

RICARDO BORGES DE OLIVEIRA

**FATORES EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS ASSOCIADOS À
INCOAGULABILIDADE SANGÜÍNEA NO ENVENENAMENTO
POR SERPENTES DO GÊNERO *BOTHROPS***

Uberlândia, agosto, 1999

615.919.1598.426

0484

TES/UFU

SISBI/UFU



1000194120

RICARDO BORGES DE OLIVEIRA

**FATORES EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS ASSOCIADOS À
INCOAGULABILIDADE SANGÜÍNEA NO ENVENENAMENTO
POR SERPENTES DO GÊNERO *BOTHROPS***

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como parte das exigências para obtenção do título de Mestre em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. Miguel Tanús Jorge

Uberlândia, agosto, 1999

DEDICATÓRIA

**Aos meus pais Oswaldo e Maria Aparecida
A minha esposa Elaine**

AGRADECIMENTOS

A Deus e aos pais, pela oportunidade desta existência e pelas condições que tive para a realização deste trabalho científico.

Aos Professores: Dr. Miguel Tanús Jorge, pelas orientações e sugestões que foram feitas sempre com presteza e dedicação, e Dra. Lindioneza Adriano Ribeiro, pelo fornecimento dos dados sobre os pacientes, sem a ajuda dos quais esta dissertação jamais teria se tornado realidade.

Ao Prof. Dr. Renato E. Sologuren Achá e a todos que de alguma forma colaboraram na criação do Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica da Universidade Federal de Uberlândia.

Aos Professores: Sérgio de Andrade Nishioka, pela colaboração na tradução do resumo para a língua inglesa; Paulo Vitor Portella Silveira, pelas sugestões quanto às referências bibliográficas; Elmiro Santos Resende e Aguinaldo Coelho da Silva, pelas sugestões em relação a diversos tópicos deste trabalho.

Ao Prof. Alair Benedito de Almeida, Diretor do Setor de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, pelo estímulo prestado em favor da realização desta dissertação.

À Bibliotecária Maria Salete de Freitas Pinheiros, pelos esclarecimentos sobre as normas para a utilização de referências bibliográficas e citações em trabalhos científicos.

À equipe de médicos e demais funcionários do Hospital Vital Brazil do Instituto Butantan, que prestou atendimento aos pacientes no período de 1981 a 1990.

A todos que, direta ou indiretamente, colaboraram na realização deste trabalho.

"Fé inabalável só o é a que pode encarar frente a frente
a razão, em todas as épocas da humanidade."

Allan Kardec, 1864

1- RESUMO

No Brasil aproximadamente 90% dos acidentes ofídicos são causados por serpentes do gênero *Bothrops*, que determinam envenenamento com letalidade de 0,3%. Embora a alteração da coagulação seja a manifestação sistêmica mais freqüente nesses acidentes e ocorra precocemente, parece não apresentar boa associação com o grau de envenenamento na região anatômica picada. Isso levou à sua retirada dos critérios para a classificação quanto à gravidade do envenenamento, com o objetivo de se administrar dose adequada de soro. Por outro lado, alguns autores encontraram associação entre coagulopatia e evolução para necrose, abscesso e óbito. O presente estudo objetiva conhecer, no envenenamento por serpentes do gênero *Bothrops*, fatores epidemiológicos e clínicos que possam estar associados à incoagulabilidade sangüínea e verificar se essa alteração associa-se à evolução clínica dos pacientes. Foram obtidas informações sobre variáveis epidemiológicas, clínicas e laboratoriais, relacionadas aos envenenamentos, em 2.991 prontuários médicos de pacientes picados por serpentes do gênero *Bothrops*, atendidos no Hospital Vital Brazil do Instituto Butantan (HVB-IB), no período de 1981 a 1990. Os pacientes foram agrupados entre aqueles que não apresentaram incoagulabilidade sangüínea (Grupo 1) e aqueles que apresentaram tal alteração (Grupo 2). Associaram-se positivamente à incoagulabilidade sangüínea ($p < 0,05$) as seguintes variáveis: ocorrência dos acidentes nos últimos meses do ano; picadas em segmentos distais dos membros inferiores; presença de dor, edema e equimose na região anatômica picada; ocorrência de sangramento sistêmico e choque; dose do soro poliespecífico administrada; tempo entre acidente e chegada ao HVB. Associaram-se

negativamente `a incoagulabilidade sangüínea ($p < 0,05$): tamanho da serpente *B. jararaca*; uso de torniquete; tempo entre chegada ao HVB e início da soroterapia. Não se associaram `a incoagulabilidade sangüínea ($p > 0,05$): horário do acidente; presença de presa recém-deglutida no tubo digestivo da serpente; sexo e idade do paciente; presença de bolha, necrose e abscesso na região anatômica picada; ocorrência de amputação, insuficiência renal e óbito; realização de incisão na região anatômica picada. Pôde-se concluir que embora a incoagulabilidade sangüínea apresente associação com manifestações também precoces do envenenamento botrópico como dor, edema, equimose, sangramento sistêmico e choque, não se associa `a evolução clínica, no que se refere `a ocorrência de bolha, necrose, abscesso, amputação, insuficiência renal e óbito, que ocorrem mais tardiamente.

