de torniquete ☐ sim ☐ não Tempo de uso: _____

C = Dados referentes ao tratamento:

Tempo decorrido entre o acidente e o atendimento médico: Hs

Feito anti-tetânica ☐ Já picado ? Caso:

Soroterapia ☐ não ☐ sim

Via: Dose: Tipo:

D = Sintomatologia inicial:

- () Ptose palpebral unilateral () Sonolência () Mialgia
bilateral () Tonturas
- () Diminuição de volume urinário () Colúria
- Alteração visual () Diminuição acuidade () Escotomas
() Fotofobia () Diplopia
- Distúrbio de coagulação () Epistaxe () Hemoptise () Hematêmese
() Melena () Equimoses () Punções e FR
- () Outros:

E = Antecedentes pessoais:

- () Insuficiência cardíaca () HAS () D. Mellitus
- Doença renal prévia () Não () Sim () Litíase () Hematúria () ITU
- () Edema e/ou proteinúria
- Uso de medicamentos (últimos 30 dias) - () Não () Sim
- () Analgésicos _____ Dias de uso: _____ Última dose: __/__/__
- () AINH _____ Dias de uso: _____ Última dose: __/__/__
- () Diuréticos _____ Dias de uso: _____ Última dose: __/__/__
- () Anti-HT _____ Dias de uso: _____ Última dose: __/__/__
- () ATB _____ Dias de uso: _____ Última dose: __/__/__
- () Outros _____ Dias de uso: _____ Última dose: __/__/__

F = Exame físico da admissão:

Data da admissão: ___/___/___ Peso: _____ Altura: _____ SC: _____

Posição supina- PA: _____ FC: _____ PA: _____ FC: _____

(OBS: com repouso de 5' – MSD, média de duas determinações)

Local da picada () Presas: _____ () Edema () Dor () Eritema
() Parestesia () Infecção

SNC:

ACV:

AR:

ABD:

Membros:

() Hidratado () Desidratado: ___/4+ () Anictérico () Ictérico: ___/4+

() Corado () Hipocorado: ___/4+ () Eupnéico () Dispneico: ___/4+

G = Etiologia da IRA (seguimento de 3 dias após a picada)

() Pós acidente crotálico isolado

() Outra causa associada

1. Uso de drogas nefrotóxicas () Sim () Não

() ATB _____ Dias: _____

() AINH _____ Dias: _____

() Contraste _____ Dias: _____

() I-ECA _____ Dias: _____

() Outros _____ Dias: _____

2. Presença de choque (PA < 80 por mais que 4 horas ou
necessidade de drogas vasoativas)

Dias: _____

H = Evolução do paciente:

Paciente teve lesão renal após o acidente crotático?? ☐ SIM ☐ NÃO

Complicações: Sinais urêmicos ☐ NÃO ☐ SIM Data de início: __/__/__

Infecção ☐ NÃO ☐ SIM Data de início : __/__/__
 Tipo _____
 Diagnóstico ☐ Clínico
☐ Cultura

T. Dialítico: ☐ NÃO ☐ SIM Tipo: _____
 Indicação: _____
 Data da 1ª: __/__/__
 Nº _____

Data da admissão: __/__/__ Data da alta hospitalar: __/__/__

Dias de internação: _____ dias

Alta da nefrologia: __/__/__

Creatinina da alta: _____ mg/dl ☐ Hospitalar ☐ Óbito

Motivo da alta ☐ Cura

☐ Óbito Causa: _____

☐ Transferência..... Motivo: _____

☐ A pedido

I= Intercorrências Clínicas

	Admissão	1º DIA	2º DIA	3º DIA	IRA	6º DIA	9º DIA	12º DIA
DATA								
HT/ HB								
LEU(B/E)								
PLAQUE								
TS								
TC								
Na / K								
Ca / P								
pH-BIC								
PT/ALb								
Á ÚRICO								
URÉIA								
CREAT								
AST								
ALT								
CK								
DHL								
Reticul								
Urina								
pH / Den								
NaU								
kU								
CrU								
FeNa								
FeK								
Vol-Temp								
Prot/úria								
CrU								
CI Creat								
CI Cr Est								

ANEXO B

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS- INFORMAÇÃO

(Obrigatório para pesquisas científicas em seres humanos – Resolução Nº 01 de 13.06.1988 – CNS)

I – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE OU RESPONSÁVEL LEGAL:

1. Nome do paciente:

.....
 Documento de identidade Nº.....Sexo () M () F
 Data de nascimento: ____/____/____
 Endereço: Nº.....
 Bairro: Cidade:
 Telefone: () CEP:

2. Legal:
 Natureza (grau de parentesco):
 Documento de identidade Nº Sexo () M () F
 Data de nascimento: ____/____/____
 Endereço: Nº.....
 Bairro: Cidade:
 Telefone: () CEP:

II – DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA:

1. Título do protocolo de pesquisa: “Insuficiência Renal Aguda após Acidente Crotálico: Prevalência e fatores de risco – um estudo prospectivo”
2. Pesquisador: Dr^a Fábila Maria Oliveira Pinho CRM-GO: 6550
Especialidade: Nefrologia
3. Orientador: Prof. Dr. Emmanuel de Almeida Burdmann
Especialidade: Nefrologia
4. Avaliação do risco da pesquisa: Risco mínimo
5. Aprovação do protocolo de pesquisa pela Comissão de Ética para análise de projetos de pesquisa em: 03/08/01
6. Duração da pesquisa: 3 anos

III – EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL:

“Uma das principais complicações da picada de cobra venenosa cascavel ou jararaca é a parada ou prejuízo de função dos rins. Esta complicação faz com que as pessoas corram maiores riscos e tenham que ficar internadas mais tempo. Nós gostaríamos de colher alguns exames de sangue e urina do senhor(a) para estudarmos melhor o que acontece com o rim depois da picada de cobra. As conclusões desse estudo poderão ajudar a prevenir este problema dos rins nas pessoas picadas por cobras. Os exames são seguros. Inclusive estaremos realizando exames especiais, normalmente não realizados neste hospital, que poderão ajudar no seu tratamento e em sua recuperação. O senhor(a) poderá eventualmente sentir um pouco de dor no local da colheita de sangue na veia e pode, às vezes, formar-se uma mancha roxa no local da colheita de sangue. O senhor (a) poderá, sempre que achar necessário, pedir mais informações sobre os procedimentos de coleta de sangue e urina ou sobre a pesquisa e tirar possíveis dúvidas que poderão surgir durante o estudo. O senhor (a) terá plena liberdade de se retirar do estudo a qualquer momento, sem que isto venha provocar algum prejuízo na continuidade de seu tratamento aqui no hospital. Garantimos que seu nome não será divulgado e que estaremos à sua disposição para qualquer eventualidade.”

Dr^a Fábiana Maria Oliveira Pinho

End: Hospital Anuar Auad (Hospital de Doenças Tropicais - HDT)

Av. Contorno Nº 3556.

