MARÍLIA MIRANDA FRANCO

Idade como fator de risco para gravidade e complicações nos acidentes botrópicos atendidos no Hospital Vital Brazil do Instituto Butantan/SP

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Mestre em Ciências

Área de Concentração: Doenças Infecciosas e Parasitárias

Orientador: Dr. Francisco Oscar de Siqueira França

SÃO PAULO

2006

"Eu prefiro ser essa Metamorfose Ambulante
Do que ter aquela velha opinião formada sobre tudo..."

Metamorfose Ambulante
(Raul Seixas)

A Pablo,

Pelo infinito estímulo e exemplo de amor à medicina.

A meu pai e a minha mãe,

Pelo exemplo de suas vidas e

por todos os momentos de amor, dedicação, companheirismo e amizade.

AGRADECIMENTOS

A ***Dr. Francisco Oscar de Siqueira França***, pela amizade, confiança paciência e horas de dedicação na orientação desse trabalho com eterno bom humor.

Ao querido amigo ***Alexandre Rocha Padilha*** exemplo de médico e cidadão. Sem ele esse trabalho não existiria.

A ***Dra. Fan Wen Hui*** pela colaboração no desenho do estudo e apoio irrestrito.

A ***Dr. Bernd Genser*** do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia, pela análise estatística.

Ao ***Hospital Vital Brazil do Instituto Butantan/SP***, local da realização deste trabalho.

A ***Fernanda Silva Fuscaldi***, bolsista PIBIC/CNPq - Instituto Butantan, pelo apoio na confecção do banco de dados.

Aos ***Doutores Eliseu Waldman***, ***Ana Marli Sartori*** e ***Kátia Bárbaro*** por todas as sugestões dadas no exame de qualificação.

A ***Beatriz Franco*** pela ajuda na tradução da língua inglesa.

A ***Graziela Miranda***, minha mãe, por todas as sugestões dadas.

Aos ***funcionários do Hospital Vital Brazil do Instituto Butantan/SP***, em especial a ***Lourdes Elza***, sempre dispostas na busca dos prontuários.

A ***Professora Dra. Marta Heloísa Lopes*** pelo incentivo à atividade acadêmica ao desenvolvimento desse trabalho além da amizade e do carinho.

A ***Dra. Eliana Bataglia Gutiérrez*** por ter ajudado a despertar o interesse pelo mundo acadêmico.

A ***Rosemeire Ribeiro*** e ***Roseli Santo*** por todo o apoio nas diversas etapas desse trabalho e pela gentileza e carinho com que cuidam da pós-graduação da MI.

Ao ***Professor Dr. Aluísio Segurado*** pelo incentivo.

À ***Disciplina de Emergências Clínicas do FMUSP*** pelas horas concedidas a esse fim.

Ao ***Departamento de Doenças Infecciosas e Parasitárias - FMUSP*** responsável pela minha formação profissional.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO..... 1
2. REVISÃO DA LITERATURA..... 3
2.1. Epidemiologia dos acidentes ofídicos..... 3
2.1.1. No Mundo..... 3
2.1.2. Na América do Norte..... 4
2.1.3. No América Latina..... 5
2.1.4. No Brasil..... 5
2.2. A serpente..... 8
2.2.1. Gênero *Bothrops*..... 10
2.3. Acidente botrópico..... 12
2.3.1. Mecanismos de ação do veneno..... 13
2.3.2. Quadro clínico..... 16
2.3.2.1. Quadro local..... 16
2.3.2.2. Quadro sistêmico..... 17
2.3.2.3. Alterações laboratoriais..... 18
2.3.2.4. Complicações..... 20
2.3.3. Tratamento..... 22
2.3.4. Fatores prognósticos..... 26
2.3.4.1. Da serpente..... 26
2.3.4.2. Do paciente..... 27
2.4. Acidente ofídico em crianças..... 32
3. HIPÓTESE..... 35
4. OBJETIVOS..... 36
4.1. Geral..... 36
4.2. Específico..... 36
5. CASUÍSTICAS E MÉTODOS..... 37
5.1. Área e população do estudo..... 37
5.2. Delineamento..... 37

5.3. Definição dos casos..... 38
5.4. Critérios de exclusão..... 38
5.5. Fonte de dados..... 39
5.6. Instrumento de coleta, criação e manejo do banco de dados..... 39
5.7. Variáveis do estudo..... 40
5.8. Cálculo da amostra..... 41
5.9. Limitações do estudo..... 42
5.10. Análise..... 42
6. DIMENSÕES ÉTICAS..... 43
7. RESULTADOS..... 44
7.1. Distribuição das variáveis epidemiológicas, clínicas e laboratoriais..... 44
7.2. Análise univariada das variáveis entre adultos e crianças..... 48
7.2.1. Gravidade à admissão no HVB/IB..... 48
7.2.2. Número de ampolas de soro..... 49
7.2.3. Tempo de internação..... 49
7.3. Resultados da aplicação do modelo de regressão logística múltipla..... 50
8. DISCUSSÃO..... 52
9. CONCLUSÃO..... 60
10. ANEXOS..... 61
10.1. Anexo 1 - Máscara do banco de dados..... 61
10.2. Anexo 2 - Aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa..... 64
11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... 65

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Acidente botrópico. Classificação quanto à gravidade e soroterapia recomendada.....	24
Tabela 2	Quadro clínico e laboratorial de acidentes botrópicos causados por diferentes espécies.....	27
Tabela 3	Distribuição de pacientes segundo local da picada.....	44
Tabela 4	Manifestações clínicas no momento da admissão no HVB/IB.....	46
Tabela 5	Distribuição das complicações locais nos pacientes.....	47
Tabela 6	Análise multivariada para idade menor do que 13 anos como fator de risco para complicações em acidentes ofídicos por serpentes do gênero *Bothrops*.....	51
Tabela 7	Comparação de três diferentes estudos envolvendo complicações de acidentes botrópicos em crianças com a coorte estudada.....	53
Tabela 8	Distribuição segundo faixa etária, do número de casos e óbitos devido a acidentes escorpiônicos - Brasil - jan/90 a dez/93.....	55
Tabela 9	Classificação dos acidentes quanto à gravidade, manifestações clínicas e tratamento específico.....	57

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Média anual de acidentes ofídicos por Unidade Federada, 2001-2004.....	7
Figura 2	Letalidade dos acidentes ofídicos por macro-regiões 2001-2004.....	7
Figura 3	Serpente da família *Viperidae* com presença de fosseta loreal.....	9
Figura 4	Variações das dentições e caudas das serpentes.....	9
Figura 5	*Bothrops jararaca*.....	11
Figura 6	Distribuição geográfica da *Bothrops jararaca* no Brasil.....	11
Figura 7	Sazonalidade dos acidentes por serpentes na região Sudeste do Brasil.....	13
Figura 8	Letalidade e tempo ente acidente - atendimento por tipo de acidente ofídico no Brasil 2001-2004.....	29
Figura 9	IRA e faixa etária nos acidentes ofídicos no Brasil de 2001 a 2004....	31
Figura 10	Classificação de gravidade entre adultos e crianças.....	49

RESUMO

Franco MM. *Idade como fator de risco para gravidade e complicações nos acidentes botrópicos atendidos no Hospital Vital Brazil do Instituto Butantan/SP* .[dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006. 73p.

Alguns estudos têm proposto que os acidente ofídicos em crianças estão associados a maior gravidade e ao maior risco de desenvolvimento de complicações comparados aos acidentes em adultos. Este estudo retrospectivo descreve as características de acidentes causados por serpentes do gênero *Bothrops* admitidos no Hospital Vital Brazil/Instituto Butantan/SP (HVB/IB) e compara a gravidade, e necessidade de soroterapia antiveneno e o risco para o desenvolvimento de complicações entre crianças (menores de 13 anos) e adultos. Trata-se de uma coorte histórica que utilizou dados de prontuários do arquivo do HVB/IB de dezembro de 1999 a junho de 2003. Foram incluídos no estudo pacientes que trouxeram a serpente ou apresentavam manifestações clínicas ou laboratoriais compatíveis com envenenamento botrópico. Não foi observada diferença estatisticamente significante na freqüência da gravidade dos envenenamentos, no número de ampolas administradas e na freqüência de complicações entre os dois grupos estudados. O estudo sugere que os acidentes ofídicos causados por serpentes do gênero *Bothrops* apresentam gravidade semelhante na avaliação admissional e evolução com a mesma proporção de complicações em crianças quando comparados aos acidentes em adultos.

Descritores: 1.ACIDENTE OFÍDIO/complicações 2.MORDEDURAS DE COBRA 3.IMUNIZAÇÃO PASSIVA 4.CRIANÇA 5.REGISTROS MÉDICOS

SUMMARY

Franco MM. *Age as a predictor of severity and complication on snakebites accidents of the genus Bothrops, admitted at Hospital Vital Brazil/Instituto Butantan/SP*. [Dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2006. 73p.

Some studies propose that the level of severity of the accidents caused by snakes in children can be associated with a stronger envenoming and a higher risk of later complication if compared to the same accidents in adults. This retrospective study aim to describe the caracteristics of snakebites acidents of the genus *Bothrops*, and compare their severities, necessity of antivenom, and the risk of developing later complications between children (less than 13 years) and adults, all the accidents where admitted at Hospital Vital Brazil/Instituto Butantan/SP, Brazil (HVB). This retrospective cohort study was carried out by using HVB's records of snakebite victims, from December 1999 to June 2003. Patients included were those who brought the snake and/or have the clinical or laboratorial presence of abnormalities compatible with *Bothrops* envenoming. No statistic differences were found between the two groups of this study concerning the severity of envenoming, number of antivenom vials and the frequency of complications. This study suggests that snakebite accidents are similar between adults and children. Age is not supposed to be a predictor of complication in such accidents.

Key Words: 1.OFIDIC ACCIDENT/complications 2.SNAKE BITE 3.PASSIVE IMMUNIZATION 4.CHILDREN 5.MEDICAL RECORDS

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Acidentes ofídicos representam um importante problema de saúde pública, com repercussões sócio-econômicas em todo o mundo. Essa realidade se torna mais preocupante nos países de clima tropical, onde serpentes são mais abundantes e atividades agrícolas são predominantes (Nishioka, Silveira, 1992; Bauab *et al.*, 1994; Warrell, 1995; Mead, Jelinek, 1996; Gold *et al.*, 2002; Bawaskar & Bawaskar, 2002).

Cinqüenta e dois por cento dos acidentes botrópicos ocorrem em pessoas entre 15 e 49 anos, com predomínio no sexo masculino (70,0%) paralelamente corresponde a um grupo populacional que desenvolve suas funções laborais na zona rural (Caiaffa *et al.*, 1997) e 20% ocorrem em crianças com 14 ou menos anos (SINAN, 2005).

O Ministério da Saúde (MS) reporta que em 2003 foram notificados 28.130 acidentes ofídicos no Brasil, com predomínio (84,8%) dos casos de envenenamento provocados pela serpente do gênero *Bothrops* (SINAN, 2005).

A assistência médica aos acidentes por serpentes obedece à padronização do MS. Critérios de gravidade são definidos na admissão do paciente, através das manifestações locais e de complicações sistêmicas, e as doses de antiveneno (AV) são as mesmas para adultos e crianças com os mesmos critérios de gravidade na admissão (Brasil, 2001).

A via de inoculação do veneno, na sua maioria, subcutânea ou intramuscular, pode interferir na absorção e conseqüentemente na gravidade do acidente devido às suas características farmacocinéticas. Variáveis como uso de torniquete, local da picada e venenemia também podem influenciar no quadro clínico.

Alguns autores sugerem que os acidentes em crianças aumentem o risco de gravidade e possam evoluir com mais complicações, recebendo assim maiores doses de AV em média do que adultos, uma vez que os compartimentos corporais onde o veneno é inoculado são proporcionalmente menores (Oliveira *et al.*, 1999; Avila-Aguero *et al.*, 2001b).

REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Epidemiologia dos acidentes ofídicos

2.1.1. No Mundo

Os acidentes ofídicos têm preocupado as autoridades sanitárias de todo o mundo. A incidência e gravidade desses acidentes, assim como a assistência a esse agravo variam muito em diferentes regiões do globo, levando a elevados índices de mortalidade, principalmente nas regiões tropicais do planeta e em desenvolvimento onde a atividade no campo é predominante.

Em 1998, Chippaux publicou no Boletim da Organização Mundial da Saúde uma visão da situação em relação aos acidentes ofídicos no mundo. Neste trabalho, o autor enfatiza a dificuldade de obter informações precisas, que muitas vezes são subestimadas. Em muitos países não há um sistema de notificação regular, faltando informações a respeito da sua incidência, morbidade e mortalidade para precisar os danos por eles causados.

O autor relata também diferença substancial na qualidade da assistência entre os diversos países e por fim revela números alarmantes estimando que mais de 5.000.000 de pessoas sejam vítimas de picadas de serpentes por ano no mundo. Dessas, 2,5 milhões sofreriam envenenamento e somente metade teria acesso à assistência médica adequada. A mortalidade associada é de 125.000 indivíduos/ano, acrescida de 100.000 com seqüelas permanentes. Ocorrem cerca de 4.000.000 picadas por ano na Ásia com 2.000.000 envenenamentos e 100.000 óbitos, seguida

pela África com 1.000.000 e 20.000 mortes e pelas Américas Central e do Sul com 300 mil acidentes e 5.000 óbitos por ano (Chippaux, 1998). Esses dados parecem ser superestimados em relação às Américas.

Sharma *et al.* (2005) ressaltam a importância dos acidentes por serpentes na Índia como um dos maiores problemas de emergência médica do sul da Ásia.