2 - INTRODUÇÃO

Após o acidente ofídico ter se tornado ocorrência de notificação compulsória (Brasil, 1988), muitos estados passaram a exigir essa notificação para a reposição de soro (antiveneno) `as unidades de saúde que atendiam os pacientes. Conseqüentemente, a importância desse problema passou a ser melhor conhecida no Brasil (Resende, Araújo, Sallenave, 1989). Em 1987, por exemplo, o Ministério da Saúde recebeu mais de 20.000 notificações desses acidentes, com 123 óbitos. Minas Gerais e São Paulo foram os estados que notificaram o maior número de casos: 4.356 e 1.997, respectivamente. A incidência calculada para o país foi de 15,5 por 100.000 habitantes e a taxa de letalidade de 0,6% (Resende, Araújo, Sallenave, 1989). Dentre 65.911 acidentes ofídicos notificados no Brasil entre os anos de 1990 e 1993, em que houve a informação quanto ao gênero da serpente, 90% foram causados por *Bothrops*, e a taxa de letalidade desse acidente foi de 0,3% (Brasil, 1998). No Estado de São Paulo, de 1988 a 1993, ocorreram 12.639 acidentes por serpentes peçonhentas com 43 óbitos e taxa de letalidade de 0,34%. O gênero das serpentes foi referido em 11.297 casos tendo havido predomínio de *Bothrops* (87%) (Ribeiro et al., 1998). Embora a taxa de letalidade do envenenamento botrópico seja atualmente baixa, segundo Rosenfeld (1971), é de aproximadamente 8% para os casos não tratados. Dentre 3.139 pacientes picados por serpentes do gênero *Bothrops*, atendidos no Hospital Vital Brazil do Instituto Butantan (HVB-IB), de 1981 a 1990, ocorreram 9 (0,3%) óbitos (Ribeiro & Jorge, 1997). Dentre 292 pacientes picados por *Bothrops*, atendidos no Hospital Universitário de Uberlândia (MG), de 1984 a 1990, a taxa de letalidade

foi calculada em 1% (3 casos) (Nishioka & Silveira, 1992b). Dentre 32 acidentes por *Bothrops alternatus* (urutu), atendidos no Hospital Universitário de Catanduva (SP), não houve nenhum caso fatal (Bauab et al., 1994), contrariando a crença popular de que o acidente por essa espécie de *Bothrops* é muito grave¹. A taxa de letalidade do envenenamento por *B. jararacussu*, entretanto, é mais elevada, estando em torno de 10% (Milani Júnior et al., 1997).

Estudos epidemiológicos sobre acidentes ofídicos no Brasil mostram maior acometimento de indivíduos do sexo masculino (70 a 80%) e na faixa etária de 10 a 49 anos (Nishioka & Silveira, 1992b; Martinez et al., 1995; Feitosa, Melo, Monteiro, 1997; Ribeiro & Jorge, 1997; Brasil, 1998). As regiões anatômicas mais comumente picadas são o pé e a perna (70,8%) e a mão e o antebraço (13,4%) (Brasil, 1998). Regiões, tais como, nádega, cabeça e olho, embora citadas (Nishioka & Silveira, 1992b; Brandão et al., 1993), são menos freqüentemente acometidas (Ribeiro & Jorge, 1997; Brasil, 1998). Estando o acidente ofídico muito relacionado ao trabalho no campo (Belluomini et al., 1987; Martinez et al., 1995; Ribeiro, Jorge, Iversson, 1995), a utilização por parte dos trabalhadores rurais de materiais de proteção, como botas e, em situações de maior risco de picadas nas mãos, luvas, pode ser eficaz na prevenção da maioria desses acidentes (Belluomini, 1984; Feitosa, Melo, Monteiro, 1997; Brasil, 1998).

As ações do veneno botrópico nos tecidos, muitas vezes associadas `aquelas causadas por infecções bacterianas, podem determinar várias alterações

¹ " Camurça conhecia bem as regras: olhar primeiro antes de ir avançando as mãos, nada de bisbilhotices em moitas duvidosas, jamais andar de fasto, e, sobretudo, evitar estripolias, que é proceder que cobra mais odeia. Uritu-cruzeiro!...: morte sem remédio, o ofendido a se acabar em sangue pelos olhos, e nariz, e ouvidos."

Palmério, M. *Chapadão do bugre*. 4. ed. Rio de Janeiro : José Olympio, 1970. 383p. p. 270.

locais e sistêmicas. O veneno botrópico tem ação dita proteolítica² (Gutiérrez & Chaves, 1980; Ferreira et al., 1992b), dependente de diversos componentes, tais como, as fosfolipases (Nisenbom et al., 1986; Gutiérrez et al., 1986 e 1990) e as metaloproteinases (Aragon-Ortiz & Gubensek, 1987; Serrano, Sampaio, Mandelbaum, 1993; Lomonte et al., 1994; Rucavado et al., 1995). Em consequência dessa ação, podem ocorrer nos tecidos da região picada: flogose (Lomonte, Tarkowski, Hanson, 1993; Flores, Zappellini, Prado-Franceschi, 1993; De Pérez et al., 1996); destruição tecidual (Queiroz et al., 1985; Gutiérrez, Ownby, Odell, 1984; Gutiérrez et al., 1990 e 1995; De Pérez et al., 1996) e dano na parede de pequenos vasos sanguíneos (Queiroz et al., 1985; Kamiguti et al., 1991b; Moreira et al., 1992 e 1994). Surgem, então, diversas manifestações clínicas locais do envenenamento, representadas por dor, edema inflamatório, flictena, necrose e equimose (Rosenfeld, 1971; Ribeiro & Jorge, 1997; Brasil, 1998). A maioria delas é mais comumente observada em pacientes picados por serpentes de grande porte (Kouyoumdjian & Polizelli, 1989; Ribeiro & Jorge, 1990; Milani Júnior et al., 1997), provavelmente por inocularem veneno em maior quantidade do que as de pequeno porte (Rosenfeld, 1971; Puerto, Salomão, Laporta-Ferreira, 1996). A maior quantidade de veneno inoculada por serpentes de grande porte (geralmente adultas) pode ser explicada pelo fato de apresentarem a musculatura compressoras das glândulas de veneno mais desenvolvida (Puerto, Salomão, Laporta-Ferreira, 1996). A manifestação sistêmica mais comum desse envenenamento é o distúrbio da coagulação, e o