Jardim Bela Vista. Goiânia-GO

Fone/FAX: 0xx 62 249-3122

IV – CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO:

Declaro que, após ter sido convenientemente esclarecido pelo pesquisador, consinto em participar, na qualidade de paciente, do Projeto de Pesquisa referido.

Goiânia, _____ de _____ de _____.

Assinatura do paciente ou responsável legal

Assinatura do pesquisador: Dr^a Fábiana Maria Oliveira Pinho

ANEXO C

Pcte	Idade	Sexo	IRA	Peso	SC	Tempo	Na	K	Ca	P	AU	CK	CrP	Diurese	FeNa	FeK	Prot	FG adm	FG alta
1	25	m	não	66	1,69	180	137	4	8,1	4,5	6,1	343	0,8	33	0,6	5,9	5,0	67,5	98,1
2	59	m	não	53,5	1,57	150	134	4	8,1	4	4,3	474	0,8	41,4	1,3	9,8	9,9	112,8	110,2
3	29	f	não	59,5	1,56	60	140	4,7	8,2	3,5	4,6	16.590	0,6	33	0,5	3,5	2,0	134,8	106,5
4	25	m	sim	61	1,66	1020	130	4,1	8,9	3,5	6,4	166.100	1,8	80,4	5,7	61,9	33,7	22,9	83,1
5	18	m	não	53,6	1,50	300	133	3,4	7,7	2,6	6,1	133.170	0,7	162	0,5	13,4	35,0	98,9	141,0
6	15	m	sim	69,7	1,75	1920	121	5	6,3	5	8,9	297.720	3,8	30	11,4	150,0	29,0	0,0	82,4
7	7	m	não	24,3	0,90	540	134	3,2	7,6	5,7	4,8	60.550	0,6	144	3,1	37,5	16,8	88,1	112,1
8	10	m	não	36,7	1,20	840	134	6,6	8,4	6	2,2	32.220	0,6	199,8	0,7	12,6	8,1	112,1	92,5
9	16	m	não	51,5	1,55	60	139	4,1	8,4	4,6	6,2	88	0,7	86,4	0,5	7,3	20,3	136,4	107,1
10	34	m	não	67	1,70	60	133	4,5	8,6	3,2	5,2	1754	0,9	94,2	1,7	20,0	11,5	70,4	119,4
11	61	m	não	48	1,40	120	136	4,1	8,2	3	7,2	464	1	124,8	4,8	30,4	27,6	86,5	115,3
12	16	m	não	68,8	1,80	180	136	4,7	7,7	4,1	6	394	0,8	73,2	2,0	10,4	11,7	162,2	144,6
13	39	m	não	74	1,90	60	135	3,3	8,6	2,4	4,5	236	1	102,6	1,2	16,9	3,9	146,7	102,3
14	24	f	não	76,2	1,80	360	131	3,5	7,4	4,1	3,9	272	0,8	68,4	1,5	6,6	17,8	156,2	101,5
15	38	f	não	68	1,74	300	140	4,4	7,9	4	2,3	6290	0,7	57	0,9	1,5	5,5	137,3	96,7
16	61	m	não	77,5	1,85	180	135	4,5	8,3	3,9	7,3	251	0,8	91,2	1,1	14,7	8,5	85,1	100,2
17	38	m	sim	65	1,65	120	136	6,2	5,3	8,9	8,4	424.120	5,4	0	19,7	114,0	24,8	0,0	21,9
18	40	m	não	62	1,65	180	120	3,2	7,7	4,3	4,7	648	1,1	85,2	0,5	19,3	4,4	108,8	111,6
19	17	m	não	62,5	1,80	180	140	4	7,8	4,6	5,3	375	0,9	99,6	1,0	10,6	12,5	153,4	123,0
20	32	m	não	64	1,75	120	133	3,8	10	3,4	3,2	1730	0,7	28,8	1,2	6,2	15,6	61,1	113,2
21	7	m	sim	25	0,95	300	122	3,7	8,3	2,4	2,4	69	0,6	62,4	1,7	22,9	11,6	51,1	85,0

Pcte	Idade	Sexo	IRA	Peso	SC	Tempo	Na	K	Ca	P	AU	CK	CrP	Diurese	FeNa	FeK	Prot	FG adm	FG alta
22	3	m	sim	18,5	0,72	1020	134	4,3	11	4,8	3,4	43.170	0,7	64,2	0,6	41,7	24,1	46,8	89,5
23	15	m	não	56,5	1,67	120	138	4,5	7,8	7,2	6,8	91.700	1,2	116,4	2,2	29,2	15,6	77,9	114,1
24	26	m	não	71,5	1,82	180	141	4,1	8,6	3,8	7,3	231	0,8	72	0,4	3,6	6,5	122,3	104,0
25	14	m	não	50	1,53	60	138	4	7	4,2	6,3	53.120	0,7	84	0,7	3,9	5,8	81,8	104,7
26	7	m	sim	42	1,21	1320	126	3,7	8,3	7,2	4,5	267.396	0,9	99,6	3,1	35,7	78,7	38,6	83,7
27	27	m	não	63	1,70	60	138	4,4	8	3,9	3,9	1812	0,8	64,2	2,3	9,8	2,5	92,8	99,9
28	38	m	não	84	2,00	240	133	4,2	7,4	1,8	6,8	812	0,8	157,8	1,5	16,4	68,0	130,7	93,7
29	20	m	não	58,4	1,65	300	132	4,8	7,6	2,5	4	1166	0,7	24,6	0,4	9,5	7,8	84,3	107,8
30	13	m	não	48,5	1,48	120	141	4,3	7,6	4,2	3,7	7020	0,6	49,8	1,8	12,5	9,2	110,9	126,6
31	24	m	não	58	1,65	300	145	4,3	10	2,8	6,4	1387	0,9	66,6	1,1	13,1	44,1	117,5	97,3
32	46	m	sim	105	2,25	1260	130	4,1	10	5,3	6,9	40.246	2	49,8	3,0	46,9	24,1	13,5	50,7
33	36	m	não	64	1,75	120	138	4,6	9,5	4,9	6	2830	0,7	159,6	1,1	16,6	10,9	141,7	91,0
34	37	m	não	63	1,80	180	134	4,3	7,6	2,4	7,7	275	1	163,2	0,9	12,2	6,2	91,6	106,9
35	7	m	sim	27,5	1,00	480	137	4	8,6	2,8	1,8	8312	1,1	33	2,4	8,5	24,7	49,8	84,1
36	31	f	sim	54	1,50	360	136	4	8	2,6	4,7	183.000	1	51	1,2	14,0	70,3	38,3	81,7
37	19	m	não	66,8	1,75	360	128	2,4	6,5	2,4	3	2550	0,8	106,2	1,3	2,1	7,1	71,8	119,5
38	59	m	sim	64	1,75	1980	147	4,7	10	7,7	8,5	69.105	2	0	0,7	35,0	6,0	0,0	85,4
39	41	m	não	65,5	1,85	120	137	3,1	8,5	2,5	6	322	0,5	97,2	0,6	4,3	6,1	81,8	116,7
40	24	m	não	62,2	1,70	60	135	4	8,1	2,4	6,6	481	0,8	145,8	1,0	11,6	16,2	94,0	103,4
41	32	m	não	62	1,65	60	138	4,1	9,5	4,1	6,3	650	0,9	208,2	1,3	25,1	16,5	113,3	104,8
42	36	m	não	58	1,60	120	130	3,8	7,8	5,2	5,8	661	0,8	46,8	0,7	3,0	3,0	63,4	96,1