São estimados 35 a 50 mil óbitos por ano causados por acidentes com serpentes na Índia, sendo as serpentes mais comuns na Índia a *Echis carinatus, Vipera Rusell e a Kraits* (*Bungarus caeruleus*) (Warrell, 1999). A maioria dos acidentes na Ásia ocorre nos períodos chuvosos (monções), nas áreas rurais (Bawaskar & Bawaskar, 2002).

Mcnamee (2001) discute a desigualdade dos desfechos dos acidentes por serpentes no mundo, traçando paralelos entre a Índia, o Brasil e alguns países da África como a Nigéria onde não há produção de soro AV para as serpentes daquele país e faz considerações a respeito da criação de um fundo global, similar ao de imunização infantil.

2.1.2. Na América do Norte

A incidência de acidentes por serpentes nos Estados Unidos é de cerca de 8.000 casos, resultando em menos de 12 óbitos/ano (Juckett &. Hancox, 2002). É crescente o relato de acidentes causados por exposição deliberada a serpentes cativas (animais de estimação), nativas ou não, oriundas daquela região (Gold *et al.*, 2002).

2.1.3. Na América Latina

Na sua grande maioria são causados por serpentes da família *Viperidae* e raros acidentes por serpentes da família *Elapidae* (Avila-Aguero *et al.*, 2001b).

Nas Américas Central e do Sul as serpentes do gênero *Bothrops* são responsáveis pela maior parte dos acidentes (90% dos acidentes por serpentes peçonhentas). Os gêneros *Crotalus*, *Lachesis* e *Micrurus* são responsáveis pelo demais 10% (Gutiérrez, 2002).

Os dados dos diversos países da América Latina divergem na sua qualidade e consistência, Chippaux (1998) demonstra números alarmantes no Equador, com uma taxa de incidência superior a 1000/100.000 na região de floresta tropical desse país com mortalidade de 5,4% a 6,3% dos pacientes que recebem tratamento hospitalar.

2.1.4. No Brasil

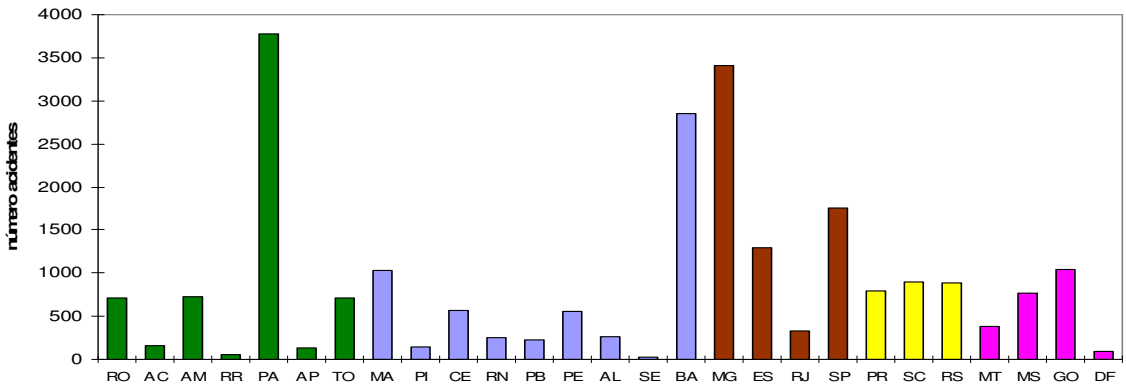
O Brasil vive uma realidade diferente da maioria dos seus vizinhos. Os acidentes ofídicos no Brasil são de notificação compulsória e o tratamento é fornecido gratuitamente pelo MS (Brasil, 2001).

Em 2003 foram notificados no Brasil 28.130 acidentes por serpentes com 0,43% de letalidade global. Desses casos 7.817 ocorreram na Região Norte, 6.832 na região Nordeste, 7.305 na região Sudeste, 3.383 na Região Sul e 2.793 na Região Centro-Oeste. A incidência desses acidentes nas cinco regiões do Brasil nesse mesmo ano foi de 42,6 na região Norte, 13,4 no Nordeste, 9,2 no Sudeste, 10,4 no Sul e 21,8 na

Região Centro-Oeste. Acredita-se que esses números estejam subestimados devido às falhas nas notificações (SINAM, 2005).

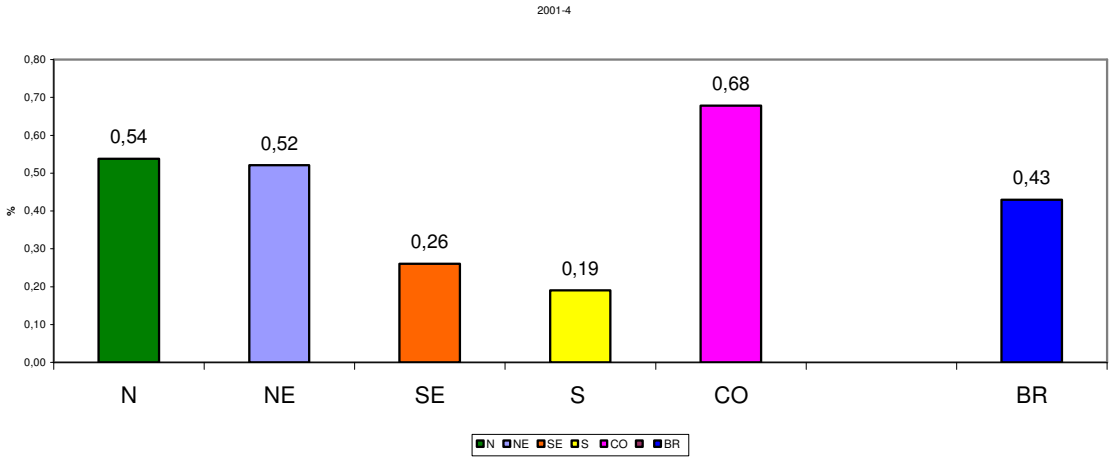
A média de acidentes e a letalidade variam nas diversas macrorregiões do país. Variações geográficas e ecológicas, densidade demográfica, atividades econômicas e acesso a serviços de saúde são alguns dos fatores que influenciam nos números encontrados (Figura 1 e Figura 2).

Figura 1 - Média anual de acidentes ofídicos por Unidade Federada 2001-2004



Fonte: SINAN - Animais Peçonhentos/SVS/MS, 2005

Figura 2 - Letalidade dos acidentes ofídicos por macrorregiões 2001-2004



Fonte: SINAN - Animais Peçonhentos/SVS/MS, 2005

Bochner, Struchiner (2003) em artigo de revisão, levantaram a epidemiologia dos acidentes ofídicos constatando que o perfil epidemiológico se mantém inalterado ao longo dos últimos 100 anos no Brasil, ocorre com maior freqüência nos meses quentes e chuvosos, em pessoas do sexo masculino, trabalhadores rurais, na faixa etária produtiva de 15 a 49 anos; atingem, sobretudo os membros inferiores; e a maioria desses acidentes é atribuída ao gênero *Bothrops*.

Pinho *et al.*, (2004) realizaram estudo no estado de Goiás de 1998 a 2000 onde foram notificados 3.261 acidentes ofídicos dos quais 2.350 tiveram o gênero da serpente identificado, entre estes: 78,6% causados por *Bothrops*, 20,8% por *Crotalus* e 6% por *Micrurus*.

2.2. A serpente

As serpentes são encontradas em quase todo o mundo, sendo bem mais abundantes nos trópicos e nas regiões temperadas do globo.

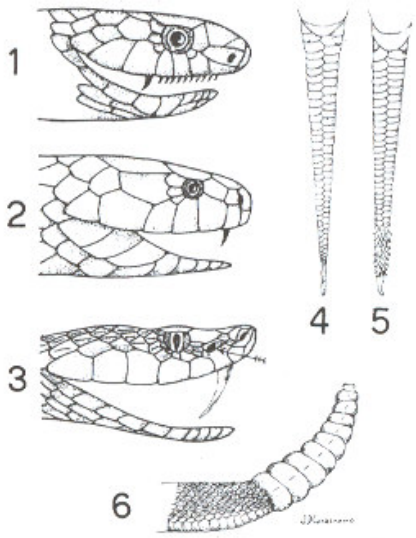
O Brasil possui rica fauna e uma grande variedade de serpentes, sendo as de importância médica pertencentes a duas famílias (*Elapidae* e *Viperidae*).

Nos interessa neste estudo a família *Viperidae*. Essa se caracteriza pela cabeça triangular, presença da fosseta loreal (pequeno orifício termorregulador que se localiza entre os olhos e a narina) e pela presença de dentição 'solenóglifa', presas que se adaptaram para produzir uma rápida e competente inoculação de veneno (Figura 3 e Figura 4) (Melgarejo, 2003).

Figura 3 - Serpente da família *Viperidae* com presença de fosseta loreal

Fontes: Acervo do HVB/IB / Aníbal Melgarejo

Figura 4 - Variações das dentições e caudas das serpentes



1. Dentição Opstóglifa; 2. Dentição Proteróglifa; 3 Dentição Solenóglifa; 4, 5 e 6 variações das caudas *Bothrops*, Lachesis e Crotalus respectivamente

2.2.1. Gênero *Bothrops*

Pertencentes ao gênero de maior relevância clínica no Brasil as serpentes do gênero *Bothrops* são responsáveis por mais de 20.000 acidentes/ano (SINAM, 2005). Encontradas em todo o território nacional as mais de trinta espécies são abundantes nas áreas rurais podendo habitar áreas suburbanas e até urbanas (Melgarejo, 2003).

A espécie *B. jararaca* (Figura 5) é a mais comum na região sudeste, habitando desde o sul da Bahia até o Rio Grande do Sul (Figura 6), tem o seu tamanho médio de 1,0 m, apresentando tons de castanho claro à quase preta e ao nascimento já são habilitadas a picar e inocular veneno (Melgarejo, 2003).

Figura 5 - *Bothrops jararaca*

Fonte: Aníbal Melgarejo

Figura 6 - Distribuição geográfica da *Bothrops jararaca* no Brasil

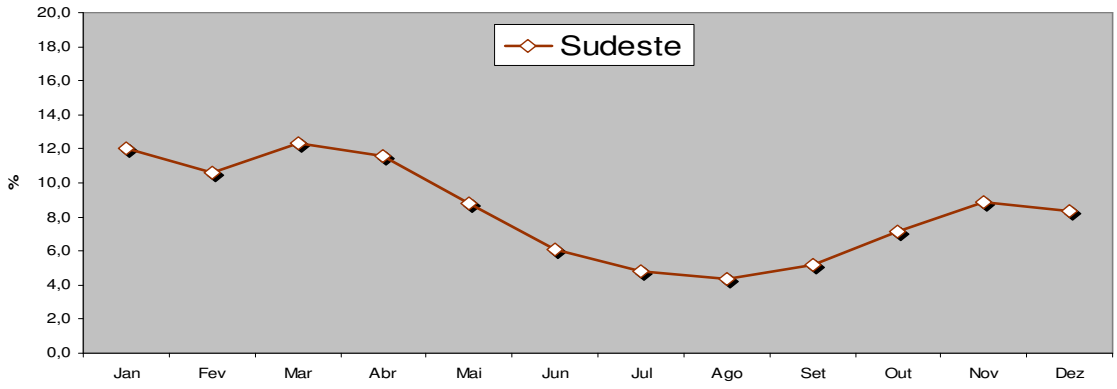
2.3. Acidente botrópico

A maioria dos acidentes botrópicos acontece na zona rural, em adultos jovens, do sexo masculino, atingindo principalmente extremidades, mais freqüentemente os membros inferiores, os pés e as pernas (75%) e as mãos (20%) (Bochner, Struchiner, 2003; Moreno *et al.*, 2005).

O quadro clínico pode ser didaticamente dividido em sistêmico, caracterizado sangramentos secundários à deficiência na coagulação, alteração na agregação plaquetária e depleção do fibrinogênio (Kamiguti, Sano-Martins, 1995) e local, caracterizado por dor e edema persistentes no local da picada, de intensidade variável e, em geral, de instalação precoce e caráter progressivo (Nishioka, Silveira, 1992). Sangramentos no local ou a distância servem de subsídios para o diagnóstico, pois a captura da serpente para identificação etiológica não é possível em todos os casos (Nishioka, Silveira, 1992).

Os acidentes ocorrem preferencialmente durante os meses quentes e úmidos. No SE brasileiro correspondem aos meses de setembro a março (Figura 7) (SINAM, 2005).

Figura 7 - Sazonalidade dos acidentes por serpentes na região Sudeste do Brasil



Fonte: SINAN – Animais Peçonhentos/SVS/MS, 2005

2.3.1. Mecanismos de ação do veneno

A peçonha das serpentes apresenta uma grande variedade de componentes protéicos e enzimáticos, fosfolipase A2 (miotóxica), esterasis, proteasis (*trombina simile*), proteínas de baixo peso molecular e metaloproteinases (toxinas hemorrágicas), além de frações não protéicas representadas por carboidratos, lipídios, aminas biogênicas, nucleotídeos e aminoácidos livres (Schattner *et al.*, 2005; Teixeira *et al.*, 2005; Avila-Aguero *et al.*, 2001a).