² A ação proteolítica tem sido considerada como aquela capaz de causar sofrimento tecidual, dependente ou não da degradação protéica (Rosenfeld, 1971; Jorge & Ribeiro, 1990).

sangramento `a distância do ponto de inoculação é a que, com maior freqüência, se exterioriza clinicamente (Ribeiro & Jorge, 1997). Pelo menos em área de predomínio de *B. jararaca*, o sangramento sistêmico que mais ocorre é a gengivorragia (Ribeiro & Jorge, 1997). A grande destruição de tecidos moles (músculo e tecido adiposo), com relativa preservação da pele, e a inoculação de bactérias junto com o veneno (Jorge et al., 1990), durante a picada, podem levar à formação de extensos abscessos (Jorge et al., 1994), causados por bactérias aeróbicas, destacando-se as enterobactérias, e anaeróbicas (Andrade et al., 1989; Nishioka & Silveira, 1992a; Jorge et al., 1990, 1994 e 1998). Principalmente nesses casos, o paciente acaba por apresentar distúrbios funcionais permanentes, podendo até mesmo perder o membro acometido (Nishioka & Silveira, 1992b; Ribeiro & Jorge, 1997; Milani Júnior et al., 1997); a maioria, entretanto, evolui para a cura sem seqüelas (Nishioka & Silveira, 1992b; Ribeiro & Jorge, 1997).

A coagulação sangüínea consiste na transformação de uma proteína solúvel, o fibrinogênio (fator I), no coágulo insolúvel de fibrina, cuja função é tamponar ferimentos na parede dos vasos sangüíneos, em conjunto com as plaquetas, e constituir-se num meio adequado para o reparo tecidual local (Langdell, 1981). É demonstrado, didaticamente, que a coagulação pode ser ativada por duas vias distintas. A ativação da via intrínseca (endógena) se dá pelo contato do fator XII (fator de Hageman) com vidro (*in vitro*), colágeno, elastina e outros (Austen, 1985). *In vivo*, aparentemente, o fator XII não tem papel fisiológico na coagulação, pois sua falta não resulta em sangramento (Furie & Furie, 1995). Os fatores XI, IX, VIII, X, V, II, I e XIII pertencem a essa via e são ativados sucessivamente (Karlson, Gerok, Gross, 1982). A via extrínseca (exógena) é ativada quando o fator tissular, que entra

em contato com o sangue devido a lesão tecidual (Furie & Furie, 1995), ativa o fator VII (fator estável) (Nemerson & Repke, 1985). Posteriormente, são ativados de forma sucessiva os fatores X, V, II, I e XIII (Karlson, Gerok, Gross, 1982), pertencentes, portanto, à via comum da coagulação (Furie & Furie, 1995).

Os distúrbios da coagulação podem ser avaliados por vários testes laboratoriais, dentre eles, o tempo de coagulação do sangue total, que varia entre 5 e 15 minutos em situações de normalidade e se prolonga quando há grave deficiência de fatores como I, II, V, VIII e XI, o que não ocorre quando há apenas deficiência do fator VII ou trombocitopenia (Ibáñez, 1979). Esse teste tem valor limitado (Langdell, 1981), detectando apenas anormalidades grosseiras da coagulação (Austen, 1985). Por outro lado, caracteriza-se por ser simples, barato e acessível a todos os laboratórios, fatos que têm levado o Ministério da Saúde a indicá-lo como teste padrão para o diagnóstico da coagulopatia e monitorização quanto à necessidade de administrar doses suplementares de soro, nos envenenamentos por serpentes dos gêneros *Bothrops*, *Lachesis* e *Crotalus* (Brasil, 1998). Sano-Martins et al. (1994), numa avaliação de 69 pacientes com envenenamento moderado por serpentes do gênero *Bothrops*, principalmente *B. jararaca*, demonstraram que a ausência da coagulação do sangue durante 20 minutos de observação, apresentava boa associação com baixas concentrações sanguíneas de fibrinogênio.

O veneno das serpentes do gênero *Bothrops*, dependendo da espécie, altera a hemostasia por: **efeito coagulante** (Rosenfeld, Hampe, Kelen, 1959; Kamiguti et al., 1986; Francischetti et al., 1998), que ativa principalmente o fator I, pelos chamados agentes trombina-símile (Stocker, Fischer, Meier, 1982), e os fatores II, V e X (Denson &

Rosseau, 1970; Nahas, Kamiguti, Barros, 1979; Sano-Martins et al., 1995); **efeito anticoagulante**, que bloqueia a ativação de fatores tais como X (fator de Stuart-Prower) e II (protrombina) (Nahas, Kamiguti, Barros, 1979; Kamiguti et al., 1985); **efeito fibrinolítico** (Rosenfeld, Hampe, Kelen, 1959; Maruyama et al., 1990 e 1993; Sugiki et al., 1995), que, em muitas ocasiões, se associa a uma atividade fibrinogenolítica, podendo ter papel importante na coagulopatia (Maruyama et al., 1992); **efeito no número e função das plaquetas**, que determina plaquetopenia (Kamiguti et al., 1991b; Iuan et al., 1995), agregação plaquetária (Stocker, Fischer, Meier, 1982; Zingali et al., 1990; Glusa, Brauns, Stocker, 1991) e inibição da agregação plaquetária (Iuan et al., 1995; Sano-Martins et al., 1997); **efeito direto na integridade de pequenos vasos sangüíneos (hemorraginas)**, que lesa as células

extravasamento eritrocitário para o interstício através de fendas nas células endoteliais lesadas (*per rhexis*) (Moreira et al., 1992 e 1994). Também já foi descrita perda eritrocitária por alargamento das junções intercelulares (*per diapedesis*), após administração do veneno de *B. jararaca* em cobaias (Malucelli & Mariano, 1980).