Pcte	Idade	Sexo	IRA	Peso	SC	Tempo	Na	K	Ca	P	AU	CK	CrP	Diurese	FeNa	FeK	Prot	FG adm	FG alta
43	37	m	não	76	1,90	120	144	4,6	8,5	3,3	3,9	1449	0,7	152,4	1,2	5,5	12,6	108,4	105,4
44	42	m	não	79	1,90	120	135	4,5	9,6	3,6	5,7	3450	0,9	222	1,0	14,5	6,4	116,1	96,9
45	22	m	não	64	1,73	420	134	4,7	10	5,5	6,1	98.190	0,6	162,6	1,8	14,3	9,6	106,5	111,1
46	9	f	sim	30	1,05	180	141	4,1	8,5	4,2	2,1	204	0,8	99,6	1,8	19,9	19,0	49,8	96,1
47	58	m	não	67	1,70	240	135	3,4	9	3,5	5,2	13.200	0,8	87	0,7	3,9	82,1	81,6	104,6
48	6	m	sim	25	0,93	180	136	3,8	8,7	4,8	2,7	269	0,6	71,4	4,8	18,4	39,6	33,0	91,6
49	40	m	não	51	1,50	180	136	4,2	11	4,2	5,2	82.100	0,6	82,8	1,7	20,2	95,4	69,4	127,1
50	24	f	sim	52	1,55	180	134	4	8,6	4,2	4	26.440	0,7	66,6	2,1	35,9	67,7	47,8	93,0
51	46	m	não	68	1,85	480	134	4	9,6	3,2	7,1	137	0,7	150	0,3	14,0	58,6	103,5	90,9
52	46	m	não	68	1,78	180	138	3,6	9	4,1	5,1	451	0,7	99,6	4,5	15,3	14,6	72,3	99,0
53	42	m	sim	57	1,55	240	131	4,7	8,4	6,8	9	86.770	5,3	28,8	6,4	39,0	9,6	3,5	64,2
54	49	m	não	64	1,70	120	138	4,4	8	3,9	3,9	1812	0,8	66,6	2,3	9,8	2,5	73,5	96,9
55	19	m	não	67	1,75	240	128	2,4	6,5	2,4	3	2550	0,8	49,8	1,3	2,1	6,5	82,4	102,5
56	19	m	sim	56,3	1,58	180	133	2,9	8,6	4,4	5,9	77.080	0,9	82,8	0,8	22,9	28,2	54,4	98,1
57	56	f	não	58,5	1,60	120	145	2,4	8,4	2	2,2	1768	0,8	199,8	0,8	26,0	66,0	68,9	102,1
58	29	m	não	68,5	1,80	240	136	3,4	11	3,9	8,3	8520	1	241,2	0,5	5,2	16,4	104,5	91,5
59	40	m	não	78	1,95	120	139	3,2	8,4	3,6	3,7	1108	0	75	0,7	26,4	3,6	72,1	103,0
60	12	m	não	43,8	1,33	240	140	4,4	8,7	5,5	3,1	55.550	0,6	66,6	1,8	8,5	38,6	91,5	93,9
61	27	m	não	95,2	2,10	60	138	4,5	10	4	4,1	220	0,8	99,6	1,3	3,2	1,9	70,2	118,9
62	39	f	não	65	1,70	180	129	3,4	9,5	4,8	2,7	183	0,7	99,6	0,2	6,9	6,2	94,5	98,9
63	39	m	sim	73,5	1,87	1200	136	3,7	8,6	4,2	5,5	39.600	0,9	81	0,8	9,1	34,0	44,5	104,7

Pcte	Idade	Sexo	IRA	Peso	SC	Tempo	Na	K	Ca	P	AU	CK	CrP	Diurese	FeNa	FeK	Prot	FG adm	FG alta
64	6	m	sim	22	0,85	480	130	4,4	10	3,9	3,1	22.650	0,6	24,6	1,6	19,1	66,7	47,6	89,7
65	3	m	não	15	0,60	60	129	3,6	9,9	3,2	2,7	890	0,5	54	2,3	15,7	10,0	64,0	96,1
66	58	m	sim	61	1,65	1320	135	4,3	6,3	9,7	7,4	209.700	2	105,6	12,2	50,2	83,8	12,6	0,0
67	44	m	não	63	1,65	240	139	4,3	9,5	5	3,2	399	0,9	99,6	1,0	6,0	3,3	83,5	94,7
68	12	m	sim	35	1,10	1080	131	4,6	8,8	4,8	9,9	216.950	2,1	7,8	90,0	33,3	43,6	2,3	0,0
69	49	m	não	69,8	1,85	60	127	4,2	9,2	3,4	5,5	1660	0,7	99,6	0,6	6,6	7,9	106,7	108,5
70	54	m	não	54	1,50	120	132	3,5	8,5	2,9	6,1	188	0,8	58,2	1,1	13,6	5,3	96,6	95,9
71	58	m	sim	59,4	1,70	360	134	4,6	7,3	4,8	7,1	34.320	1	37,2	0,1	20,4	39,9	45,7	103,3
72	39	m	não	70	1,80	120	138	4,2	9,8	4,6	5,7	219	0,7	204	1,3	25,9	3,8	120,5	105,2
73	29	f	não	54	1,55	300	143	4,8	8,5	3,3	4,6	232	0,6	93,6	0,3	13,9	5,4	104,1	105,9
74	9	m	não	40	1,30	480	134	3,8	12	5,1	5,4	79.020	0,6	37,2	1,7	26,0	94,9	99,1	102,6
75	37	f	não	69	1,75	240	140	3,1	8	2,6	3,2	2100	0,6	166,2	0,9	20,7	10,2	67,3	95,7
76	57	f	sim	70	1,80	480	139	4,5	12	4	6,6	50.250	1	33	3,7	28,5	58,3	12,7	45,2
77	53	m	não	85	2,00	120	143	4,2	9,7	3,7	8,7	531	1	103,8	2,2	18,1	16,8	70,3	98,2
78	53	f	sim	58	1,65	480	129	3,6	9,1	5,2	7,4	52.440	1,4	75	3,5	15,6	32,4	27,9	66,3
79	52	m	sim	65,5	1,80	720	124	3,6	8	3	4,6	63.300	1,2	150	3,7	20,8	53,2	47,3	80,1
80	28	m	sim	80	1,95	960	135	4,1	9,1	3,2	4,6	48.200	0,9	174,6	1,4	28,3	51,0	47,4	92,7
81	25	m	não	68	1,80	90	138	4,2	9,2	3,4	5,4	376	0,8	99,6	0,6	22,3	3,1	78,1	97,4
82	31	m	não	80	1,90	240	136	3,8	8,2	5,1	5,2	10.260	0,7	99,6	0,8	7,8	1,5	106,0	99,6
83	41	f	não	72	1,80	240	141	3,9	9	2,8	3,4	93	0,6	66,6	1,2	10,6	47,3	91,7	94,6
84	17	m	não	81	1,94	180	139	4,2	8,3	2,9	4,7	7510	0,7	285,6	0,8	7,5	8,2	87,7	96,6