O estudo dessas substâncias tem trazido valiosas contribuições à ciência. Rocha e Silva *et al.*, (1949), descobriram e isolaram do veneno de *Bothrops jararaca* a bradicinina. O Captopril, inibidor da enzima conversora de angiotensina, foi isolado do veneno da *B. jararaca.*

Atividade inflamatória

Diversas frações do veneno botrópico são responsáveis pelas manifestações locais. Aminas biogênicas pré-formadas, pequenos peptídeos ou proteínas como a fosfolipase A2, esterases, proteases, enzimas liberadoras de cininas e lectinas. As frações do veneno, geralmente, agem indiretamente, induzindo ou liberando potentes autacóides, como a bradicinina, prostaglandinas, leucotrienos, prostaciclinas, que atuam de maneira complexa e inter-relacionada. Inicia-se aí um processo inflamatório com recrutamento de células inflamatórias (Gutiérrez, Rucavado, 2000; Avila-Aguero *et al.*, 2001a).

O processo inflamatório local agudo envolve atividade coagulante com a formação de trombos na microvasculatura, com conseqüente hipóxia, agravamento do edema e necrose tecidual (Avila-Aguero *et al.*, 2001a).

Nos últimos anos vêm se aprofundando o estudo experimentalmental em animais de laboratório das metaloproteinases existentes nesses venenos, exemplificado pelas hemorraginas, que são responsáveis por diversas ações inflamatórias locais, tais como, ativação de TNF-α, ruptura da lâmina basal do endotélio, facilitação da migração de células inflamatórias (Costa *et al.*, 2002), ativação de macrófagos que expressam IL-1 e IL-6, e são capazes de ativar vias clássica e alternativa do sistema complemento (Clissa, *et al.*, 2001; Teixeira *et al.*, 2005).

Atividades sobre a hemostasia

Os venenos das serpentes do gênero *Bothrops* são capazes de promover a coagulação através da ativação da protrombina (Fator II) e do Fator X. Essas frações são conhecidas como pró-coagulantes, ocasionando consumo de fibrinogênio e formação de fibrina intravascular, induzindo freqüentemente, incoagulabilidade sanguínea (Kamiguti, Sano-Martins, 1995). O veneno botrópico também apresenta uma fração com atividade "trombina-like" sobre o fibrinogênio (NAHAS *et al.*, 1979).

As metaloproteinases zinco dependentes além de exercerem papel na resposta inflamatória inibem a agregação plaquetária (Schattner *et al.*, 2005; Teixeira *et al.* 2005).

Atividade hemorrágica

É atribuída às hemorraginas (metaloproteinases zinco dependentes) que podem romper a integridade da lâmina própria do endotélio vascular e têm atividade desintegrina. Degradam vários componentes da matriz extracelular, como o colágeno tipo 4, fibronectina e laminina. Além da inibição da agregação plaquetária, têm como possíveis mecanismos de ação a digestão enzimática da lâmina basal da microvasculatura e a ruptura completa das células endoteliais. As clivagens específicas em pontos-chave desencadeariam mecanismos endógenos amplificadores, sendo que, atualmente, há clara evidência de ataque proteolítico à lâmina basal

vascular (Kamiguti, Sano-Martins, 1995; Gutiérrez, Rucavado, 2000, Schattner *et al.*, 2005).

2.3.2. Quadro clínico do acidente botrópico no Brasil

Manifestação clinica nos acidentes ofídicos dependem da inoculação ou não de veneno na picada (Warrell, 1995; Mcnamee, 2001; Bawaskar & Bawaskar, 2002). Warrell (1995) descreveu casos onde a serpente não inocula o veneno, que são denominadas como picadas secas (dry bites) (Silveira, Nishioka, 1995).

Ocorrendo envenenamento, o quadro clínico do acidente botrópico apresenta manifestações locais e ou sistêmicas ou ainda laboratoriais variáveis. Essas dependem de múltiplos fatores da serpente, da vítima, do atendimento (Warrell, 1995; Kamiguti, Sano-Martins, 1995; França *et al.*, 2003). Há possibilidade de ocorrer seqüelas locais anatômicas ou funcionais (Gutiérrez, Rucavado, 2000).

Os acidentes geralmente têm bom prognóstico, com baixa letalidade nos casos tratados. Atualmente a letalidade é de 0,37% nos casos tratados (SINAN, 2005).

2.3.2.1. Quadro local

As serpentes injetam em média cerca de 3 a 5 ml de veneno, o qual contém substâncias ativas e grande quantidade de bactérias Gram-negativas, anaeróbias e Gram-positivas (Avila-Aguero *et al.*, 2001b). Esse veneno produz dano tecidual importante, resultando em edema, dor e sangramento no local da picada, que podem evoluir com complicações como celulite, abscessos, necrose tecidual e síndrome

compartimental requerendo, freqüentemente debridamentos, drenagem ou outros procedimentos cirúrgicos para o seu tratamento (Sabório *et al.*, 1998; Bucaretchi *et al.*, 2001; Avila-Aguero *et al.*, 2001b), contudo, amputações são complicações felizmente raras (Jorge *at al.*, 1999).

Envenenamentos por serpentes têm uma resposta semelhante ao trauma agudo, caracterizado por proeminente reação inflamatória de fase aguda com grande número de mediadores inflamatórios responsáveis pela patogênese do dano tecidual local (Gutiérrez, Rucavado, 2000; Avila-Aguero *et al.*, 2001a).

2.3.2.2. Quadro sistêmico

Como os venenos botrópicos possuem diversos componentes (coagulantes e hemorrágicos) que alteram a hemostasia, observa-se nos indivíduos picados por essas serpentes a presença de sangramentos no local da picada ou à distância. Gengivorragia, sangramento em ferimentos pré-existentes, epistaxe, hematúria, sangramentos digestivos, hematomas à distância, sangramento genital, petéquias, sangramento no sistema nervoso central e outros sangramentos espontâneos podem ser observados (Barral-Netto *et al.*, 1991; Bauab *et al.*, 1994; Kamiguti, Sano-Martins, 1995; Sabório *et al.*, 1998 Mosquera, *et al.*, 2003).

2.3.2.3. Alterações laboratoriais

Inespecíficas

O Tempo de Coagulação (TC) pode ser realizado de forma simples e com baixo custo, apresenta-se importante para elucidação diagnóstica e para o acompanhamento dos casos. Sano-Martins *et al.*, (1994) demonstraram que o TC permanecendo incoagulável após 20 minutos é indicativo de baixa concentração sérica de fibrinogênio, validando esse método laboratorial para o acompanhamento diagnóstico e terapêutico.

Pela padronização do MS são utilizados os seguintes valores de referência: TC normal: até 10 min; TC prolongado: de 10 a 30 min; TC incoagulável: > 30 min.

Hemograma: pode revelar leucocitose com neutrofilia e desvio à esquerda, hemossedimentação elevada nas primeiras horas do acidente e plaquetopenia de intensidade variável. Trombocitopenia pode ocorrer nas primeiras horas e, eventualmente, persistir por dias (Sano-Martins *et al.*, 1994;). Exame Sumário de Urina: pode haver proteinúria, hematúria e leucocitúria; eletrólitos, uréia e creatinina, visando à possibilidade de detecção da insuficiência renal aguda (IRA) também podem ser solicitados (França, Maláque, 2003).

Específicas

A única alteração laboratorial específica para o acidente botrópico é a dosagem sérica de veneno no plasma. A técnica mais utilizada é a técnica de ELISA (Theakston, 1997).

A dosagem de venenemia sérica não faz parte da rotina de diagnóstico e do acompanhamento da terapêutica nos acidentes por serpentes no Brasil. O diagnóstico é dado pelo quadro clínico e o controle terapêutico através do acompanhamento do TC ou coagulograma.

Theakston (1997) aborda o uso do ELISA para o diagnóstico e tratamento dos acidentes ofídicos. O autor defende que o uso de técnicas como ELISA rápido (não disponível no Brasil) para o diagnóstico dos acidentes ofídicos otimiza o tratamento e minimiza reações adversas ao AV, eventualmente desnecessário, ou em doses maiores do que as oferecidas aos pacientes. O autor sugere que a venenemia seja mensurada acima e abaixo do torniquete, antes e depois da sua retirada.

Barral-Netto *et al.* (1991) descreveram uma série de casos acompanhados na Santa Casa de Itabuna-BA que não foram submetidos à terapia com AV e tiveram a venenemia mensurada. O estudo demonstrou uma correlação entre o pico de veneno sérico e as manifestações clínicas com a sua respectiva classificação de gravidade, sugerindo que os parâmetros clínicos são adequados para guiar a terapêutica específica.

França *et al.* (2003) realizaram estudo no HVB/IB analisando associações da venenemia e da gravidade de acidentes botrópicos encontrando correlação entre venenemia e gravidade nos casos estudados. Os autores não encontraram associação

entre a venenemia e a idade, sexo, local da picada, uso do torniquete ou associação com variáveis da serpente como sexo, idade, conteúdo estomacal e comprimento.

2.3.2.4. Complicações

As complicações podem ser locais e sistêmicas.

As principais complicações locais encontradas são: infecção (celulite ou abscesso), necrose, síndrome compartimental, perda de função do membro e amputação (Nishioka, Silveira, 1992; Barral-Netto *et al.*, 1991; França *et al.*, 2003; Bucaretchi *et al.*, 2001).

Embora se saiba do potencial risco de contaminação das picadas por serpentes, a incidência e o reconhecimento das infecções bacterianas secundárias é dificultado pela presença do processo inflamatório local que cursa com edema, hiperemia, dor, calor local e adenomegalia (Andrade *et al.*, 1989).

Andrade *et al.* (1989) estudaram 99 abscessos causados por picadas de serpentes do gênero *Bothrops* encontrando com maior freqüência bacilos Gram-negativos, destacando-se *M. morganii* (44,4%), *E. coli* (20,2%), *Providencia sp* (13,1%), observou uma pequena freqüência de *S. aureus*.

Jorge *et al.* (1990) cultivaram e analisaram materiais colhidos das presas, bainha das presas e do veneno de 15 serpentes da espécie *B. jararaca*. Foram isolados *Estreptococos* do grupo D em 12 serpentes, *Enterobacter sp*. em 6, *Providencia rettgeri* em 6, *Providencia sp*. em 4, *E.coli* em 4 *M. morganii* em 3 e *Clostridium sp*. em 5 serpentes do estudo.

Estudos compararam com os resultados de culturas de secreções coletadas dos abscessos de vítimas de acidentes por essas serpentes, concluindo que a maioria das infecções secundárias envolve a flora bacteriana encontrada na cavidade oral da serpente (Andrade *et al.*, 1989; Jorge *et al.*, 1990).

Estudando crianças, Bucaretchi *et al.* (2001), encontraram freqüência de infecções locais significantemente maior nos casos graves em relação os moderados ($p < 0,001$).

A amputação é um desfecho raro. Jorge *et al.* (1999), analisaram 3.139 pacientes vítimas de acidentes botrópicos atendidos no HVB/IB entre 1981 e 1990, encontrando 21 (0,6%) amputações demonstrando associações da amputação com: picada em dedos, comprimento da serpente, mês do ano, horário da picada, presença de sangramento sistêmico e IRA.

As complicações sistêmicas podem ou não estar relacionadas com a evolução das complicações locais. A necrose pode evoluir para complicações que levam o paciente a risco de morte como sepse e tétano (Cardoso *et al.*, 1993).

Hipotensão e choque podem ocorrer nos casos graves. sendo secundários a presença de substâncias vaso-ativas do veneno que têm atividade inflamatória sistêmica como a bradicinina, por exemplo, ou por hipovolemia causada pelo seqüestro de plasma nos membros picados, aumento da permeabilidade vascular e hemorragias volumosas, ou ainda por quadros sépticos (Cardoso *et al.*, 1993; França *et al.*, 2003; Avila-Aguero *et al.*, 2001b).

A causa mais comum de óbito é a IRA, que pode ser multifatorial. Provavelmente a depleção de volume, causada por choque, hemorragias, seqüestros de fluidos no membro picado, alteração da coagulação com depósitos intra

glomerulares de fibrina e, ainda, uma possível atividade nefrotóxica do veneno podem estar envolvidos (França, Maláque, 2003). Necrose tubular aguda é o achado anatomo-patológico mais encontrado nos pacientes picados que apresentam IRA (Amaral *et al.*, 1985).

Mosquera *et al.* (2003) afirmam que a real prevalência de complicações cérebro-vasculares em pacientes vítimas de acidentes botrópicos não está bem estabelecida. Avaliando 309 pacientes atendidos em Hospital Geral no Equador este grupo encontrou prevalência de complicações cérbro-vasculares de 2,6% (87,5% hemorrágicas e 12,5% isquêmicas). Tomografia Computadorizada de crânio foi realizada em todos os pacientes que apresentaram alteração do nível de consciência ou alteração neurológica focal. Sangramento em sistema nervoso central secundário ao acidente botrópico tem prognóstico ruim, com alta letalidade e seqüelas irreversíveis em detrimento do tratamento adequado.

Hofer *et al.* (1993) relataram caso de osteomielite crônica, disseminada por *Mycobacterium Ulcerans* em criança que havia desenvolvido necrose e foi submetido à amputação do pé direito após acidente ofídico.

2.3.3. Tratamento

Específico

O tratamento utilizado atualmente no caso dos acidentes por *B.jararaca* é a soroterapia com AV botrópico poliespecífico O soro anti botrópico (SAB) é um imunobiológico heterólogo obtido através da inoculação em eqüinos de pool de

venenos de 5 espécies de serpentes do gênero *Bothrops* em quantidades relativas de 50% *B. jararaca* e 12,5% das demais: *B. alternatus,, B. jararacussu, B. moojeni, B. neuwiedi.* O plasma destes cavalos após estímulo antigênico com o veneno é submetido a um processo de purificação e a fração (Fab')2, da imunoglobulina G (IgG), pepsinizada é obtida para uso terapêutico (Raw *et al.*, 1991; Chippaux, Goyffon, 1998; Cardoso *et al.*, 2003).