As hemorraginas e/ou outros componentes do veneno botrópico, e de outras serpentes em geral, podem intensificar esses sangramentos de forma indireta por: ativação da fibrinólise (fibrinogenases) (Maruyama et al., 1992 e 1993), inibição da função plaquetária (desintegrinas) e trombocitopenia (Hutton & Warrell, 1993; Kamiguti et al., 1991b e 1996). A trombocitopenia, possivelmente como resultado da ação das hemorraginas, é uma das principais causas de hemorragia em pacientes envenenados por *B. jararaca* (Kamiguti et al., 1992), podendo provocar sangramento sistêmico na ausência de coagulopatia (Kamiguti et al., 1991a).

Venenos coagulantes de diversas serpentes, inclusive o botrópico, por serem inoculados profundamente nos músculos e na cavidade peritoneal de pequenos vertebrados e por ativarem principalmente os fatores mais próximos ao fibrinogênio (via comum da coagulação), coagulam o sangue rapidamente, facilitando a captura desses animais pelas serpentes (Hutton & Warrell, 1993). Os principais agentes da coagulopatia, presentes na maioria dos venenos das serpentes do gênero *Bothrops*, agem diretamente sobre o fibrinogênio, sendo chamados de trombina-símile (Stocker, Fischer, Meier, 1982; Hutton & Warrell, 1993). Essas proteases são diferentes da trombina, dentre outros aspectos, pelo modo como quebram a molécula do fibrinogênio, pelo tipo de ação sobre plaquetas e fatores da coagulação e, por fim, pelas substâncias que antagonizam seus efeitos (Stocker, Fischer, Meier, 1982). Por exemplo: enquanto a trombina libera fibrinopeptídeos A e B do fibrinogênio (Stocker, Fischer, Meier, 1982; Selistre & Giglio, 1987), bothrombin, purificado do veneno de *B. jararaca*, libera apenas fibrinopeptídeos A (Nishida et al., 1994); antitrombina III, na presença de heparina, pode inibir a agregação plaquetária induzida pela trombina, mas não a agregação induzida por batroxobin, extraído do veneno de *B. atrox* (Teng & Ko, 1988). Selistre & Giglio (1987), ao purificarem I-SII-R do veneno de *B. insularis*, demonstraram que esse agente é capaz de hidrolisar as cadeias A e B do fibrinogênio, porém, diferentemente da trombina, não ativa o fator XIII (fator estabilizante da fibrina).

Ao contrário da maioria dos venenos das serpentes do gênero *Bothrops*, os de *B. erythromelas* e *B. castelnaudi*³ não agem diretamente sobre o fibrinogênio

³ Atualmente *Bothriopsis castelnaudi* (Campbell & Lamar, 1989).

(Nahas, Kamiguti, Barros, 1979). Furtado et al. (1991), estudando comparativamente 9 venenos botrópicos de serpentes adultas e filhotes, demonstraram que o veneno de *B. erythromelas* é mais capaz de ativar II e X que os outros, seguido pelo veneno de *B. jararacussu* filhote. O veneno de *B. castelnaudi*, por outro lado, exerce ação anticoagulante, inibindo a ativação dos mesmos fatores II e X (Nahas, Kamiguti, Barros, 1979; Kamiguti et al., 1985).

A atividade coagulante do veneno botrópico varia com o tamanho (Rosenfeld, Hampe, Kelen, 1959; Kamiguti, 1988; Furtado et al., 1991) e a espécie (Rosenfeld, Hampe, Kelen, 1959; Nahas, Kamiguti, Barros, 1979) da serpente. Exemplares pequenos de espécies de *Bothrops* (geralmente juvenis) causam incoagulabilidade sangüínea em suas vítimas mais freqüentemente do que os grandes (Ribeiro & Jorge, 1989a e 1990; Milani Júnior et al., 1997), pois o veneno dos primeiros, por ativar mais intensamente os fatores II e X (Kamiguti, 1988; Furtado et al., 1991) e, portanto, consumir outros fatores da coagulação, tem maior ação coagulante do que o dos últimos (Rosenfeld, Hampe, Kelen, 1959; Kamiguti, 1988; Furtado et al., 1991). O efeito trombina-símile, entretanto, parece não ser dependente da idade do animal (Furtado et al., 1991). Ferreira et al. (1992b), avaliando a toxicidade dos venenos de nove espécies de serpentes do gênero *Bothrops*, demonstraram que os venenos com maior atividade coagulante eram aqueles extraídos de *B. pradoi*, *B. erythromelas* e *B. neuwied*, e os de menor atividade, extraídos de *B. cotiara* e *B. alternatus*.

Hutton & Warrell (1993), numa revisão, sintetizaram as ações na hemostasia dos componentes dos venenos de várias famílias de serpentes, inclusive a *Viperidae*. Correlacionaram: incoagulabilidade sangüínea e sangramento em ferimentos recentes com pró-coagulantes, anticoagulantes e

fibrinolíticos; sangramento espontâneo local e sistêmico (a depender do menor ou maior grau de envenenamento, respectivamente) com hemorragias; hemólise microangiopática, coagulação intravascular disseminada (CIVD) e infarto (renal, pulmonar, hipofisário etc) com ativadores dos fatores II e X; por fim, petéquias, trombocitopenia e pobre retração do coágulo com indutores/inibidores da agregação plaquetária.

Em consequência dessas alterações da hemostasia, as vítimas humanas podem ter evoluções clínicas graves e complicadas principalmente por: CIVD (Kornalik & Vorlova, 1990; Bratt & Boos, 1992), embolia pulmonar, infarto cerebral e do miocárdio (Thomas et al., 1995), descolamento prematuro de placenta (Zugaib et al., 1985), hematoma extradural (Kouyoumdjian et al., 1991) e hemorragia subaracnóidea (Barros & Januário, 1986). Entretanto, na grande maioria dos envenenamentos, ocorre coagulopatia de consumo, em que a alteração da coagulação e, em alguns casos, o sangramento leve, são as únicas repercussões clínicas para os pacientes (Ribeiro & Jorge, 1997).