Pcte	Idade	Sexo	IRA	Peso	SC	Tempo	Na	K	Ca	P	AU	CK	CrP	Diurese	FeNa	FeK	Prot	FG adm	FG alta
85	28	m	não	61,5	1,65	120	148	4,2	8,4	2,2	3,9	887	0,8	274,8	1,1	6,2	22,6	104,5	99,9
86	44	m	não	67	1,80	360	140	4,2	7,4	3,1	3,4	8210	0,7	324,6	1,0	3,3	1,9	95,6	92,4
87	13	m	sim	38	1,30	2160	141	5,7	7,1	6,7	8	190.350	2,6	41,4	8,5	34,4	39,8	4,4	89,5
88	4	m	sim	14,5	0,56	180	136	3,4	9	3,2	2,2	20.640	0,6	19,8	1,2	18,5	38,2	42,7	97,2
89	46	f	não	75,4	1,90	120	136	4	8,3	2,2	3,4	108	0,7	66,6	0,8	3,3	2,4	70,5	95,1
90	32	f	não	73	1,70	120	137	4,8	8,7	4	5,3	289	1	73,2	0,2	2,0	3,1	70,9	90,7
91	55	m	não	64	1,70	180	138	4,4	7,7	1,7	4,4	1996	0,6	96,6	0,5	6,4	45,9	108,5	94,2
92	39	m	não	73	1,80	120	137	3,5	8,6	1,8	4,7	417	0,8	99,6	0,8	3,4	2,8	74,1	97,9
93	11	m	não	43,8	1,33	60	140	4,4	8,7	5,5	3,1	1578	0,6	66,6	1,8	8,5	10,0	91,5	93,6
94	7	m	não	25	0,95	120	140	3,7	9,1	2,3	2,3	1420	0,5	92,4	1,0	11,7	17,5	81,9	99,6
95	4	m	sim	22,6	0,75	1200	132	3,7	8,7	3,8	2,7	11.840	0,6	57	1,7	25,3	3,6	39,7	99,8
96	61	m	não	74	1,80	60	138	4	8,7	3,1	7,1	283	1	99,6	0,7	8,0	9,7	84,1	98,1
97	29	m	sim	87,5	2,10	2880	133	4	8,7	2,2	5,2	10.220	0,7	127,8	1,6	9,1	20,8	47,8	96,1
98	3	m	não	15,8	0,65	60	138	3,9	10	3	2,4	662	0,7	199,8	0,7	39,6	10,6	101,4	96,5
99	33	m	não	48,5	1,50	120	135	3,3	8,7	2,3	4	11.061	0,8	153	2,6	11,5	21,3	78,1	105,0
100	11	m	sim	33,7	1,20	720	129	4,3	8,5	7,4	6,5	153.400	1,2	181,8	13,2	103,2	159,9	36,5	82,2

OBS: idade (anos); sexo (m-masculino e f-feminino); IRA (insuficiência renal aguda); peso (kg); SC (m²); Tempo para soroterapia (min);
 Eletrólitos séricos de admissão: Na (sódio); K (potássio); Ca (cálcio); P (fósforo); Outros dados de admissão: AU (ácido úrico); CK (creatinquinase);
 CrP (creatinina plasmática); Diurese admissão (mL/h); FeNa (fração de excreção de sódio); FeK (fração de excreção de potássio);
 Proteinúria admissão (mg/m²/h); FG (filtração glomerular) admissão e de alta

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMARAL, A. **Serpentes do Brasil**. 2.ed. São Paulo, Melhoramentos, 1978.
- AMARAL, C.F.S.; SILVA, A.O.; LOPES, M.; PEDROSO, E.R.P. Afibrinogenemia following snakebite (*Crotalus durissus terrificus*). **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v.29, p. 1453-5, 1980.
- AMARAL, C.F.S.; REZENDE, N.A.; SILVA, O.A.; RIBEIRO, M.M.F.; MAGALHÃES, R.A.; REIS, R.J.; CARNEIRO, G.; CASTRO, J.R.S. Insuficiência renal aguda secundária a acidentes ofídicos botrópico e crotálico. Análise de 63 casos. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v.28, p. 220-7, 1986.
- AMARAL, C.F.S.; REZENDE, N.A.; PEDROSA, T.M.G.; PEDROSO, E.R.P. Afibrinogenemia secundária a acidente ofídico crotálico (*Crotalus durissus terrificus*). **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v.30, p. 288-92, 1988.
- AMARAL, C.F.S.; CAMPOLINA, D.; DIAS, M.B.; BUENO, C.M.; CHAVEZ, C.; PENAFORTE, C.L.; DINIZ, C.R.; REZENDE, N.A. Time factor in the detection of circulating whole venom and crotoxin and efficacy of antivenom therapy in patients envenomed by *Crotalus durissus*. **Toxicon**, v. 35, p. 699-704, 1997.
- AMARAL, C.F.S.; CAMPOLINA, D.; DIAS, M.B.; BUENO, C.M.; REZENDE, N.A. Tourniquet ineffectiveness to reduce the severity of envenoming after *Crotalus durissus* sp snake bite in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. **Toxicon**, v.36, p. 805-8, 1998.
- AMORIM, M.F.; MELLO, R.F. Nefrose do néfron intermediário no envenenamento crotálico humano. Estudo anatomo-patológico. **Mem. Inst. Butantan**, v.24, p.281-316, 1952.