O MS fornece o soro AV para os acidentes por animais peçonhentos para todo o território nacional (Brasil, 2001). O soro consumido no Brasil é produzido em três instituições públicas: Instituto Vital Brazil no Rio de Janeiro, Instituto Butantan em São Paulo e Fundação Ezequiel Dias em Belo Horizonte (Cardoso *et al.*, 1993).

O soro AV deverá ser oferecido de uma só vez, por via venosa. A dose é determinada com base nas manifestações clínicas, conforme normas estabelecidas pelo MS, e é equivalente para todos os acidentados com a mesma classificação de gravidade na admissão (Tabela 1). Na terapêutica utilizada, atualmente, não são levados em consideração idade e o peso das vítimas (Brasil 2001; FAN *et al.*, 2003).

Não são mais recomendados atualmente os teste de sensibilidade devido ao seu baixo valor preditivo positivo (31,8%) e baixa sensibilidade para a ocorrência de reações imediatas (54,6%) (Cupo *et al.*, 1991; Fan *et al.*, 2003).

Tabela 1 - Acidente botrópico. Classificação quanto à gravidade e soroterapia recomendada

MANIFESTAÇÕES E TRATAMENTO	CLASSIFICAÇÃO		
	Leve	**Moderada**	**Grave**
Locais dor edema equimose	ausentes ou discretas	evidentes	intensas**
Sistêmicas hemorragia grave choque anúria	ausentes	ausentes	presentes
Tempo de coagulação (TC)*	normal ou alterado	normal ou alterado	normal ou alterado
Soroterapia (nº de ampolas) SAB/SABC/SABL***	2-4	4-8	12
Via de administração		intravenosa	

Fonte: Manual de Diagnóstico e Tratamento dos Acidentes por Animais Peçonhentos, 2001. MS, Brasil
* TC normal: até 10 min; TC prolongado: de 10 a 30 min; TC incoagulável: > 30 min
** Manifestações locais intensas podem ser o único critério para classificação de gravidade
*** SAB = soro antibotrópico / SABC = soro antibotrópico-crotálico / SABL: soro antibotrópico-laquético

O uso de pré-medicação à soroterapia tem sido mantido na maioria dos serviços que atendem pacientes vitimas de acidentes por animais peçonhentos mesmo sem evidências para suportar essa conduta.

Fan *et al.* (1999) em ensaio clínico duplo cego randomizado, testaram o uso da prometazina, (bloqueador H1), 15 a 20 minutos antes da soroterapia não encontrado diferença entre os pacientes tratados e o grupo placebo. Os autores fizeram

considerações a respeito do não bloqueio dos receptores H2 que têm importante papel na anafilaxia.

Cupo *et al.* (1991) recomendam o uso de anti-histamínicos (H1 e H2) e corticóides por via parenteral antes de administrar a soroterapia a fim de prevenir ou minimizar reações de hipersensibilidade imediatas.

Caso seja feita a opção pela pré-medicação esta deve ser administrada 15 a 20 minutos antes da soroterapia (Fan *et al.*, 1999; Brasil, 2001).

A permanência da incoagulabilidade sanguínea após 24 horas da administração da soroterapia pode requerer nova dose de soro (Brasil, 2001).

Apesar do AV ser a terapia reconhecidamente eficaz nos envenenamentos por serpentes, este não é capaz de reverter totalmente a ação das toxinas responsáveis pelo dano tecidual local, uma vez que mediadores inflamatórios moleculares e celulares são liberados por elas muito precocemente (Moura-da-Silva, *et al.*, 1996).

Suporte

O tratamento de suporte consiste em medidas gerais como: repouso, elevação do membro picado, analgesia, hidratação, controle de diurese, retirada de tecidos desvitalizados, drenagem de abscessos (Cardoso *et al.*, 1993).

A antibioticoterapia deverá ser indicada quando houver evidência de infecção e o esquema proposto deverá cobrir os patógenos encontrados com maior freqüência na flora oral da serpente (*Morganella morganii, Escherichia coli, Providencia sp e Estreptococos* do grupo D) (Andrade *et al.*, 1989; Jorge *et al.*, 1990).

Profilaxia antitetânica deve ser recomendada para os picados (Brasil, 2001).

2.3.4. Fatores prognósticos

2.3.4.1. Da serpente

As variáveis da serpente podem exercer influência na gravidade e prognóstico dos acidentes ofídicos. O comprimento das serpentes reflete características importantes como tipo de dieta e quantidade de veneno potencialmente inoculado (França, Maláque, 2003). Serpentes mais jovens têm maior percentual de frações pró-coagulantes e menor percentual de frações inflamatórias (Kamiguti, Sano-Martins, 1995). As diversas espécies de *Bothrops* apresentam variedade de comprimento, de dieta, de agressividade e, também, na composição dos seus venenos, com conseqüente variação no quadro clínico e na gravidade dos acidentes (Tabela 2) (França, Maláque, 2003; Pe, Cho, 1986).

Avila-Aguero *et al.* (2001b) fazem considerações a respeito da maior gravidade encontrada nos casos de acidentes causados por *B. asper*, serpente mais prevalente na Costa Rica em relação aos casos de acidentes pela *B. jararaca,* a serpente mais prevalente na região da Grande São Paulo. A *B. asper* é uma serpente de porte maior que a *B. jararaca* e geralmente injeta maiores quantidades de veneno em relação a esta última.

Tabela 2 - Quadro clínico e laboratorial de acidentes botrópicos causados por diferentes espécies

QUADRO CLÍNICO	B. ATROX (N= 55)	B. JARARACA (N= 121)	B. JARARACUSSU (N= 29)	B. ALTERNATUS (N= 32)	B. ERITHROMELAS (N= 194)	B. MOOJENI (N= 34)
Gengivorragia	14,9%	24,0%	6,9%	NR	53,6%	ND
TC alterado	40,5%	56,2 %	48,3%	96,9%	70,8%	72,7%
Bolha	6,75%	19,8%	24,1%	21,9%	8,2%	NR
Necrose	2,7%	5,7%	20,6%	10,0%	1,0%	11,7%
Abscesso	9,4%	9,9%	17,2%	ND	1,0%	14,7%
Insuf. Renal	0,0%	ND*	13,8%	ND	0,5%	1,6%
Óbito	0,0%	ND*	10,3%	0,0%	0,0%	0,5%

Fonte: Animais Peçonhentos no Brasil. Biologia, Clínica e Terapêutica dos Acidentes, Savier 2003
NR: Não relatado; ND: Dados não disponíveis; * Excluídos casos graves

2.3.4.2. Do paciente

Local da picada

O local da picada pode influir desfavoravelmente no prognóstico do acidente. Picadas em dedos cursam com mais amputações do que em outros segmentos do corpo (França, *et al.*, 2003; Jorge *et al.*, 1999). Picadas no segmento cefálico e tronco estão associadas a acidentes mais graves com complicações mais imediatas como edema de vias aéreas colocando a vida da vítima em risco caso não seja prontamente

atendida, garantindo uma via aérea permanente (Avila-Aguero *et al.*, 2001b; Brasil 2001).

Nishioka & Silveira (1992) realizaram estudo clínico epidemiológico com 292 casos da região de Uberlândia-MG e não encontraram diferença estatisticamente significante no risco de desenvolvimento de necrose ou abscesso levando em consideração o local da picada.

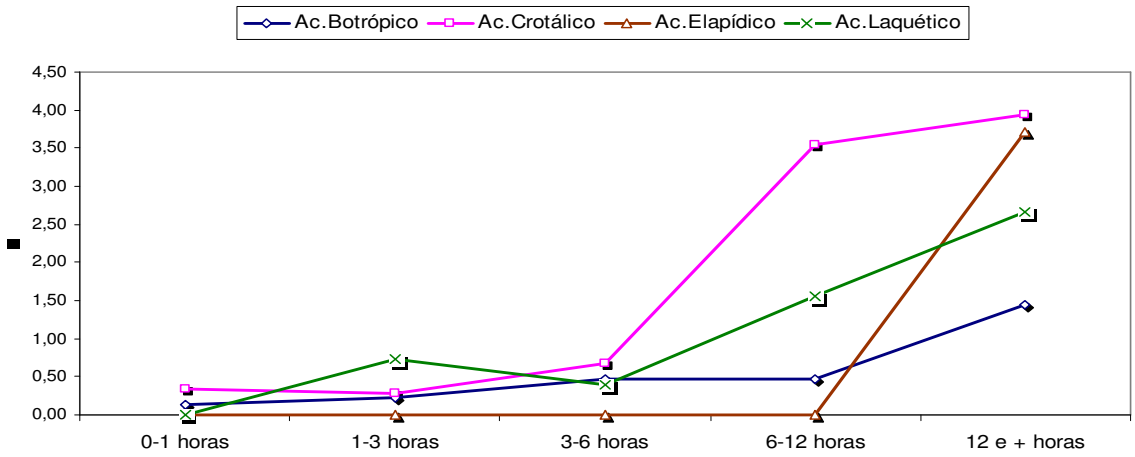
Tempo decorrido entre a picada e o atendimento

O tempo decorrido entre a picada e a soroterapia AV parece ter relação com o prognóstico. Dados não publicados de pacientes atendidos no HVB/IB que evoluíram para óbito revelam que pacientes tratados nas primeiras 3 horas têm menor letalidade em comparação aos atendidos após 6 horas; 75,8% dos óbitos ocorrem em pacientes que deram entrada no hospital 6 horas após a picada.

Estudando crianças na região de Campinas - SP, Bucaretchi *et al.* (2001) encontraram maior risco quanto à evolução para casos graves ($p= 0,04$) em pacientes atendidos mais de 6 horas após o acidente.

A Figura 8 mostra significância estatística ($p< 0,001$) entre letalidade e tempo decorrido ente acidente e o atendimento por tipo de acidente ofídico no Brasil com 6 ou mais horas para laquético e crotálico e 12 ou mais horas para elapídico e botrópico.

Figura 8 - Letalidade e tempo ente acidente - atendimento por tipo de acidente ofídico no Brasil 2001-2004



Fonte: SINAN - Animais Peçonhentos/SVS/MS, 2005

Bauab *et al.* (1994) realizaram estudo avaliando os aspectos clínico-epidemiológicos de 32 casos de acidentes por *B. alternatus* não encontrando diferença na evolução para bolhas ou necrose relacionada ao intervalo de tempo decorrido entre a picada e a administração do AV, porém 75% dos pacientes receberam o AV em até 3 horas e 93,8% foram atendidos em até 6 horas após a picada.

Nishioka, Silveira (1992) também não encontraram diferença estatisticamente significante no risco de desenvolvimento de necrose ou abscesso levando em consideração o tempo decorrido entre a picada e a admissão hospitalar.

Procedimentos locais antes do atendimento médico

O uso de torniquete era recomendado no passado, no tratamento inicial dos acidentes por serpentes. Hoje, está bem estabelecido que a adoção dessa prática em acidentes por serpentes que apresentam veneno com atividade inflamatória local está contra-indicada. Há maior probabilidade de complicações locais como necrose, infecções secundárias, síndrome compartimental e amputações. O garroteamento do membro picado pode reter por mais tempo o veneno no local da picada, ocasionando aumento da isquemia tecidual, do edema, do sangramento local e aumento do risco de evolução para a necrose.(França *et al.*, 2003).

França *et al.* (2003) avaliaram acidentes botrópicos no HVB/IB e concluíram que os pacientes, desse estudo, apresentaram uma razão de chance 4,3 vezes maior de serem classificados como moderados, quando comparados com pacientes que não utilizaram o torniquete (p= 0,015).

Nishioka, Silveira (1992) não encontraram diferença estatisticamente significante no risco de desenvolvimento de necrose, abscesso ou insuficiência renal levando em consideração o uso de torniquete.

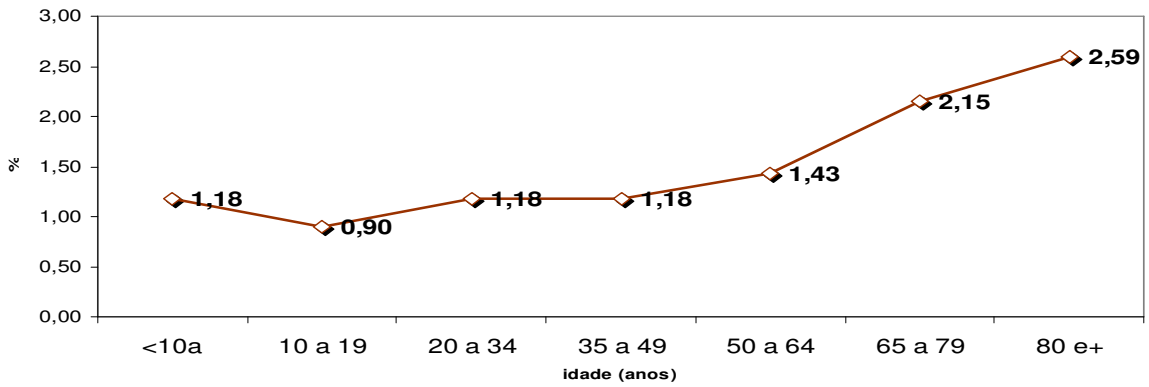
Moreno *et al.* (2005) avaliaram as condutas adotadas antes da chegada ao hospital, dividindo entre adequadas (lavagem do local, repouso, hidratação, encaminhamento imediato ao serviço de saúde e trazer animal para identificação) e inadequadas (torniquete, sucção, corte no local picado, uso de contaminantes e ingesta de bebidas alcoólicas, chás e outras) de 144 casos atendidos no Hospital Geral de Clínicas de Rio Branco - AC e encontrou associação significante (p< 0,04) entre gravidade e conduta inadequada.