Os casos de óbito parecem ocorrer principalmente por: insuficiência renal (Teixeira, 1979; Amaral et al., 1985 e 1986; Nishioka & Silveira, 1992b; Ribeiro et al., 1998), choque (Teixeira, 1979; Nishioka & Silveira, 1992b; Milani Júnior et al., 1997; Ribeiro et al., 1998), insuficiência respiratória e septicemia (Ribeiro et al., 1998).

Os mecanismos aventados na etiopatogenia da insuficiência renal são: a ação tóxica direta do próprio veneno nos rins; a má perfusão renal causada por choque periférico prolongado, vasoespasmo e CIVD, que resulta na obstrução de arteríolas renais e capilares glomerulares por trombos e fibrina (Teixeira, 1979; Amaral et

al., 1985; Milani Júnior et al., 1997). Os quadros histopatológicos têm sido descritos principalmente como: necrose tubular aguda, necrose cortical bilateral e glomerulonefrite com proliferação mesangial (Teixeira, 1979; Amaral et al., 1986; Rezende et al., 1989; Milani Júnior et al., 1997). Burdmann et al. (1993) administraram veneno de *B. jararaca* na veia de ratos e detectaram, além da deposição maciça de fibrina nos capilares glomerulares, presença de hemólise intravascular. Os autores consideraram essas alterações como responsáveis pela diminuição da taxa de filtração glomerular, também observada.

Constituintes do próprio veneno botrópico, que potencializam a ação da bradicinina por inibirem a enzima de conversão da angiotensina (Ferreira et al., 1992a), e substâncias liberadas em consequência da lesão endotelial provocada pelo veneno, como o óxido nítrico (Glusa, Brauns, Stocker, 1991; Resende et al., 1997), podem causar hipotensão e choque. Hemorragia, grandes seqüestros de líquidos e proteínas na área picada (Brasil, 1998), vômitos e sudorese, contribuem para esses desequilíbrios hemodinâmicos. É referido que, quando o veneno é inoculado em grande quantidade e/ou em regiões muito vascularizadas e/ou no interior do próprio vaso, o choque poderá ocorrer precocemente (Teixeira, 1979; Resende et al., 1997).

Têm sido associadas ao óbito no acidente botrópico: picadas por serpentes de grande porte (Milani Júnior et al., 1997) que, ao inocularem veneno em maior quantidade do que as de pequeno porte (Puerto, Salomão, Laporta-Ferreira, 1996), causam, mais freqüentemente, dano tecidual local, representado por bolha, necrose e a consequente formação de abscesso (Ribeiro & Jorge, 1990); picadas na perna, mais freqüentemente causadas por serpentes de grande porte (Ribeiro & Jorge, 1990), em cujos tecidos os dentes inoculadores de veneno podem ser introduzidos mais

profundamente; idade do paciente superior a 50 anos, quando outras lesões orgânicas prévias podem estar comumente associadas, agravando o quadro clínico do envenenamento; por fim, tempo entre acidente e atendimento (Ribeiro et al., 1998). Diversas publicações têm salientado a importância da administração precoce do soro poliespecífico para a neutralização da peçonha circulante, antes do aparecimento das lesões teciduais (Rosenfeld, 1971; Jorge & Ribeiro, 1990; Brasil, 1998). Os 43 pacientes que faleceram no Estado de São Paulo no período de 1988 a 1993, devido a envenenamento por serpentes, principalmente do gênero *Bothrops*, foram atendidos, em média, mais tardiamente do que os outros que sobreviveram (Ribeiro et al., 1998). Por outro lado, ao contrário do que se espera, não tem sido encontrada associação entre o intervalo de tempo do acidente ao atendimento e formação de necrose e abscesso na região anatômica picada (Nishioka & Silveira, 1992b; Ribeiro, 1996).

Um estudo, realizado em área de prevalência de *Bothrops jararaca*, mostrou que os casos de envenenamento botrópico que evoluíram com necrose e/ou abscesso e/ou choque e/ou óbito, apresentaram a mesma proporção de incoagulabilidade sangüínea que aqueles sem tais manifestações (Ribeiro & Jorge, 1985). A demonstração de que a coagulopatia não apresenta forte associação com o grau de envenenamento na região anatômica picada, levou à sua retirada dos critérios de gravidade, com vistas a se administrar maior dose de soro (Jorge & Ribeiro, 1990; Brasil, 1987 e 1998). Por outro lado, vários estudos têm mostrado associação entre coagulopatia e evolução clínica para necrose, abscesso e óbito. Barrantes, Solís, Bolaños (1985), avaliando a coagulação

sangüínea de 18 pacientes picados por *Bothrops asper*, na América Central, demonstraram que as alterações de diversos testes da coagulação como tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial e dosagem dos fatores I e II, tinham boa associação com a severidade do envenenamento na região picada, caracterizada principalmente pela presença de edema intenso, necrose e sangramento. Ferreira et al. (1992b), estudando venenos botrópicos em animais de laboratório, verificaram associação significativa entre atividades necrotizante e coagulante de tais venenos. Nishioka & Silveira (1992b), numa avaliação retrospectiva de 292 pacientes picados por *Bothrops*, em área de prevalência de *B. moojeni* e *B. neuwied*, atendidos no Hospital Universitário de Uberlândia (MG), encontraram maior número de abscessos entre os pacientes com tempo de coagulação superior a 15 minutos. Ribeiro (1996), num estudo retrospectivo realizado em São Paulo, avaliando fatores prognósticos para a ocorrência de necrose e abscesso no envenenamento por serpente *B. jararaca*, encontrou, utilizando a técnica de análise multivariada, associação entre coagulopatia e ocorrência de abscessos, embora essa associação não tenha sido muito forte. Saborío, González, Cambronero (1998), pesquisando, de forma retrospectiva, a epidemiologia e os fatores de risco para necrose e abscesso em crianças costarricenses, picadas por diversas serpentes, principalmente as do gênero *Bothrops*, notaram a existência de associação entre concentração sangüínea de fibrinogênio inferior a 100g/dl e evolução para tais complicações. Ribeiro et al. (1998), num estudo retrospectivo de 43 casos de óbito por serpentes peçonhentas no Estado de São Paulo, entre os anos de 1988 e

1993, observaram que, em todos os casos de óbito causados por *Bothrops* em que foi possível avaliar a coagulação, ela estava alterada.