- 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 American rattlesnake (*Crotalus durissus terrificus*) envenomation in Brazil. **Toxicon**, v.23, p.631-6, 1985.
- AZEVEDO-MARQUES, M.M.; HERING, S.E.; CUPO, P. Evidence that *Crotalus durissus terrificus* (South American rattlesnake) envenomation in humans causes myolysis rather than hemolysis. **Toxicon**, v.25, p.1163-8, 1987.
- AZEVEDO-MARQUES, M.M.; HERING, S.E.; CUPO, P. Acidente crotálico. In: **Plantas venenosas e animais peçonhentos**. 2.ed. São Paulo, Sarvier, 1992. p. 161-7.
- BARBARO, K.C. Utilização da técnica de ELISA no estudo do envenenamento por animais peçonhentos. In: CARDOSO, J.L.C.; FRANÇA, F.O.S.; WEN, F.H.; MALAQUE, C.M.S.; HADDAD, V.J. **Animais peçonhentos no Brasil – Biologia, Clínica e terapêutica dos acidentes**. 1.ed. São Paulo, Sarvier, 2003. p. 356-63.
- BARRAVIERA, B. Acidentes por serpentes do gênero *Crotalus*. **Arq. Bras. Med.**, v.64, p.14-20, 1990.
- BARRAVIERA, B. Estudo clínico dos acidentes ofídicos. Revisão. **J. Bras. Med.**, v.65, p.209-50, 1993.
- BARRAVIERA, B.; COELHO, K.Y.R.; CURI, P.R.; MEIRA, D. Liver dysfunction in patients bitten by *Crotalus durissus terrificus* snakes in Botucatu (State of São Paulo, Brazil). **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v.37, p.63-9, 1995.
- BARRIO, A. Gyroxin, a new neurotoxin of *Crotalus durissus terrificus* venouns. **Acta Physiol. Lat. Am.**, v.11, p.224, 1961.
- BARROSO, D. E. Acidentes por animais peçonhentos – Ofidismo. **J. Bras. Med.**, v.64, p.197-216, 1993.
- BECCARI, M. Dialysis or plasmapheresis for acute renal failure due to Africanized honeybee stings. **Arch. Intern. Med.**, v.158, p.925-7, 1998.

- BERCOVICI, D.; CHUDZINISKI, A.M.; ESTEVES, M.I.; PICARELLI, Z.P.; RAW, I.; UEDA, C.M.P.M.; YAMANOUVE, N. A systematic fractionation of *Crotalus durissus terrificus* venom. **Mem. Inst. Butantan**, v.49, p.69-78, 1987.
- BETTER, O.S.; STEIN, J.H. Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. **N. Engl. J. Med.**, v.322, p.825-8, 1990.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Ofidismo: análise epidemiológica**. Brasília, 1991.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos**. Brasília: Fundação Nacional de Saúde, 2001.
- BUCARETCHI, F.; DOUGLAS, J.L.; FONSECA, M.R.; ZAMBRONE, F.A.; VIEIRA, R.J. Envenenamento ofídico em crianças: freqüência de reações precoces ao antiveneno em pacientes que receberam tratamento com antagonistas H₁ e H₂ da histamina e hidrocortisona. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v.36, p.451-7, 1994.
- BUCARETCHI, F.; HERRERA, S.R.F.; HYSLOP, S.; BARACAT, E.C.E.; VIEIRA, R.J. Snakebites by *Crotalus durissus ssp* in children in Campinas, São Paulo, Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v.44, p.133-8, 2002.
- BURDMANN, E.A.; BARCELLOS, M.A.; CARDOSO, J.L.; MALHEIRO, P.; ABDULKADER, R.; DAHER, E.; SILVA, JR. J.; SABBAGA, E.; MARCONDES, M. Acute interstitial nephritis after snake bite (Abstracts). **Ren. Fail.**, v.11, p.51-2, 1989.
- BURDMANN, E.A.; WORONIK, V.; PRADO, E.B.A.; ABDULKADER, R.C.; SALDANHA, L.B.; BARRETO, O.C.O.; MARCONDES, M. Snakebite-induced acute renal failure: an experimental model. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v.48, p.82-8, 1993.

- BURDMANN, E.A.; CAIS, A.; VIDAL, E.C. Insuficiência renal aguda nefrotóxica: animais peçonhentos. In: SCHOR, N.; BOIM, M.A.; SANTOS, O.F.P. **Insuficiência renal aguda: fisiopatologia, clínica e tratamento**. 1.ed. São Paulo, Sarvier, 1997. p.135-41.
- BYWATERS, E.G.L.; BEALL, D. Crush injuries with impairment of renal function. **Br. Med. J.**, v.1, p.427-32, 1941 apud VANHOLDER, R.; SEVER, M.S.; EREK, E; LAMEIRE, N., 2000, p.1553.
- BYWATERS, E.G.L.; POPJAK, G. Experimental crushing injury peripheral circulatory collapse and other effects of muscle necrosis. **Surg. Gynecol. Obstet.**, v.75, p.612-27, 1942 apud VANHOLDER, R.; SEVER, M.S.; EREK, E; LAMEIRE, N., 2000, p.1553.
- BYWATERS, E.G.L.; STEAD, J.K. The production of renal failure following injection of solution containing myohaemoglobin. **Q. J. Exp. Physiol.**, v.33, p.53-70, 1944.
- CAIAFFA, W.T.; VLAHOV, D.; ANTUNES, C.M.; OLIVEIRA, H.R.; DINIZ, C.R. Snake bite and antivenom complications in Belo Horizonte, Brazil. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v.88, p.81-5, 1994.
- CAIAFFA, W.T.; ANTUNES, C.M.F.; OLIVEIRA, H.R.; DINIZ, C.R. Epidemiological and clinical aspects of snakebite in Belo Horizonte, Southeast Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v.39, p.113-8, 1997.
- CAMPBELL, J.A. Rattlesnakes, *Crotalus*. In: CAMPBELL, J.A.; LAMAR, W. W. **The venomous reptiles of Latin America**. 1.ed. New York, Cornell University Press Ithaca, 1989. p. 333-45.
- CARDOSO, J.L.; BRANDO, R.B. **Acidentes por animais peçonhentos**. 1.ed. São Paulo, Santos, 1982.
- CARDOSO, J.L.; FAN, H.W.; FRANÇA, F.O.; JORGE, M.T.; LEITE, R.P.; NISHIOKA, S.A.; AVILA, A.; SANO-MARTINS, I.S. TOMY, S.C.; SANTORO, M.L. Randomized comparative trial of three antivenoms in the treatment of envenoming by lance-headed vipers (*B. jararaca*) in São Paulo, Brazil. **Q. J. Med.**, v.86, p.315-25, 1993.