Idade e peso

Bauab *et al.* (1994), não encontraram diferença na evolução para necrose relacionada à diferença de idade nos pacientes do estudo.

Dados do MS (SINAN, 2005) (Figura 9) mostram que não há relação estatisticamente significante entre faixa etária > 64 anos e evolução com IRA nos acidentes ofídicos no Brasil (OR = 1,04 (CI 95% 0,96 – 1,12), p= 0,383).

Figura 9 - IRA e faixa etária nos acidentes ofídicos no Brasil de 2001 a 2004



Fonte: SINAN – Animais Peçonhentos/SVS/MS, 2005

Jorge *et al.* (1999) avaliaram preditores para amputação em pacientes picados por serpentes do gênero *Bothrops* não encontrando associação entre idade e amputação.

França *et al.* (2003) também não encontraram associação entre venenemia e idade (p= 0,11) e entre a gravidade e a idade dos pacientes (p= 0,58).

2.4. Acidentes ofídicos em crianças

Oliveira *et al.* (1999) concluem, sem citar fontes, em artigo de revisão, que a concentração livre de veneno nos órgãos de crianças vítimas de acidentes ofídicos é mais elevada do que em adultos. No mesmo sentido Avila-Aguero *et al.* (2001)b consideram que acidentes ofídicos em crianças costumam ser mais graves do que em adultos devido ao menor volume corporal em relação à quantidade de veneno inoculada. Afirma ainda White (2001), em artigo de revisão, que acidentes em crianças, principalmente nas mais jovens apresentam maior risco de gravidade e letalidade, porém não traz referências ou dados.

Sabório *et al.* (1998) realizaram estudo por período de dez anos, num hospital pediátrico da Costa Rica, incluindo um total de 80 crianças de até 13 anos, vítimas de acidentes ofídicos, com a finalidade de avaliar a epidemiologia desses acidentes e quais são os fatores de risco para o desenvolvimento de abscesso e necrose. A serpente predominante naquela região é a *Bothrops asper*, que tem as mesmas características das serpentes do gênero *Bothrops* encontradas em nosso meio, porém de maior comprimento e porte. As manifestações clínicas encontradas no grupo estudado foram: abscesso (11,2%), necrose (10%), coagulopatia de consumo (2,5%), IRA (2,5%), síndrome compartimental (2,5%), choque anafilático (1,5%) e sem complicações (70%).

Nesse mesmo trabalho, em análise univariada, Sabório *et al.* (1998) encontraram como fatores de risco para o desenvolvimento de necrose e abscesso, o estado nutricional da vítima e a quantidade de veneno inoculada, correlacionando a quantidade de veneno inoculada ao comprimento da serpente. O estudo finaliza

propondo a realização de novos trabalhos com finalidade de esclarecer se esses fatores de risco se aplicam a qualquer grupo etário. O autor não deixa claro como avaliou o estado nutricional dos pacientes ou a quantidade de veneno supostamente inoculada nesses acidentes.

Bucaretchi *et al.* (2001) realizaram estudo prospectivo de 14 anos em pacientes atendidos no Hospital da Faculdade de Medicina da UNICAMP onde 73 crianças menores de 15 anos foram admitidas após terem sido picadas por serpentes do gênero *Bothrops*. Vinte e seis por cento das crianças foram classificadas como acidente leve, 50,7% moderado e 20,6% grave. Os principais sintomas apresentados foram edema (94,5%), dor (94,5%), equimoses (73,9%) e bolhas (11,0%). Sangramento local e/ou sistêmico foi constatado em 28,8%. As principais complicações observadas foram infecção local (15,1%), síndrome compartimental (4,1%), necrose (1,4%) e IRA (1,4%) Não foram constatadas diferenças estatísticas significantes comparando-se a freqüência de distúrbios da coagulação de acordo com a gravidade ($p= 0,75$), a freqüência de infecção local foi significantemente maior nos casos graves ($p< 0,001$).

Mitrakul (1982), analisou 72 pacientes com até 14 anos de idade que foram atendidos no departamento de pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de Chulalongkorn em Bangkok. Os acidentes foram causados por serpentes comuns naquele país que têm veneno com características semelhantes ao botrópico (*Green pit viper, Malayan pit viper e Vipera russel*). As manifestações clínicas encontradas no grupo estudado foram: edema local (100%), equimose local (84,8%), bolha (20,9%), hematêmese (18,1%), hematúria (15,1%), sangramento gengival (13,9%), equimose a distância (12,5%), epistaxe (7,0%), sangramento no sítio de punção (5,6%), sangue nas fezes (4,2%) entre outras manifestações. O autor observou alterações

hemorrágicas clinicamente importantes nesta série de casos. A tendência desses sangramentos desenvolveu-se gradualmente, tendo sido detectado anormalidades nos testes de coagulação em todos os pacientes do estudo.

HIPÓTESE

3. HIPÓTESE

Tomando como base os estudos desenvolvidos e acima citados, tem-se por hipótese:

Acidentes por serpentes do gênero *Bothrops* em crianças são mais graves, necessitando de maior dose de antiveneno por ocasião do tratamento e que esses acidentes evoluem com mais complicações do que em adultos.

OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

4.1. Geral

O presente estudo visa descrever as características dos acidentes ofídicos por serpentes do gênero *Bothrops*, atendidos no Hospital Vital Brazil do Instituto Butantan/SP (HVB/IB), no período de dezembro de 1999 a junho de 2003, avaliando-se se a idade (menor de 13 anos) foi um fator de risco para a gravidade e complicações nesses acidentes.

4.2. Específico

1. Avaliar se os acidentes ofídicos causados por serpentes do gênero *Bothrops*, atendidos no HVB/IB, apresentaram maior gravidade em crianças, quando comparados aos ocorridos em adultos, no momento da admissão hospitalar.

2. Analisar se houve necessidade de maior quantidade de antiveneno no tratamento dos acidentes ofídicos por serpentes do gênero *Bothrops*, em crianças menores de 13 anos, atendidos no HVB/IB, quando comparados aos ocorridos em adultos.

3. Avaliar se a idade foi um preditor para complicações em acidentes ofídicos por serpentes do gênero *Bothrops*, atendidos no HVB/IB.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

5. CASUÍSTICA E MÉTODOS

5.1. Área e população do estudo

O estudo foi realizado no HVB/IB, serviço de referência para o atendimento a acidentes por animais peçonhentos na Grande São Paulo.

Apesar de predominantemente urbana, a Grande São Paulo é cercada por extensa área 'verde' de Mata Atlântica, onde há presença de serpentes que eventualmente entram em contato com seres humanos resultando em acidentes.

Atualmente, o HVB/IB atende pouco mais de 100 acidentes botrópicos por ano, provenientes da Grande São Paulo. Sabe-se que, em alguns casos de acidentes ofídicos (principalmente os assintomáticos e leves), não ocorre procura de assistência médica hospitalar. Outros casos têm o atendimento é efetuado em serviços de saúde regionais, não fazendo parte dessa casuística.

Entre 2001 e 2004 todo o Estado de São Paulo notificou uma média de 1.090 acidentes botrópicos/ano.

5.2. Delineamento

O desenho escolhido para o estudo foi uma Coorte Retrospectiva ou Coorte Histórica.

5.3. Definição dos casos

Foram incluídos pacientes que deram entrada no serviço de pronto atendimento do HVB/IB com suspeita clinica ou laboratorial de envenenamento por serpentes do gênero *Bothrops*. ou trouxeram a serpente referindo picada pelo animal.

Essa coorte histórica utilizou dados de prontuários de pacientes atendidos no HVB/IB de dezembro de 1999 a junho 2003.

Dados relevantes registrados nos prontuários foram considerados. Variáveis das serpentes: sexo, idade. Variáveis dos pacientes: sexo, idade, classificação inicial de gravidade, local da picada, tempo entre a picada e o início da soroterapia, quantidade de AV recebida, tratamento realizado antes da admissão no HVB/IB (torniquete, incisão no local, uso de medicamentos), TC na admissão, 12 e 24 horas após o término da soroterapia, presença de edema, sangramento, bolhas, equimoses e complicações locais, sistêmicas, procedimentos realizados e reações adversas ao tratamento (precoces ou tardias) na evolução durante a permanência no HVB/IB.

5.4. Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo pacientes que receberam AV antes de admissão no HVB/IB.

5.5. Fonte de Dados

O estudo foi realizado utilizando o dados existentes no Arquivo Médico do HVB/IB, serviço especializado no atendimento a acidentes por animais peçonhentos - e dispõe de prontuário padrão. As informações coletadas são colhidas sistematicamente, de maneira padronizada, em todos os atendimentos realizados no serviço, tornando essa fonte de dados confiável e com poucas perdas.

5.6. Instrumento de coleta, criação e manejo do banco de dados

Todos os pacientes picados por serpentes atendidos no HVB/IB têm um prontuário padrão, onde são registradas informações como data, hora e local do acidente, tempo decorrido para o atendimento, TC na admissão e controles, estadiamento do acidente, e a sua evolução no decorrer do período em que esteve internado, entre outras. Esses pacientes habitualmente retornam ao ambulatório do HVB/IB após um mês, ou antes, se necessário.

Os prontuários dos pacientes incluídos foram revisados em busca de todas as informações relevantes as quais foram transcritas para um questionário padrão (Anexo 1) e compiladas em um banco de dados do Excel® posteriormente analisado no SPSS 10.0®.

5.7. Variáveis do estudo

As variáveis foram escolhidas de acordo com o que a literatura considera importante nos acidentes causados por serpentes do gênero *Bothrops* ou de veneno similar a essas. Envolveu variáveis epidemiológicas, clínicas, terapêuticas e laboratoriais. (Avila-Aguero *et al.*, 2001b, França, Malaque, 2003; Pe, Cho, 1986; Pinho *et al.*, 2004).

5.7.1. Variáveis independentes do estudo que foram analisadas

a) Da serpente: sexo e idade (as informações foram obtidas em colaboração como serviço de Herpetologia do Instituto Butantan).

b) Do paciente: sexo, idade, local da picada, tempo decorrido entre o acidente e a admissão no HVB/IB.

c) Procedimentos pré-admissão hospitalar: torniquete, incisão, sucção, medicações

d) TC na admissão, 12 e 24 horas após soroterapia

5.7.2. Variáveis dependentes:

a) Classificação de gravidade, número de ampolas de soro AV.

b) Complicações locais: infecção, abscesso, bolha, síndrome compartimental, necrose, amputação.

c) Complicações sistêmicas: sangramentos e IRA.

d) Reações precoces e tardias à terapia.

5.8. Cálculo da amostra:

O tamanho da amostra foi calculado utilizando o programa Statcal®, disponível no Epi info 6.04® (CDC Atlanta) para estudos de caso de coorte.

Considerando que cerca de 20% (proporção de 1:5) dos acidentes botrópicos ocorrem em crianças com menos de 13 anos e as complicações locais ou sistêmicas (desfecho) são estimadas em cerca de 30% dos indivíduos dessa faixa etária (grupo I), tendo como base a análise dos estudos realizados avaliando acidentes ofídicos em crianças, (Avila Aguero, *et al.* 2001b; Sabório *et al.*, 1997; Bicaretchi, *et al.*, 2001) e em 10% nos indivíduos acima de 13 anos (grupo II). Aceitando uma probabilidade de erro do tipo 1 (α) de 5% e do erro tipo 2 (β) de 20%, obtive-se uma amostra composta por 38 indivíduos do grupo I (crianças) e 190 indivíduos do grupo II (maiores de 13 anos), totalizando uma amostra de 228 pacientes.

Proporção de crianças: adultos = 1:5

P1 = Proporção de complicações no grupo I: 30%

P2 = Proporção de complicações no grupo II: 10%

Probabilidade de erro do tipo 1 (α) = 5%

Probabilidade de erro do tipo 2 (β) = 20%

Levando em consideração a possibilidade de perdas de informações nos prontuários ou segmento insatisfatório de alguns dos casos, optou-se por aumentar a amostra em aproximadamente 30%, perfazendo um total de 300 casos (50:250), estimando ser necessário o levantamento de prontuários de cerca de 3 anos

pregressos ao início do estudo, sendo, portanto, estudado o período de dezembro de 1999 a junho de 2003.

5.9. Limitações do estudo

Por ser um estudo retrospectivo, não é possível garantir a qualidade e precisões das informações coletadas dos prontuários, que foram preenchidos em períodos diferentes e por diferentes profissionais de saúde.

A amostra calculada foi baseada em informações de trabalhos que analisam acidentes em crianças isoladamente e não comparadas a adultos. Para minimizar perdas aumentou-se a amostra em 30%.

5.10. Análise

A análise dos dados foi feita através do Software SPSS 10.0® (SPSS, Chicago, IL). Análise univariada foi realizada utilizando Odds Ratio bruto e depois ajustado para todos os pretitores potenciais, após a regressão logística múltipla. As variáveis contínuas foram reportadas como média, ± desvio padrão, assim como mediana.

Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

DIMENSÕES ÉTICAS

6. DIMENSÕES ÉTICAS

Neste estudo foram utilizados dados secundários, através da revisão de prontuários médicos dos pacientes participantes, dispensando, portanto, o preenchimento do termo de consentimento livre e esclarecido dos indivíduos a serem estudados.

O sigilo em relação à identificação nominal dos mesmos está, portanto, assegurado. As informações geradas através deste trabalho serão também aplicadas no serviço, visando à melhoria da qualidade da atenção prestada.