Em função dos dados contraditórios expostos acima, nota-se que é importante determinar o real papel da coagulopatia no envenenamento por serpentes do gênero *Bothrops*, seu significado clínico e prognóstico e, por fim, a influência que deve exercer na terapêutica proposta para essas intoxicações.

3 - OBJETIVOS

Conhecer fatores epidemiológicos e clínicos que possam estar associados à incoagulabilidade sangüínea no envenenamento por serpentes do gênero *Bothrops*.

Verificar se essa alteração da coagulação associa-se à evolução clínica dos pacientes.

4 - MATERIAL E MÉTODO

Foram analisados, retrospectivamente, 2.991 casos de acidentes por serpentes do gênero *Bothrops*, atendidos no Hospital Vital Brazil do Instituto Butantan (HVB-IB), no período de 1981 a 1990.

O diagnóstico do acidente botrópico baseou-se na epidemiologia, nas manifestações clínicas e laboratoriais e, quando possível, na identificação da serpente ⁴.

Uma ficha previamente elaborada, apresentada de forma compreensível em anexo, foi utilizada para a coleta dos dados sobre as variáveis epidemiológicas, clínicas e laboratoriais, obtidos a partir dos prontuários médicos. Foi possível coletar, com regularidade, as seguintes variáveis: mês de ocorrência e horário do acidente; sexo e idade do paciente; região anatômica picada; presença de dor, edema, equimose, bolha, necrose e abscesso na região anatômica picada; ocorrência de amputação, sangramento sistêmico, choque, insuficiência renal e óbito; uso de torniquete; realização de incisão na região anatômica picada; dose do soro poliespecífico administrada; tempos entre acidente e chegada ao HVB e entre chegada ao HVB e início da soroterapia. Em muitos casos, pôde-se obter a informação sobre o tamanho da serpente *B. jararaca* que, segundo critérios adotados por biólogos do Laboratório de Herpetologia do Instituto Butantan, era considerada de grande porte (provavelmente adulta), quando seu comprimento excedia 40 cm e de pequeno

⁴ O HVB-IB atende somente a pacientes picados por animais peçonhentos, possuindo equipe médica especializada e prontuários dirigidos para a obtenção de informações sobre essas intoxicações exógenas.

porte (provavelmente juvenil), quando seu comprimento era igual ou inferior a 40 cm. Em alguns casos, foi referida a presença ou não de presa recém-deglutida no tubo digestivo da serpente.

Os pacientes foram agrupados entre aqueles que não apresentaram incoagulabilidade sangüínea (GRUPO 1) e aqueles que apresentaram tal alteração (GRUPO 2).

A avaliação da coagulação era feita à admissão dos pacientes no HVB e repetida horas após, caso necessário. Era realizada por observação de alguns mililitros de sangue coletados em seringa plástica, sem formação de espuma, colocados em dois tubos de vidro (13 x 100 mm), limpos e secos, em banho-maria a 37°C mas, às vezes, à temperatura ambiente. Enquanto um dos tubos era inclinado no sentido da posição horizontal, suave e periodicamente, com o objetivo de verificar se o sangue estava líquido e escorria por sua parede ou se havia coagulado, o outro tubo ficava em repouso para confirmar ou não o resultado obtido com o primeiro.

Considerou-se como presença de sangue incoagulável a ausência de coagulação após a observação do sangue por 20 minutos (Sano-Martins et al., 1994).

A ocorrência das variáveis em cada grupo foi comparada pelo teste do qui-quadrado, exceção feita para óbito, onde foi usado o teste exato de Fisher, em função da pequena freqüência de casos esperados (menor que cinco) (Berquó, De Souza, Gottlieb, 1981; Vieira, 1981). Para tal, foram utilizados os programas EPIINFO (versão 5. 01b) (Dean et al., 1990) e PROPHET (versão 5. 0) (BBN Systems & Technologies Division, 1997). O nível de significância adotado foi de 5%.

5 - RESULTADOS

Associaram-se positivamente à incoagulabilidade sangüínea ($p < 0,05$): ocorrência dos acidentes nos últimos meses do ano (tabela 1); picadas em segmentos distais dos membros inferiores (tabela 7); presença de dor (tabela 8), edema (tabela 9) e equimose (tabela 10) na região anatômica picada; ocorrência de sangramento sistêmico (tabela 15) e choque (tabela 16); dose do soro poliespecífico administrada (tabela 21); tempo entre acidente e chegada ao HVB (tabela 22). Associaram-se negativamente à incoagulabilidade sangüínea ($p < 0,05$): tamanho da serpente *B. jararaca* (tabela 3); uso de torniquete (tabela 19); tempo entre chegada ao HVB e início da soroterapia (tabela 23). Não se associaram à incoagulabilidade sangüínea ($p > 0,05$): horário do acidente (tabela 2); presença de presa recém-deglutida no tubo digestivo da serpente (tabela 4); sexo (tabela 5) e idade (tabela 6) do paciente; presença de bolha (tabela 11), necrose (tabela 12) e abscesso (tabela 13) na região anatômica picada; ocorrência de amputação (tabela 14), insuficiência renal (tabela 17) e óbito (tabela 18); realização de incisão na região anatômica picada (tabela 20).