- CASTRO, I. Estudo da toxicidade das peçonhas crotálica e botrópica em túbulos proximais isolados de rins de ratos. São Paulo, 2003. 92p. Tese (Doutorado) - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo.
- CHAVEZ, C.O.; PENAFORTE, C.L.; SILVA, R.R.; FERREIRA, A. P.; REZENDE, N.A.; AMARAL, C.F. DINIZ, C.R. An enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) that discriminates between the venoms of Brazilian *Bothrops* species and *Crotalus durissus*. **Toxicon**, v.35, p.253-60, 1997.
- CHIPPAUX, J.P. Snake-bites: appraisal of the global situation. **Bull. World Health Organ**, v.76, p.515-24, 1998.
- CHIPPAUX, J.P.; GOYFFON, M. Venoms, antivenoms and immunotherapy. **Toxicon**, v.36, p.823-46, 1998.
- CHUGH, K.S. Snake-bite-induced acute renal failure in India. **Kidney Int.**, v.35, p.891-907, 1989.
- CRONIN, R.E.; HENRICH, W.L. Toxic nephropaties, In: BRENNER, B.M. **The Kidney**. 6.ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 2000. p.1563-96.
- CUPO, P.; AZEVEDO-MARQUES, M.M.; HERING, S.E.; MENEZES, J.B. Acidentes ofídicos: análise de 102 casos. In: XXI Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, São Paulo, 1985. **Livro de resumos**. São Paulo, 1985. p.23-4.
- CUPO, P.; AZEVEDO-MARQUES, M.M.; HERING, S.E. Clinical and laboratory features of South American rattlesnake (*Crotalus durissus terrificus*) envenomation in children. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v.82, p.924-9, 1988.
- CUPO, P.; AZEVEDO-MARQUES, M.M.; HERING, S.E. Acute myocardial infarction-like enzyme profile in human victims of *C. durissus terrificus* envenoming. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v.84, p.447-51, 1990.
- 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, p.87-96, 1991a.
- CUPO, P.; AZEVEDO-MARQUES, M.M.; MENEZES, J.B.; HERING, S.E. Reações de hipersensibilidade imediatas após uso intravenoso de soros antivenenos: valor prognóstico dos testes de sensibilidade intradérmicos. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v.33, p.115-22, 1991b.
- DU BOIS, D.; DU BOIS, E. F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. **Arch. Intern. Med.**, v.17, p.863-71, 1916.
- DUBROW, A.; FLAMENBAUM, W. Acute renal failure associated with myoglobinuria and hemoglobinuria. In: BRENNER, B.M; LAZARUR, J.M. **Acute renal failure**. 2.ed. New York, Churchill Livingstone, 1988. p. 279-93.
- ESPINEL, C.H. The FeNa test: use in the differential diagnosis of acute renal failure. **JAMA**, v.236, p.579, 1976.
- ESPINEL, C.H.; GREGORY, A.W. Differential diagnosis of acute renal failure. **Clin. Nephrol.**, v.2, p.73-7, 1980.
- FABER, M.D.; KUPIN, W.L.; KRISHNA, G.G.; NARINS, R.G. The differential diagnosis of acute renal failure. In: LAZARUS, J.M.; BRENNER, B.M. **Acute renal failure**. 3.ed. New York, Churchill Livingstone, 1993. p.133-92.
- FEITOSA, R.F.G.; MELO, I.M.L.A.; MONTEIRO, H.S.A. Epidemiologia dos acidentes por serpentes peçonhentas no Estado do Ceará. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v.30, p.295-301, 1997.
- FRANCISCHETTI, I.M.B.; SLIOU, B.; LEDUC, M.; CARLINI, C.R.; HATMI, M.; RANDON, J.; FAILI, A.; BON, C. Convulxin, a potent platelet-aggregating protein from *Crotalus durissus terrificus* venom, specifically binds to platelets. **Toxicon**, v.35, p.1217-28, 1997.
- GABOW, P.A.; WILLIAM, D.K.; STEPHEN, P.K. The spectrum of rhabdomyolysis. **Medicine**, v.61, p.141-52, 1982.

- GARCIA, G.; SNIDER, T.; FELDMAN, C.; CLYNE, D.H. Nephrotoxicity of myoglobin in the rat: relative importance of urine pH and prior dehydration. **Kidney Int.**, 19: 200, 1981.
- GIEBISCH, G.; MALNIC, G.; BERLINER, R.W. Renal transport and control of potassium excretion. In: BRENNER B.M.J.; RECTOR, F.C. **The Kidney**. 4.ed. Philadelphia, Saunders, 1991. p.283-317.
- GOLD, B.S.; DART, R.C.; BARISH, R.A. Bites of venomous snakes. **N. Engl. J. Med.**, v.347, p.347-56, 2002.
- GOPALAKRISHNAKONE, P.; DEMPSTER, D.W.; HAWGOOD, B.J.; ELDER, H.Y. Cellular and mitochondrial changes induced in the struture of murine skeletal muscle by crotoxin, a neurotoxic phospholipase A₂ complex. **Toxicon**, v.22, p.85, 1984.
- GUTIERREZ, J.M.; LOMONTE, B.; PORTILLA, E.; CERDAS, L.; ROJAS, E. Local effects induced by coral snake venoms: evidence of myonecrosis after experimental inoculations of venoms from five species. **Toxicon**, v.21, p.777-83, 1983.
- HAAPANEM, E.; PARTANEN, J.; PELLINEM, T.J. Acute renal failure following nontraumatic rhabdomyolysis. **Scand. J. Urol. Nephrol.**, v.22, p.305-8, 1988.
- HOGGE, A.R.; ROMANO, H.S. Sinopse das serpentes peçonhentas no Brasil. **Mem. Inst. Butantan**, v.36, p.109, 1972.
- HOGGE, A.R.; ROMANO, H.S. Sinopse das serpentes peçonhentas. **Mem. Inst. Butantan**, v.42/43, p.373-496, 1978/79.
- HONDA, N. Acute renal failure and rhabdomyolysis. **Kidney Int.**, v.23, p.888-98, 1983.
- HOOD, V.L.; JOHNSON, J.R. Acute renal failure with myoglobinuria following tiger snakebite. **N. Z. J. Med.**, v.4, p.415, 1974.
- JORGE, M.T.; RIBEIRO, L.A.; NETO, V.A. Leucograma no acidente crotálico. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v.20, p.57, 1987. Suplemento.

- JORGE, M.T.; RIBEIRO L.A. Incoagulabilidade sanguínea no acidente crotálico. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v.21, p.121, 1988. Suplemento.
- JORGE, M.T.; RIBEIRO L.A. Acidentes por serpentes peçonhentas do Brasil. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v.36, p.66-77, 1990.
- JORGE, M.T.; RIBEIRO L.A. Epidemiologia e quadro clínico do acidente por cascavel sul americana (*Crotalus durissus*). **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v.34, p.347-54, 1992.
- KAMIGUTI, A.S.; CARDOSO, J.L.C. Haemostatic changes caused by the venoms of South American snakes. **Toxicon**, v.27, p.955-63, 1989.
- KNOCH, J.P. Rhabdomyolysis and myoglobinuria. **Annu. Rev. Med.**, v.33, p.435-43, 1982.
- KORNALIK, F.; VORLOVA, Z. Non-specific therapy of a hemorrhagic diathesis after a bite by a young *Bothrops asper*: a case report. **Toxicon**, v.28, p.1497-501, 1990.
- KOUYOUMDJIAN, J.A.; HARRIS, J.A.; JOHNSON, M.A. Muscle necrosis caused by the sub-units of crotoxin. **Toxicon**, v.24, p.575-83, 1986.
- KOUYOUMDJIAN, J.A.; POLIZELLI, C.; LOBO, S.M.A. Acidentes ofídicos causados por *Bothrops moojeni* na Região de São José do Rio Preto-SP. **Arq. Bras. Med.**, v.64, p.167-71, 1990.
- KUROKAWA, K.; HONDA, N. Acute renal failure and rhabdomyolysis. **Kidney Int.**, v.23, p.888-98, 1983.
- MAC LEAN, P.R.; ROBSON, J.S. Unselective proteinuria in acute renal ischemic renal failure. **Clin. Sci.**, v.30, p.91-102, 1966.
- MAGALHÃES, R.A.; RIBEIRO, M.M.F.; REZENDE, N.A.; AMARAL, C.F.S. Rhabdomyolysis secundária a acidente ofídico crotálico (*Crotalus durissus terrificus*). **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v.28, p.28-33, 1986.
- MARQUES, O. A. V.; SAZIMA, I. História natural da serpentes. In: CARDOSO, J.L.C.; FRANÇA, F.O.S.; WEN, F.H.; MALAQUE, C.M.S.;