O projeto foi analisado e aprovado pela Comissão de Ética do HVB/IB e aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em 23 de Outubro de 2003 (Anexo 2).

RESULTADOS

7. RESULTADOS

7.1. Distribuição das variáveis epidemiológicas, clínicas e laboratoriais

Após análise retrospectiva de 300 prontuários com diagnóstico clínico ou laboratorial de acidente botrópico, efetuada por este estudo, tem-se: distribuição por gênero: 245 (81,7%) indivíduos do sexo masculino e 55 (18,3%) feminino; tempo decorrido entre o acidente e a admissão no HVB/IB: de até 3 horas em 53,3% dos pacientes e até 6 horas, 89,0% dos acidentados; pacientes que vieram do seu domicílio como demanda espontânea: 24 (8,0%) e 273 (91,3%) encaminhados de outro serviço de saúde. A distribuição de pacientes segundo o local da picada, está referenciada em seguida na Tabela 3.

Tabela 3 - Distribuição de pacientes segundo local da picada

LOCAL DA PICADA	N	%
Perna	37	12,3
Tornozelo	23	7,7
Pé	96	32,0
Mão	26	8,7
Dedo do pé	36	12,0
Dedo da mão	71	23,7
Outro	11	3,7

O número de pacientes que trouxeram a serpente foi de 144 (48,3%) sendo, 135 (95,7%) pela espécie *B. jararaca*, 2 (1,4%) por *B. moojeni* (funcionários do IB que manipulavam os animais) e 1 (0,7%) por *B. jararacussu*. Há ainda prontuários sem identificação da espécie em número de 6 (4,1%). Em relação ao gênero das serpentes: 85 (60,3%) são fêmeas, sendo a maioria, setenta e quatro (52,5%), filhotes, e 54 (38,3%) adultas. Verifica-se, ainda, 16 (9,2%) sem identificação ou registros de dados pertinentes.

Sessenta e quatro pacientes (21,3%) fizeram uso de torniquete.

O TC na admissão foi considerado normal em 110 (37,4%), prolongado em 51 (17,3%) e incoagulável em 133 (45,2%) dos pacientes. Após 12 horas de admissão 198 (66,0%) dos pacientes apresentaram TC normal, 71 (23,7%) prolongado e 7 (2,3%) incoagulável. O teste realizado 24 horas após a soroterapia mostrou 222 (74,0%) com TC normal, 35 (11,7%) com TC prolongado. O TC de 24 h não foi anotado em 43 casos dos quais 38 estavam normais em T0 ou T12.

Dados das manifestações clínicas observadas na admissão dos pacientes estão descritos na Tabela 4.

Tabela 4 - Manifestações clínicas no momento da admissão no HVB/IB

MANIFESTAÇÃO CLÍNICA NA ADMISSÃO	N	%
Edema	270	90,0
Dor	269	89,7
Equimose local	180	60,0
Sangramento local	63	21,0
Gengivorragia	25	8,3
Adenomegalia regional	21	7,0
Bolhas	9	3,0
Outros sangramentos	6	2,0
Hematúria macroscópica	1	0,3

Em relação à classificação obteve-se: 25 (8,3%) acidentados classificados como assintomáticos; 200 (66,7%) como leves; 64 (21,3%) moderados e 10 (3,3%) graves. Um paciente (0,3%), que evoluiu sem anormalidades, não apresentou classificação no prontuário, não tendo recebido soro, provavelmente por ser assintomático (picada seca).

A soroterapia foi administrada em 266 (88,7%) dos casos. Considerando todos os pacientes do estudo, 195 (65,0%) deles receberam até 4 ampolas, 62 (20,7%) tiveram de 5 a 8 ampolas administradas de SAB e 9 (3%) receberam de 10 a 12 ampolas de SAB, 34 (11,3%) não receberam soroterapia.

Reação precoce ao soro foi evidenciada em 29 (10,9%) dos pacientes que receberam soroterapia.

Complicações locais foram observadas em 20,1% dos pacientes (Tabela 5).

Tabela 5 - Distribuição das complicações locais nos pacientes

COMPLICAÇÕES LOCAIS	N	%
Total de complicações locais	60	20,1
Celulite	21	7,0
Abscesso	19	6,4
Necrose	27	9,0
Síndrome. Compartimental	2	0,7
Bolha	30	10,1
Déficit funcional	7	2,3

Foram realizados procedimentos cirúrgicos como drenagem em 7,9% dos pacientes, debridamentos em 1,4% e amputação em 0,3%. Os demais 90,4% dos casos não realizaram nenhum tipo de procedimento.

A duração da internação no HVB/IB mínima foi de 0 (alta no mesmo dia em que ocorreu a internação), até o máximo de 21 dias, com média de 3,2 dias, desvio padrão de $\pm$2,6 e mediana de 3,0 dias.

Não houve nenhum óbito nos 300 casos estudados e o percentual de retorno em consulta no HVB/IB 53% (156) dos pacientes atendidos. Desses, 6 (3,8%) tiveram reação tardia ao soro (doença do soro). As manifestações clínicas observadas foram artralgia e linfadenomegalia, urticária generalizada.

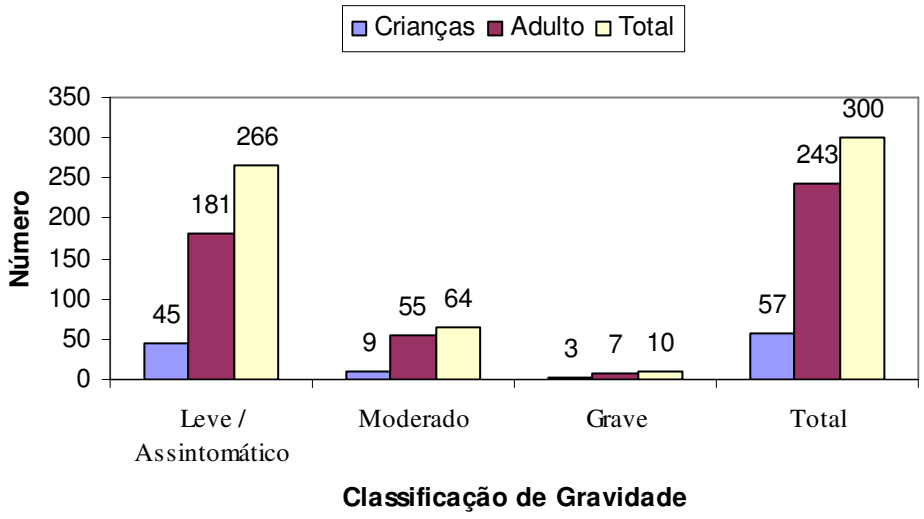
7.2. Análise univariada das variáveis entre adultos e crianças

Os dois grupos do estudo apresentaram-se homogêneos às variáveis independentes estudadas (sexo e idade da serpente, sexo, idade, local da picada do paciente, tempo decorrido entre o acidente e a admissão no HVB/IB; procedimentos pré-admissão hospitalar: e TC na admissão, 12 e 24 horas após soroterapia) podendo ser, portanto, passiveis de comparação para as variáveis dependentes (classificação de gravidade, número de ampolas de soro AV, tempo de internação, complicações locais, complicações sistêmicas, reações precoces e tardias à terapia.).

7.2.1. Gravidade à admissão no HVB/IB

Não houve diferença estatisticamente significante entre a gravidade dos casos e idade menor do que 13 anos (p= 0,27) (Figura 10).

Figura 10 - Classificação de gravidade entre adultos e crianças



7.2.2. Número de ampolas de soro

Não houve diferença estatisticamente significante entre o número de ampolas administradas e os grupos estudados. A média de ampolas administrada foi de 3,8 com desvio padrão de $\pm$2,6 e mediana de 4,0 nas crianças (menor de 13 anos) e média de 4,08 com desvio padrão de $\pm$2,5 e mediana de 4 nos adultos (p= 0,21).

7.2.3. Tempo de internação

O tempo de internação nos dois grupos não apresentou diferença significativa. A média de dias internação foi de 3,1 com desvio padrão de $\pm$2,1 e mediana de 3,0 no grupo 'crianças' e de média 3,2 dias com desvio padrão de $\pm$2,7 com mediana de 3,0 no grupo 'adultos'.

7.3. Resultados da aplicação do modelo de regressão logística múltipla

Após avaliação por meio da análise bivariada não encontramos relação estatisticamente significante entre idade e: gravidade, quantidade de soro administrado, tempo de internação, TC, complicações locais e sistêmicas e necessidade de procedimentos cirúrgicos.

Foi avaliada a possibilidade de associação entre evolução com complicação e algumas variáveis epidemiológicas, sendo o Odds Ratio ajustado na análise multivariada excluindo potencias variáveis de confusão: idade da serpente, sexo do paciente, local da picada, uso de torniquete e classificação de gravidade.

Após ajuste do Odds também não houve associação de complicações com idade ou com reação adversa à soroterapia (Tabela 6).

Tabela 6 - Análise multivariada para idade menor do que 13 anos como fator de risco para complicações em acidentes ofídicos por serpentes do gênero *Bothrops*

MANIFESTAÇÕES	CRIANÇAS (N=57)	ADULTOS (N=243)	ODDS RATIO BRUTO (IC-95%)	P	ODDS RATIO AJUST* (IC-95%)	P
Complicações Locais	9	51	0,70 (0,32-1,52)	0,36	0,91 (0,35-2,41)	0,84
Celulite	4	17	0,10 (0,32-3,08)	0,99		
Abscesso	2	17	0,48 (0,11-2,14)	0,32		
Necrose	3	24	0,50 (0,15-1,73)	0,26		
Déficit Funcional	0	7	-	0,19		
Bolha	4	26	0,62 (0,21-1,86)	0,39		
Sd. Compartimental	0	2		0,49		
Procedimentos cirúrgicos	2	26	0,30 (0,07-1,30)	0,10	0,47 (0,10-2,28)	0,34
Reação precoce ao soro	9	20	2,10 (0,89-4,94)	0,08	2,02 (0,77-5,28)	0,15

*Odds ajustado por: idade da serpente, sexo do paciente, local da picada, uso de torniquete e classificação de gravidade

DISCUSSÃO

8. DISCUSSÃO

A literatura é escassa no que diz respeito a acidentes por serpentes em crianças. A maioria dos trabalhos relata série de casos, onde são descritas as manifestações clínicas encontradas (Bucaretchi *et al.* 2001; Avila-Aguero *et al.*, 2001b; Sabório, *et al.* 1997). Porém, há poucos estudos comparando a evolução entre adultos e crianças.

Os resultados encontrados nesta coorte diferem dos descritos por outros autores em relação à gravidade e a freqüência de complicações em crianças (Tabela 7). No entanto, os dois estudos resumidos na Tabela 7 referentes a acidentes em crianças na Costa Rica, foram causados por *Bothrops asper*, serpente cujo exemplar adulto pode ter maior comprimento que a *Bothrops jararaca.*

Tabela 7 - Comparação de três diferentes estudos envolvendo complicações de acidentes botrópicos em crianças com a coorte estudada

VARIÁVEIS	Ávila-Aguero *et al.*, 2001b (n=79)	Sabório *et al.*, 1997 (n=80)	Bucaretchi *et al.*, 2001 (n=73)	Dados desta coorte (n=57)
País do estudo	Costa Rica	Costa Rica	Brasil	Brasil
Serpentes	*B. asper* e outras	*B. asper*	*B. jararaca* e outras	*B. jararaca*
Sd. compartimental	51,8%	2,5%	4,2%	0,0%
Infecção precoce	31,6%	ND	15,1%	10,5%
Infecção tardia	46,8%	ND	8,2%	-
Sangramento	26,6%	ND	28,8%	17,5%
IRA	2,5	2,5%	1,4%	1,7%
Abscesso	15,2%	11,3%	5,5%	3,5%
Necrose	ND	10,0%	1,4%	5,3%
Coag. de consumo	ND	2,5%	ND	0,0%
Óbitos	3,8%	0,0%	0,0%	0,0%
Sem complicações	43,0%	70,0%	ND / *	84,2%
Reação Alérgica	10,1%	1,3%	44,6%	17,5%

ND: Dado não disponível no estudo
*A soma = 35,8%, excluindo-se os sangramentos

A proporção de complicações encontradas neste estudo quando comparada ao trabalho de Bucaretchi *et al.* 2001, foi menor em relação a maioria das complicações locais, com exceção da necrose que foi encontrada e 5,3% da amostra estudada. A IRA foi descrita com freqüência semelhante nos dois estudos.

Oliveira *et al.* (1999) concluem em artigo de revisão que a concentração livre de veneno nos órgãos de crianças é mais elevada do que em adultos, porém não deixa

claro como chegou a esse resultado. Avila-Aguero *et al.* (2001b) consideram que acidentes ofídicos em crianças costumam ser mais grave do que em adultos devido ao menor volume corporal em relação à quantidade de veneno inoculada.

Muitos trabalhos descrevem que os acidentes ofídicos em crianças são associados a maior gravidade e maior risco de complicação do que em adultos (Weber, White 1993; Oliveira *et al.*, 1999; Avila-Aguero *et al.*, 2001b), sugerindo que o tratamento deve ser diferenciado nos indivíduos mais jovens sendo indicado uso de maior dose de soro em relação aos adultos (Ben Abraham *et al.*, 2001).

Outros autores concluem que complicações graves são raras em crianças e ratificam que o tratamento deve ser o mesmo proposto para os adultos (Lo Vecchio *et al.*, 2001; Schmidt, 2005).