Após cada tabela, os resultados são apresentados na forma de gráfico.

Tabela 1- Pacientes picados por *Bothrops* segundo o mês em que ocorreu o acidente e presença de incoagulabilidade sangüínea, HVB, 1981 a 1990.

Mês	Sangue					
	Coagulável		Incoagulável		Total	
	nº	%	nº	%	nº	%
Janeiro	205	12,85	174	12,46	379	12,67
Fevereiro	167	10,47	137	9,81	304	10,16
Março	255	15,99	165	11,82	420	14,04
Abril	187	11,72	147	10,53	334	11,17
Maio	81	5,08	57	4,08	138	4,61
Junho	40	2,52	36	2,58	76	2,54
Julho	34	2,13	35	2,52	69	2,32
Agosto	50	3,13	36	2,58	86	2,88
Setembro	46	2,88	63	4,51	109	3,64
Outubro	130	8,15	135	9,67	265	8,86
Novembro	184	11,54	206	14,76	390	13,03
Dezembro	216	13,54	205	14,68	421	14,08
Total	1595	100,00	1396	100,00	2991	100,00

p = 0,004

Gráfico 1

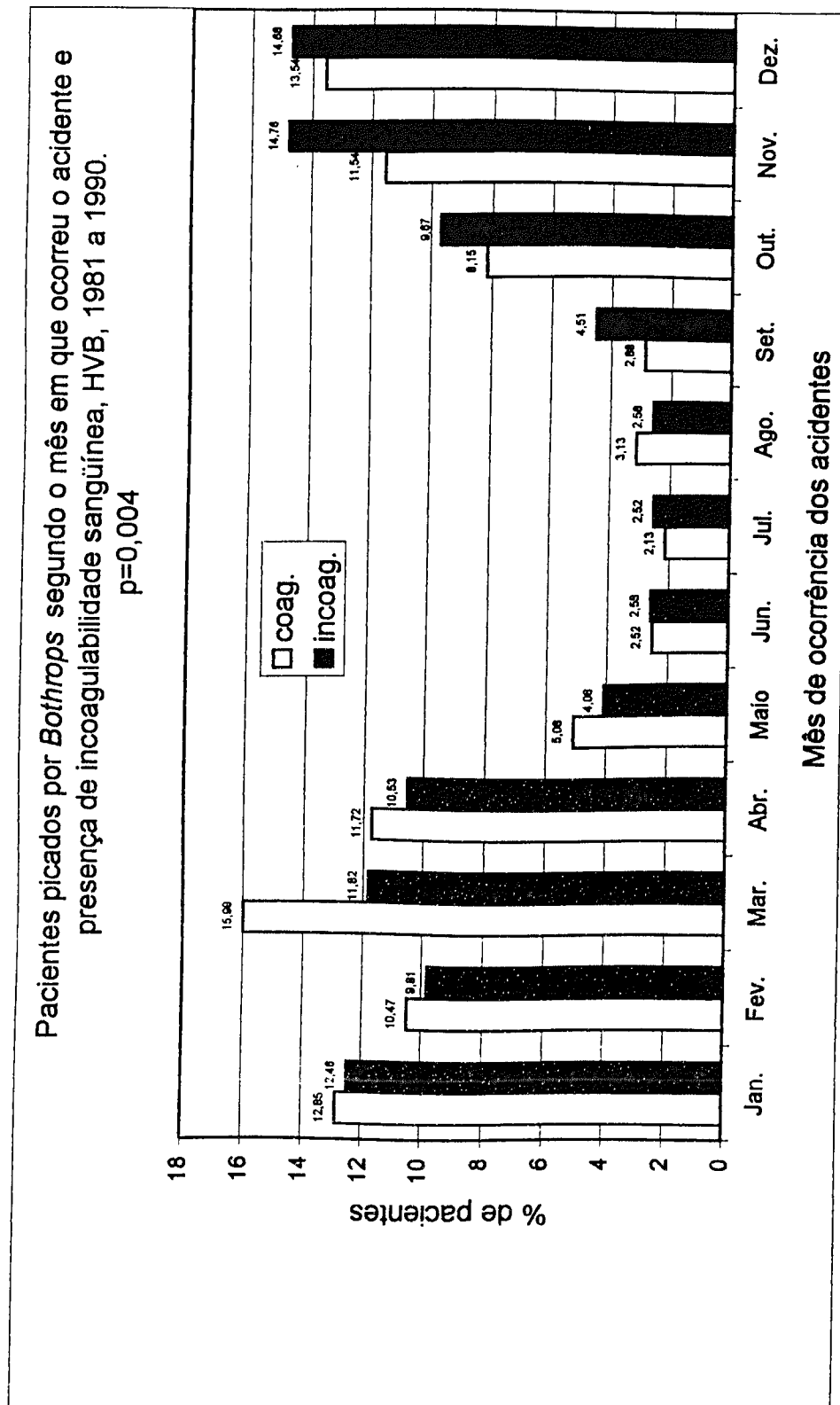


Tabela 2- Pacientes picados por *Bothrops* segundo o horário do acidente e ocorrência de incoagulabilidade sangüínea, HVB, 1981 a 1990.