- HADDAD, V.J. **Animais peçonhentos no Brasil – Biologia, clínica e terapêutica dos acidentes**. 1.ed. São Paulo, Sarvier, 2003. p.62-71.
- MARSDEN, A.T.H.; REID, H.A. Pathology of sea poisoning. **Br. Med. J.**, v.1, p.1290-3, 1961.
- MARTINS, A.M.C.; MONTEIRO, H.S.A.; JÚNIOR, E.O.G.; MENEZES, D.B.; FONTELES, M.C. Effects of *Crotalus durissus cascavella* venom in the isolated rat kidney. **Toxicon**, v.36, p.1441-50, 1998.
- MARTINS, A.M.C.; TOYAMA, M.H.; HAVT, A.; NOVELLO, J.C.; MARANGONI, S.; FONTELES, M.C.; MONTEIRO, H.S.A. Determination of *Crotalus durissus cascavella* venom components that induce renal toxicity in isolated rat kidney. **Toxicon**, v.40, p.1165-71, 2002.
- MEBS, D.; OWNBY, C.L. Myotoxic components of snake venoms: their biochemical and biological activities. **Pharmacol. Ther.**, v.48, p.223-36, 1990.
- MELGAREJO, A. R. Serpentes peçonhentas do Brasil. In: CARDOSO, J.L.C.; FRANÇA, F.O.S.; WEN, F.H.; MALAQUE, C.M.S.; HADDAD, V.J. **Animais peçonhentos no Brasil – Biologia, clínica e terapêutica dos acidentes**. 1.ed. São Paulo, Sarvier, 2003. p. 33-62.
- MILLER, T.R.; ANDERSON, R.J.; LINAS, S.L.; HENRICH, W.L.; BERNS, A.S.; GABOW, P.A.; SCHRIER, R.W. Urinary diagnostic indices in acute renal failure. **Ann. Intern. Med.**, v.89, p.47-50, 1978.
- MOLITORIS, B.A. Cellular basis of ischemic acute renal failure. In: LAZARUS J.M.; BRENNER B.N. **Acute renal failure**. 3.ed. New York, Churchill Livingstone, 1993. p. 1-32.
- MONTEIRO, H.S.A.; SILVA, I.M.S.C.; MARTINS, A.M.C.; FONTELES, M.C. Actions of *Crotalus durissus terrificus* venom and crotoxin on the isolated rat kidney. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v.34, p.1347-52, 2001.
- NELSON, B.K. Snake envenomation. Incidence, clinical presentation and management. **Med. Toxicol. Adverse Drug. Exp.**, v. 4, p.17-31, 1989.

- NISHIOKA, S.A. Is tourniquet use ineffective in the pre-hospital management of South American rattlesnake bite? **Toxicon**, v.38, p.151-2, 2000.
- NORMAN, M.E. Uma abordagem para hematúria e proteinúria no consultório. In: GRUSKIN, A.B.; SHELDON, C.A.; CHURCHILL, B.M. **Nefrologia pediátrica e bases terapêuticas em urologia pediátrica**. 1. ed. Rio de Janeiro, Interlivros, 1988. p. 5-21.
- OSHIMA-FRANCO, Y.; HYSLOP, S.; PRADO, J.F.; CRUZ, M.A.H.; RODRÍGUEZ, L.S. Neutralizing capacity of antisera raised in horses and rabbits against *Crotalus durissus terrificus* (South American rattlesnake) venom and its main toxin, crotoxin. **Toxicon**, v.37, p.1341-57, 1999.
- PINHO, F.M.O.; PEREIRA, I D. Ofidismo. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v.47, p.24-9, 2001.
- PINHO, F.M.O.; OLIVEIRA, E.S.; SOUZA, F.F. Acidente ofídico no Estado de Goiás. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v.50, p.93-6, 2004.
- PINTO, R.N.L.; SOUZA, L.C.S.; SILVA, A.M.; PEREIRA, L.I.A.; ANDRADE, J.G. Estudo clínico-epidemiológico de 774 casos de acidentes ofídicos. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v.20, p.56, 1987. Suplemento.
- PRADO-FRANCESCHI, J. On the pharmacology of convulxin and gyroxin. **Mem. Inst. Butantan**, v.52, p.25-6, 1990. Suplemento.
- PUGH, R.N.; THEAKSTON, R.D.G. Incidence and mortality on snake bite in savanna Nigeria. **Lancet**, v.2, p.1181-3, 1980.
- RAAB, W.; KAISER, E. Nephrotoxic action of snake venoms. **Mem. Inst. Butantan**, v.33, p.1017-20, 1966.
- REID, H.A. Myoglobinuria and sea-snake poisoning. **Br. Med. J.**, v.1, p.1284-9, 1961.
- RIBEIRO, L.A. Estudo epidemiológico de acidentes por serpentes peçonhentas no Estado de São Paulo, atendidos no Hospital Vital Brasil.

- São Paulo, 1991. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo.
- RIBEIRO, L.A.; JORGE, M.T.; IVERSSON, L.B. Epidemiologia dos acidentes por serpentes peçonhentas: estudo de casos atendidos em 1988. **Rev. Saúde Pública**, v.29, p.380-8, 1995.
- RIBEIRO, L.A.; ALBURQUERQUE, M.J.; CAMPOS, V.A.F.P.; KATZ, G.; TAKAOKA, N.Y.; LEBRÃO, M.L.; JORGE, M.T. Óbitos por serpentes peçonhentas no Estado de São Paulo: avaliação de 43 casos, 1988/93. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v.44, p.312-8, 1998.
- RIELLA, M.C.; PACHALY, M.A.; ZUNINO, D. Avaliação clínica e laboratorial da função renal. In: RIELLA, M.C. **Princípios de nefrologia e distúrbios hidro-eletrolíticos**. 4.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2003. p. 267-93.
- RON, D.; TAITELMAN, U.; MICHAELSON, M.; BAR-JOSEPH, G.; BURSZTEIN, S.; BETTER, O.S. Prevention of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. **Arch. Intern. Med.**, v.144, p.277-80, 1984.
- ROSENFELD, G. Symptomatology, pathology and treatment of snake bites in South America. In: BÜCHERL, W., BUCKLEY, E.E.; EULOFEU, V. **Venomous animals and their venom**. New York , Academic Press , 1971. v.2, p. 342-84.
- RUSSEL, F.E. **Snake venom poisoning**. Philadelphia, Lippincott Company, p.26, 1980.
- SALVINI, T.F.; AMARAL, A.C.; MIYABARA, E.H.; TURRI, J.A.O.; DANELLA, P.M.; ARAÚJO, H.S.S. Systemic skeletal muscle necrosis induced by crotoxin. **Toxicon**, v.39, p.1141-9, 2001.
- SANO-MARTINS, I.S.; TOMY, S.C.; CAMPOLINA, D.; DIAS, M.B.; CASTRO, S.C.B.; SOUSA, M.C.C.; AMARAL, C.F.S.; REZENDE, N.A.; KAMIGUTI, A.S.; WARRELL, D.A.; THEAKSTON, R.D.G. Coagulopathy following lethal and non-lethal envenoming of humans by the South