Essas afirmações são em parte especulativas, uma vez que não sabemos qual é a quantidade de veneno inoculada na picada. Sabe-se que a serpente pode controlar a quantidade de veneno injetado num bote de ataque e o mesmo num bote de defesa. Por esse princípio é possível que a serpente injete menor quantidade de veneno numa vítima de menor porte (peso).

Neste sentido França *et al.* (2003) observaram que a venenemia sérica na admissão não esteve associada à idade do pacientes, no entanto, não foram incluídas neste estudo as crianças menores de 7 anos.

Pode-se especular que a criança tem velocidade de absorção do veneno diferente do adulto, apresentando farmacocinética com absorção e eliminação em um período de tempo mais longo, uma vez que o veneno é hidrossolúvel por ser predominantemente protéico e a criança apresenta maior quantidade de água corporal proporcionalmente ao adulto, tendo assim um volume de distribuição maior.

É de interesse destacar que em relação aos escorpiões é nítida a maior gravidade dos acidentes em crianças. Dados do Ministério da Saúde do Brasil evidenciam que a letalidade e a gravidade na faixa etária pediátrica são significativamente maiores quando comparados aos acidentes escorpiônicos em adultos (Tabela 8) (Brasil, 2001).

Tabela 8 - Distribuição segundo faixa etária, do número de casos e óbitos devido a acidentes escorpiônicos - Brasil - jan/90 a dez/93

FAIXA ETÁRIA (ANOS)	Nº CASOS	Nº ÓBITOS	%
< 1	99	4	2,8
1-4	1.964	44	30,8
5-14	5.094	79	55,2
15-24	4.024	11	7,7
25-49	6.579	3	2,1
> 50	2.500	-	0
Não informado	4.566	2	1,4
TOTAL	24.826	143	100

Fonte: Manual de Diagnóstico e Tratamento dos Acidentes por Animais Peçonhentos, 2001. MS, Brasil

O veneno escorpiônico é uma mistura de proteínas básicas de baixo peso molecular, associada a pequenas quantidades de aminoácidos e sais, sem atividade hemolítica, proteolítica, colinesterásica, fosfolipásica e não consome fibrinogênio. A maioria dos efeitos farmacológicos deste veneno são devidos a ações em sítios específicos dos canais de sódio, com despolarização das membranas das células

excitáveis do organismo, provocando liberação de catecolaminas e acetilcolina pelas terminações nervosas pós-ganglionares dos sistemas simpático e parassimpático e da medula da supra-renal.

As conclusões baseadas nos dados acima expostos, demonstrando a maior gravidade dos acidentes escorpiônicos em crianças não podem ser estendidos aos acidentes ofídicos, uma vez que as informações acerca destes acidentes não evidenciam claramente, em nosso meio, o pior prognóstico dos pacientes na faixa etária pediátrica.

Apesar de crianças apresentarem-se mais graves nos acidentes por escorpião o tratamento específico proposto pelo MS é exatamente o mesmo para cada classificação de gravidade, sem levar em conta a idade e o peso corporal (Tabela 9).

Tabela 9 - Classificação dos acidentes quanto à gravidade, manifestações clínicas e tratamento específico

CLASSIFICAÇÃO	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	SOROTERAPIA (Nº DE AMPOLAS) SAEEs OU SAAR**
Leve*	dor e parestesias locais	-
Moderado	dor local intensa associada a uma ou mais manifestações, como náuseas, vômitos, sudorese, sialorréia discretas, agitação, taquipnéia e taquicardia	2 a 3 IV
Grave	além das citadas na forma moderada, presença de uma ou mais das seguintes manifestações: vômitos profusos e incoercíveis, sudorese profusa, sialorréia intensa, prostração, convulsão, coma, bradicardia, insuficiência cardíaca, edema pulmonar agudo e choque	4 a 5 IV***

Fonte: Manual de Diagnóstico e Tratamento dos Acidentes por Animais Peçonhentos, 2001. MS, Brasil
* tempo de observação das crianças picadas: 6 a 12 horas
*** SAEEs = soro antiescorpiônico / SAAr = soro antiaracnídico
*** na maioria dos casos graves, quatro ampolas são suficientes para o tratamento, visto que neutralizam o veneno circulante e mantêm concentrações elevadas de antiveneno circulante por pelo menos 24 horas após a administração da soroterapia

Nesse sentido há necessidade de um número maior de trabalhos comparando-se pacientes adultos e crianças picados por serpentes em outras regiões do Brasil e do mundo.

É possível, também, que os acidentes ofídicos não se comportem de modo homogêneo e que, por exemplo, os acidentes causados por serpentes com veneno com atividade sobre a junção neuromuscular, tenham maior gravidade em crianças.

Os resultados encontrados nesta coorte mostram que além da classificação de gravidade ter sido semelhante entre os dois grupos o número de ampolas utilizadas

também não difere entre eles e mesmo recebendo dose equivalente de soro a recebida pelos adultos apresentaram a mesma freqüência de complicações na evolução. Esses resultados reforçam a orientação preconizada pelo Ministério da Saúde do Brasil que não considera a idade e o peso do paciente na determinação da dose de soro a ser administrada.

A OMS (Warrell, 1999) em trabalho coordenado por pelo Dr. David Warrell, com contribuição de especialistas internacionais, para o tratamento dos acidentes na região do Sudeste Asiático ressalta que serpentes injetam a mesma dose de veneno em crianças e adultos e que o tratamento deve ter exatamente a mesma dose de soro nesses dois grupos de pacientes, desde que a gravidade seja a mesma.

Juckett, Hancox (2002) afirmam que apesar de crianças serem propensas a acidentes mais graves, pelo menor peso corpóreo em relação à dose de veneno injetada, a dose de soro AV a ser administrada deve ser equivalente a da administrada aos adultos.

Esta coorte não mostrou diferença estatisticamente significante na freqüência de complicações entre os dois grupos estudados. A análise multivariada teve o Odds Ratio ajustado levando em conta a idade da serpente, sexo do paciente, local da picada, uso do torniquete e classificação do acidente, fatores que sabidamente interferem na terapêutica e no prognóstico dos acidentes botrópicos (Nishioka, Silveira, 1992; Brasil, 2001; Avila-Aguero *et al.* 2001b, Pe, Cho, 1986; Pinho *et al.*, 2004), não encontrando interferência desses fatores de confusão na análise.

A coorte estudada evidenciou uma tendência a maior desenvolvimento de reação precoce à soroterapia em crianças do que em adultos (p=0,089). Tendência que não se confirma após ajuste do Odds Ratio na análise multivariada (p=0,154).

Outros autores observaram elevada incidência de reação precoce à soroterapia AV em crianças (Bucaretchi *et al.*, 2001; Lo Vecchio, 2001), presumivelmente por causa da maior dose de veneno e AV por peso corporal (Schmidt, 2005). Schmidt (2005) também conclui que apesar dos dados em crianças serem escassos a eficácia e segurança da soroterapia antiofídica é igual para adultos e crianças.

Bucaretchi *et al.* (2001) observaram alta freqüência de reações de hipersensibilidade imediata em pacientes que receberam e que não receberam pré-tratamento com anti-histamínicos H1 e H2 e hidrocortisona, sem diferença estatisticamente significante entre os grupos (p=0,55).

No momento do cálculo da amostra não poderíamos prever que a proporção de complicações encontradas na coorte seria menor do que a descrita na literatura consultada. Possivelmente uma amostra maior poderia ratificar os resultados encontrados, permitindo obter resultados mais conclusivos.

CONCLUSÃO

9. CONCLUSÃO

O presente estudo, realizado no HVB/IB, no período de Dezembro de 1999 a Junho de 2003 permite concluir que, na amostra estudada, o acidente ofídico causado por serpentes do gênero *Bothrops* não foi mais grave, não necessitou de maior dose de soro antibotrópico para o tratamento, nem evoluiu com mais complicações em crianças quando comparados aos ocorridos em adultos.

ANEXOS

10. ANEXOS

Anexo 1

MÁSCARA DO BANCO DE DADOS

1	**GRUPO**	**Crianças**	**(1)**	(<13anos)	**Adultos**	**(2)**	(+>13)	
2	NÚMERO DO PRONTUÁRIO							
3	NOME	_____						
4	IDADE	_____						
5	SEXO	Masc.	(1)		Fem.	(2)		
6	TEMPO ATÉ A ADMISSÃO	_____	dias	_____	horas			
7	TROUXE A SERPENTE	Sim	(1)		Não	(2)		
8	ESPECIE	_____						
9	TAMANHO DA SERPENTE EM cm	_____						
10	SEXO DA SERPENTE	Masc.	(1)		Fem	(2)		
11	CONTEÚDO ESTOMACAL	Sim	(1)		Não	(2)		
12	IDADE DA SERPENTE				ñ anot.	(99)		
13	LOCAL DA PICADA	Perna	(1)	Antebraço	(2)			
		tornozelo	(3)	punho	(4)			
		pé	(5)	mão	(6)			
		dedo pé	(7)	Dedo mão	(8)			
		outro	(9)					
	Condutas pré admissão no HVB:							
14	TORNIQUETE?	Sim	(1)		Não	(2)	ñ anot.	(99)
15		TEMPO	_____	MINUTOS			ñ anot.	(99)
16	SUCÇÃO?	Sim	(1)		Não	(2)	ñ anot.	(99)
17	INCISOES?	Sim	(1)		Não	(2)	ñ anot.	(99)
18	MEDICAÇÕES?	Anti hist.	(1)		Bloq. H2	(2)	AINES	(3)
		Corticóide	(4)		ATB	(5)	ñ anot.	(99)
		Não	(6)		Outros	(7)		
19	OUTROS PROCEDIMENTOS?	Sim	(1)		Não	(2)	ñ anot.	(99)
20	ORIGEM	Casa	(1)	Outro	serviço	(2)	ñ anot.	(99)
	Na admissão:							
21	EDEMA	Sim	(1)		Não	(2)	ñ anot.	(99)

22	DOR	Sim	(1)		Não	(2)	ñ anot.	(99)
23	EQUIMOSE (LOCAL DA PICADA)	Sim	(1)		Não	(2)	ñ anot.	(99)
24	SANGRAMENTO LOCAL	Sim	(1)		Não	(2)	ñ anot.	(99)
25	BOLHAS	Sim	(1)		Não	(2)	ñ anot.	(99)
26	ADENOMEGALIA REGIONAL	Sim	(1)		Não	(2)	ñ anot.	(99)
27	GENGIVORRAGIA	Sim	(1)		Não	(2)	ñ anot.	(99)
28	EQUIMOSE A DISTÂNCIA	Sim	(1)		Não	(2)	ñ anot.	(99)
29	HEMATURIA MACROSCÓPICA	Sim	(1)		Não	(2)	ñ anot.	(99)
30	OUTROS SANGRAMENTOS	Sim	(1)		Não	(2)	ñ anot.	(99)
31	OUTRAS MANIFESTAÇÕES	Sim	(1)		Não	(2)	ñ anot.	(99)
32	**CLASSIFIC. DE GRAVIDADE**	**Leve**	**(1)**	**Moderado**	**(2)**	**Grave**	**(3)**	
33	AMPOLAS DE SAB			Ampolas			ñ anot.	(99)
34	TEMPO DE COAGULAÇÃO 0	Até 10’	(1)	11 – 30’	(2)	> 30	(3)	(99)
35	TEMPO DE COAGULAÇÃO 12h	Até 10’	(1)	11 – 30’	(2)	> 30	(3)	(99)
36	TEMPO DE COAGULAÇÃO 24h	Até 10’	(1)	11 – 30’	(2)	> 30	(3)	(99)
37	**REAÇÃO PRECOCE AO SORO?**	**Sim**	**(1)**		**Não**	**(2)**	ñ anot.	(99)
38	CUTANEA	Sim	(1)		Não	(2)	ñ anot.	(99)
39	VOMITOS	Sim	(1)		Não	(2)	ñ anot.	(99)
40	BRONCOESPASMO	Sim	(1)		Não	(2)	ñ anot.	(99)
	Manifestações do envenenamento							
41	**SISTÊMICAS**	Sim	(1)		Não	(2)	ñ anot.	(99)
42	SANGRAMENTO	Sim	(1)		Não	(2)	ñ anot.	(99)
43	CARDIACARDÍACAS	Sim	(1)		Não	(2)	ñ anot.	(99)
44	RESPIRATÓRIAS	Sim	(1)		Não	(2)	ñ anot.	(99)
45	RENAL	Sim	(1)		Não	(2)	ñ anot.	(99)
46	**LOCAIS**	Sim	(1)		Não	(2)	ñ anot.	(99)
47	INFECCAO SEM ABSCESSO	Sim	(1)		Não	(2)	ñ anot.	(99)
48	INFECCAO COM ABSCESSO	Sim	(1)		Não	(2)	ñ anot.	(99)
49	NECROSE	Sim	(1)		Não	(2)	ñ anot.	(99)
50	DEFICIT FUNCIONAL	Sim	(1)		Não	(2)	ñ anot.	(99)
51	BOLHA TARDIA	Sim	(1)		Não	(2)	ñ anot.	(99)
52	SÍNDROME COMPARTIMENTAL	Sim	(1)		Não	(2)	ñ anot.	(99)
53	PROCED. CIRURGICOS	Drenagem	(1)		Debrid.	(2)	Fasciot	(3)
		Amput.	(4)		Não	(5)	ñ anot.	(99)
54	**REAÇÃO TARDIA AO SORO (SAB)**	Sim	(1)		Não	(2)	ñ anot.	(99)
55	ARTRALGIA	Sim	(1)		Não	(2)	ñ anot.	(99)

56	LINFADENOMEGALIA	Sim	(1)		Não	(2)	ñ anot.	(99)
57	ENCEFALOPATIA	Sim	(1)		Não	(2)	ñ anot.	(99)
58	URTICÁRIA GENERALIZADA	Sim	(1)		Não	(2)	ñ anot.	(99)
59	EDEMA PERIARTICULAR	Sim	(1)		Não	(2)	ñ anot.	(99)
	Evolução							
60	TEMPO DE INTERNAÇÃO	_____		Dias			ñ anot.	(99)
61	ALTA	Sim	(1)		Não	(2)	ñ anot.	(99)
62	TRANSFERÊNCIA	Sim	(1)		Não	(2)	ñ anot.	(99)
63	ÓBITO	Sim	(1)		Não	(2)	ñ anot.	(99)
64	RETORNOS	Sim	(1)		Não	(2)	ñ anot.	(99)

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Anexo 2

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 23.10.03, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **796/03**, intitulado: "**Avaliação da idade como fator de risco para complicações nos acidentes botrópicos atendidos no Hospital Vital Brasil do Instituto Butantan/SP**" apresentado pelo Departamento de **DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Pesquisador(a) Responsável: **DR. FRANCISCO OSCAR DE SIQUEIRA FRANÇA**

Pesquisador(a) Executante: **DRA. MARILIA MIRANDA FRANCO**

CAPPesq, 23 de Outubro de 2003.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: *Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c")*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Amaral CF, da Silva OA, Goody P, Miranda D. Renal cortical necrosis following *Bothrops jararaca* and *B. jararacussu* snake bite. *Toxicon*. 1985;23(6):877-85.