- American rattlesnake (*Crotalus durissus*) in Brazil. **Q. J. Med.**, v.94, p.551-9, 2001.
- SHARMA, V.S.; TRAYLOR, T.G.; GARDINER, R. Reaction of nitric oxide with heme proteins and model compounds of hemoglobin. **Biochemistry**, v.26, p.3837-43, 1987.
- SILVA, O.A.; LOPEZ, M.; GODOY, P. Intensive care unit treatment of acute renal failure following snakebite. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v.28, p.401-7, 1979.
- SILVA, C.J.; JORGE, M.T.; RIBEIRO, L.A. Epidemiology of snakebite in a central region of Brazil. **Toxicon**, v.41, p.251-5, 2003.
- SILVEIRA, P.V.P.; NISHIOKA, A.S. South American rattlesnake bite in a Brazilian teaching hospital. Clinical and epidemiological study of 87 cases, with analysis of factors predictive of renal failure. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v.86, p.562-4, 1992.
- SITPRIJA, V.; BOONPUCKNAVIG, V. The kidney in tropical snake bite. **Clin. Nephrol.**, v.8, p.377-83, 1977.
- SJOSTROM, L.; ABDULLA, I.H.; RAWAT, S.; SMITH, D.C.; LANDON, J.A. A comparison of ovine and equine antivenoms. **Toxicon**, v.32, p.427-33, 1994.
- SLOTTA, C.H.; FRAENKEL-CONRAT, H.L. Estudos químicos sobre os venenos ofídicos. Purificação e cristalização do veneno da cobra cascavel. **Mem. Inst. Butantan**, v.12, p.505, 1938/39.
- STEINER, R.W. Interpreting the fractional excretion of sodium. **Am. J. Med.**, v.77, p.699-702, 1984.
- SUTHERLAND, S.K.; LEONARD, R.L. Snakebite deaths in Australia 1992-1994 and management update. **Med. J. Aust.**, v.163, p.616-8, 1995.
- SULLIVAN, J.B.; WINGERT, W.A. Reptile bites. In: AVERBACH, P.S.; GEEHR, E.C. **Management of wilderness and environmental emergencies**. 2.ed. St Louis, CV Mosby, 1989. p. 479-511.

- TAKEDA, A.K.; BARBOSA, S.F.C.; COSTA, L.M.; ADELINO, M.G.F. Fracionamento do veneno *Crotalus durissus terrificus* por cromatografia de exclusão molecular. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v.27, p.115-22, 1985.
- THOMAZINI, I.A.; JUAN, F.C.; CARVALHO, I.; HERNANDES, D.H.; AMARAL, I.F.; PEREIRA, P.C.M.; BARRAVIERA, B. Evaluation of platelet function and of serum fibrinogen levels in patients bitten by snakes of the genus *Crotalus*. Preliminary report. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v.33, p.214-20, 1991.
- TUN, P.; TIN, N.S.; MYINT, L.; WARREL, D.A.; THAN, W. The efficacy of tourniquets as a first-aid measure for Russel's viper bites in Burma. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 81, p.401-5, 1987.
- VANHOLDER, R.; SEVER, M.S.; EREK, E; LAMEIRE, N. Rhabdomyolysis. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v.11, p.1553-61, 2000.
- VÊNCIO, D. Estudo do ofidismo em Goiás: comprometimento da função renal. **Rev. Goiana Med.**, v.34, p.95-116, 1988.
- VIDAL, E.C.; YU, L.; BURDMANN, E.A. Snake venom-induced nephrotoxicity - in vivo and in vitro studies. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v.8, p.131A, 1997.
- VITAL BRAZIL, O.; Franceschi, J.P.; Waishich, E. Pharmacology of crystalline crotoxin. Toxicity. **Mem. Inst. Butantan**, v.33, p.973, 1966.
- VITAL BRAZIL, O. Neurotoxins from the South American rattlesnake venom. **J. Formos. Med. Assoc.**, v.71, p.394, 1972.
- VITAL BRAZIL, O. Venenos ofídicos neurotóxicos. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v.26, p.212-8, 1980.
- VITAL BRAZIL, O. Peçonhas. In: Corbett, C.E. **Farmacodinâmica**. 6.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1982. p.1044-74.
- VITAL BRAZIL, O. Pharmacology of crotamine. **Mem. Inst. Butantan**, v.52, p.23-24, 1990. Suplemento.

- WATT, G.; PADRE, L.; TUAZON, M.L.; THEAKSTON, R.D.G.; LAUGHLIN, L.W. Tourniquet application after cobra bite: delay in the systemic absorption of neurotoxins and dangers of sudden release. **J. Trop. Med. Hyg.**, v.38, p.618-22, 1988.
- WEBER, R.A.; WHITE, R.R. *Crotalidae* envenomation in children. **Ann. Plast. Surg.**, v.31, p.141-5, 1993.
- WEN, F.H. Soroterapia. In: CARDOSO, J.L.C.; FRANÇA, F.O.S.; WEN, F.H.; MALAQUE, C.M.S.; HADDAD, V.J. **Animais peçonhentos no Brasil – Biologia, clínica e terapêutica dos acidentes**. 1.ed. São Paulo, Sarvier, 2003. p. 380-93.
- ZAGER, R.A. Studies of mechanisms and protective maneuvers in myoglobinuric acute renal injury. **Lab. Invest.**, v.60, p.619-29, 1989.
- ZAGER, R.A. Myoglobin depletes renal adenine nucleotide pools in the presence and absence of shock. **Kidney Int.**, v.39, p.111-9, 1991.
- ZAGER, R.A. Heme protein ischemic interactions at the vascular, intraluminal and renal tubular cell levels: implications for therapy of myoglobin induced renal injury. **Ren. Fail.**, v.14, p.341-4, 1992.
- ZAGER, R.A. Acute renal failure in the setting of bone marrow transplantation. **Kidney Int.**, v.46, p.1443-58, 1994.
- ZAGER, R.A. Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric ARF. **Kidney Int.**, v.49, p.314-26, 1996.