Andrade JG, Pinto RN, de Andrade AL, Martelli CM, Zicker F. Bacteriologic study of abscesses caused by bites of snakes of the genus *Bothrops*. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1989;31(6):363-7.

Avila-Aguero ML, Paris MM, Hu S, Peterson PK, Gutierrez JM, Lomonte B, Faingezicht I; Snakebite Study Group. Systemic cytokine response in children bitten by snakes in Costa Rica. *Pediatr Emerg Care*. 2001a;17(6):425-9.

Avila-Aguero ML, Valverde K, Gutiérrez JM, ParIs MM, Faingezicht I. Venomous snakebites in children and adolescents: a 12-year retrospective review. *J Venom Anim Toxins*. 2001b, 7(1);69-84.

Barral-Netto M, Schriefer A, Barral A, Almeida AR, Mangabeira A. Serum levels of bothropic venom in patients without antivenom intervention. *Am J Trop Med Hyg*. 1991;45(6):751-4.

Bauab FA, Junqueira GR, Corradini MC, Silveira PV, Nishioka Sde A. Clinical and epidemiological aspects of the 'urutu' lance-headed viper (Bothrops alternatus) bite in a Brazilian hospital. *Trop Med Parasitol*. 1994;45(3):243-5.

Bawaskar HS, Bawaskar PH. Profile of snakebite envenoming in western Maharashtra, India. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2002;96(1):79-84.

Ben Abraham R, Winkler E, Eshel G, Barzilay Z, Paret G. Snakebite poisoning in children - a call for unified clinical guidelines. *Eur J Emerg Med*. 2001;8(3):189-92.

Bochner R, Struchiner CJ. Epidemiologia dos Acidentes Ofídicos nos Últimos 100 Anos: uma Revisão. *Cad Saúde Pública*. 2003;19(1):7-16.

Brasil. Brasília: Ministério da Saúde. Fundação Nacional da Saúde Manual de Diagnóstico e Tratamento dos Acidentes por Animais Peçonhentos (edição revisada da de 1998);2001.

Bucaretchi F, Herrera SR, Hyslop S, Baracat EC, Vieira RJ. Snakebites by Bothrops spp in children in Campinas, Sao Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2001;43(6):329-33.

Caiaffa WT, Antunes CM, de Oliveira HR, Diniz CR. Epidemiological and clinical aspects of snakebite in Belo Horizonte, southeast Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1997;39(2):113-8.

Cardoso JL, Fan HW, Franca FO, Jorge MT, Leite RP, Nishioka SA, Avila A, Sano-Martins IS, Tomy SC, Santoro ML, *et al.* Randomized comparative trial of three

antivenoms in the treatment of envenoming by lance-headed vipers (Bothrops jararaca) in Sao Paulo, Brazil. *Q J Med*. 1993;86(5):315-25.

Chippaux JP, Goyffon M. Venoms, antivenoms and immunotherapy. *Toxicon*. 1998;36(6):823-46.

Chippaux JP. Snake-bites: appraisal of the global situation. *Bull World Health Organ*. 1998;76(5):515-24.

Clissa PB, Laing GD, Theakston RD, Mota I, Taylor MJ, Moura-da-Silva AM. The effect of jararhagin, a metalloproteinase from Bothrops jararaca venom, on pro-inflammatory cytokines released by murine peritoneal adherent cells. *Toxicon*. 2001;39(10):1567-73.

Costa EP, Clissa PB, Teixeira CF, Moura-da-Silva AM. Importance of metalloproteinases and macrophages in viper snake envenomation-induced local inflammation. *Inflammation*. 2002;26(1):13-7.

Cupo P, Azevedo-Marques MM, Menezes JB, Hering SE. Reações de Hipersensibilidade Imediata Após Uso Intravenoso de Soros Antivenenos: Valor Prognóstico dos Testes de Sensibilidade Intradérmicos. *Rev Inst Méd Trop São Paulo*. 1991;2:115-22.

Fan HW, Marcopito LF, Cardoso JL, Franca FO, Malaque CM, Ferrari RA, Theakston RD, Warrell DA. Sequential randomised and double blind trial of promethazine prophylaxis against early anaphylactic reactions to antivenom for bothrops snake bites. *BMJ*. 1999;318(7196):1451-2.

Fan WH. Soroterapia - Animais Peçonhentos no Brasil, Biologia, Clínica e Terapêutica dos Acidentes. in: Cardoso JL *et al.* Savier. 2003. 380-89p.

Franca FO, Barbaro KC, Fan HW, Cardoso JL, Sano-Martins IS, Tomy SC, Lopes MH, Warrell DA, Theakston RD; Butantan Institute Antivenom Study Group. Envenoming by Bothrops jararaca in Brazil: association between venom antigenaemia and severity at admission to hospital. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2003;97(3):312-7.

França FO, Malaque CM. Acidente Botrópico - Animais Peçonhentos no Brasil, Biologia, Clínica e Terapêutica dos Acidentes. in: Cardoso JL, *et al.* Savier 2003. 72-86pp.

Gold BS, Dart RC, Barish RA. Bites of venomous snakes. *N Engl J Med*. 2002;347(5):347-56.

Gutierrez JM, Rucavado A. Snake venom metalloproteinases: their role in the pathogenesis of local tissue damage. *Biochimie*. 2000;82(9-10):841-50.

Gutierrez JM. Understanding snake venoms: 50 years of research in Latin America. *Rev Biol Trop*. 2002;50(2):377-94.

Hofer M, Hirschel B, Kirschner P, Beghetti M, Kaelin A, Siegrist CA, Suter S, Teske A, Bottger EC. Brief report: disseminated osteomyelitis from Mycobacterium ulcerans after a snakebite. *N Engl J Med*. 1993;328(14):1007-9.

Jorge MT, de Mendonca JS, Ribeiro LA, da Silva ML, Kusano EJ, Cordeiro CL. Bacterial flora of the oral cavity, fangs and venom of Bothrops jararaca: possible source of infection at the site of bite. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1990;32(1):6-10.

Jorge MT, Ribeiro LA, O'Connell JL. Prognostic Factors for Amputation in the Case of Envenoming by Snakes of the Bithops Genus (Viperidae). *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*,. 1999;4:401-8.

Juckett G, Hancox JG. Venomous Snakebites in the United States: Management Review and Update. *American Family Physician*. 2002;(7).

Kamiguti AS, Sano-Martins IS. South American Snake Venems Affecting Hemostasis. *J Toxicol*. Toxin Reviews, 1995;3:359-74.

Lo Vecchio FD. Snake Envenomation in Children: a 10-year Retrospective Review. *Wildernessnviron Med*, 2001;12(3):184-9.

Mcnamee D. Tackling Venomous Snake Bites Worldwide. *The Lancet*. 2001;1:357.

Mead JH, Jelinek GA. Suspected Snakebite in Children: a Study of 156 Patients Over 10 Years. *Med J Aust*. 1996;164:467-70.

Melgarejo AR. Serpentes Peçonhentas do Brasil - Animais Peçonhentos no Brasil, Biologia, Clínica e Terapêutica dos Acidentes. in: Cardoso, J.L., *et al.* Savier. 2003 33-61 pp.

Mitrakul C. Clinical Features of Viper bites in 72 Thai children. Southeast Asian J. *Med Trop Pub Hlth*, 1982;4:628-36.

Moreno E, Queiroz-Andrade M, Lira-Da-Silva RM, Tavares-Neto J. Clinical and Epidemiological Characteristics of Snakebites in Rio Branco, Acre. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2005;1: 15-21.

Mosquera A, Idrovo LA, Tafur A, Del Brutto O. H. Stroke Following *Bothrops* spp. Snakebite. *Neurology*. 2003(60):1577-80.

Moura-Da-Silva AM, Laing GD, Paine MJI, Dennison JMTJ, Politi V, Crampton JM, Theakston RDG. Processing Of Pro-Tnf By Venom Metalloproteinases: A Hypothesis Towards Explaining Tissue Damage Following Snake Bite. *European Journal of Immunology*, 1996;26:2000-5.

Nahas L, Kamiguti AS, Barros MAR. Thrombin-like and Fator X-activator Components of *Bothrops* Snake Venoms. Thromb Haemost. , 41; 1979. 314-38 pp.

Nishioka, S.A., Silveira, P.V. A Clinical and Epidemiologic Study of 292 Cases of Lance-headed Viper Bite in a Brazilian Teaching Hospital. *Am J Trop Med Hyg*, 1992;6:805-10.

Oliveira JS, Campos JA, Costa DM. Acidente por Animais Peçonhentos na Infância. *Jornal de Pediatria*. (Rio de Janeiro). 1999;75(2):S251-8..

Pe T, Cho KA. Amount of Venom Injected by Russell's Viper (Vipera Russeli). *Toxicon*. 1986;7:730-3.

Pinho FMO, Oliveira ES, Faleiros F. Acidente ofídico no Estado de Goiás. *Rev Assoc Med Bras*.2004;50(1):93-6.

Raw I, Guidolin R, Higashi GH, Kelen EMA. Antivenins in Brazil: Preparation. Tu At (ed) Handbook of Natural Toxins. Vol 5. *Reptile and Amphibian Venoms*. New York: Marcel Dekker; 1991;557-81.

Rocha-e-Silva M, Beraldo WT, Rosenlefl G. Bradykinin: A Hipotensive and Smooth Muscle Stimulating Factor Released From Plasma Globulin by Snake Venom and by Trypsin. *Am. J. Physiol*. 1949;156:261-73.

Sabório P, González M, Cambronero M. Accidente Ofídico em Niños em Costa Rica: Epidemiologia y Detección de Factores de Riesgo em el Desarrollo de Absceso y Necrosis. *Toxicon*, 1998;2:359-66.

Sano-Martins IS, Fan HW, Castro SCB, Tomo SC, França FO, Jorge MT, Kamiguti AS, Warrell DA, Theakston RDG, Biasg. Reliabitily of The Simply 20 Minute Whole Blod Clotting Test (WBCT20) as an Indicator of Low Plasma Fibrinogen Concentration in Patients Envenomed by *Bothrops* Snakes. *Toxicon*. 1994;6:733-42.

Schattner M, Fritzen M, Ventura JS, Modesto JCA, Pozner RG, Moura-da-Silva AM, Chudzinski-Tavassi AMC. The Snake Venom Metalloproteases Berythractivase and Jararhagin Activate Endothelial Cells. *Biol Chem*. 2005;386:369-74.

Schmidt J.M.. Antivenom Therapy For Snakebites in Children: is There Evidence? *Current Opinion in Pediatrics*. 2005;17:234-8.

Sharma N, Chauhan S, Faruqi S, Bhat P, Varma S. Snake Envenomation in a North Indian Hospital. *Emerg Med J*. 2005;22:118-20.

Silveira PV, Nishioka SA. Venemous Snake Bite Without Clinical Envenoming (‘dry-bite’). A Neglected Problem in Brazil. *Trop Georg Med*. 1995;47(2):82-5.

SINAN - Animais Peçonhentos/SVS/MS, 2005.

Teixeira CFP, Fernandes CM, Zuliani JP, Zamuner SF. Inflammatory Effects of Snake Venom Metalloproteinases. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2005;100(I):181-4.

Theakston RDG. An Objective Approach to Antivenom Therapy and Assessment of Firs-aid Measures in Snake Bite. *Annals of Tropical Medicine e Parasitology*. 1997;7:857-65.

Warrell DA, com contribuição de 'experts' internacionais Guidelines for the Clinical Management of Snake Bite in the South-East Asia Region, Supplement to the *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine & Public Health*. 1999;30(1). Re-impressão ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE.

Warrell DA. Clinical Features of Envenenoming From Snake Bites. Envenenoming and their treatments. 1st Ed. Lyon: Editions Fondation Marcel Mérieux, Lyon 1995.

White J. Venomous Snake and Snake Bite. Clinical Toxinology Short Course 2001 - HANDBOOK. 136-147 pp.

http://w3.whosea.org/LinkFiles/SDE_mgmt_snake-bite.pdf