Horário (horas)	Sangue					
	Coagulável		Incoagulável		Total	
	n°	%	n°	%	n°	%
06 —12	517	32,60	411	29,48	928	31,14
12 —18	733	46,22	682	48,92	1415	47,48
18 —24	316	19,92	282	20,23	598	20,07
24 —06	20	1,26	19	1,37	39	1,31
Total	1586	100,00	1394	100,00	2980 *	100,00

* Em 11 casos não foi possível obter o horário do acidente.
p = 0,314

Gráfico 2

Pacientes picados por *Bothrops* segundo o horário do acidente e ocorrência de incoagulabilidade sangüínea, HVB, 1981 a 1990.
 $p=0,314$

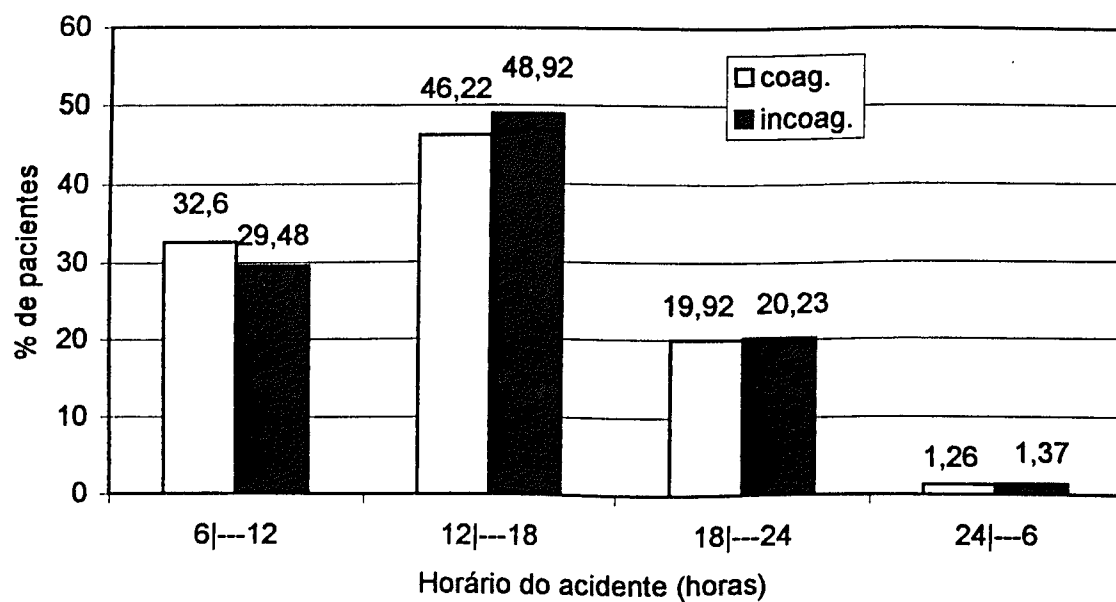


Tabela 3- Pacientes picados por *Bothrops jararaca* segundo o tamanho da serpente e ocorrência de incoagulabilidade sangüínea, HVB, 1981 a 1990.

Tamanho da serpente	Sangue					
	Coagulável		Incoagulável		Total	
	nº	%	nº	%	nº	%
> 40cm	377	52,51	219	36,32	596	45,12
≤ 40cm	341	47,49	384	63,68	725	54,88
Total	718	100,00	603	100,00	1321*	100,00

* Foram identificadas mais 15 *Bothrops* de outras espécies. Em 1.655 acidentes não foi possível a identificação das serpentes envolvidas.
p = 0,000...

Gráfico 3

Pacientes picados por *Bothrops jararaca* segundo o tamanho da serpente e ocorrência de incoagulabilidade sangüínea, HVB, 1981 a 1990.
 $p=0,000...$

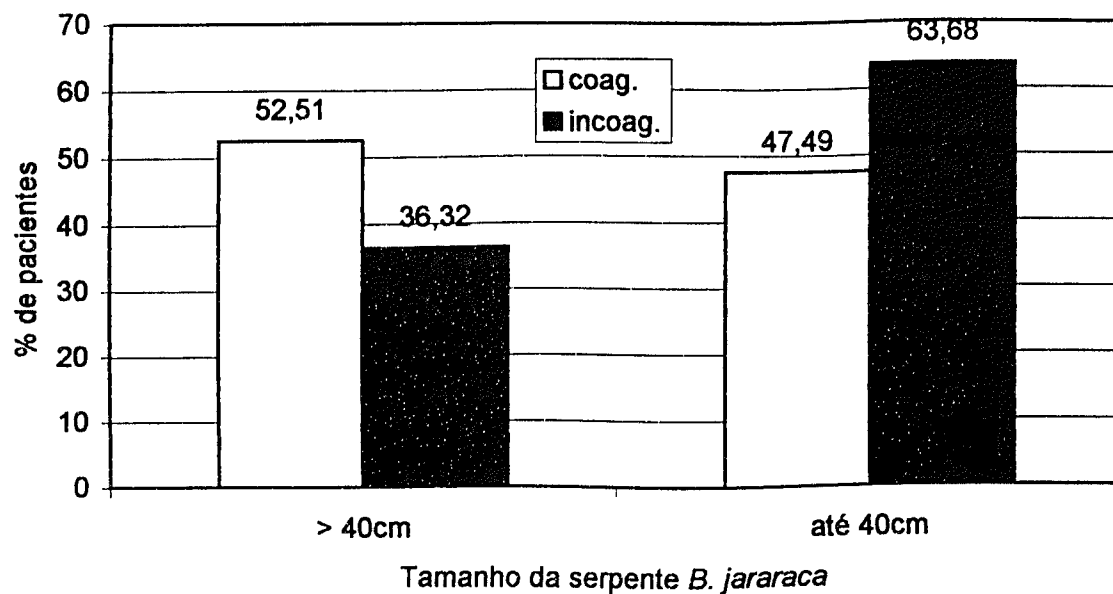


Tabela 4- Pacientes picados por *Bothrops* segundo presença de presa recém-deglutida no tubo digestivo da serpente e ocorrência de incoagulabilidade sanguínea, HVB, 1981 a 1990.

Serpente alimentada	Sangue				Total	
	Coagulável		Incoagulável		n°	%
	n°	%	n°	%		
Sim	10	9,01	9	9,57	19	9,27
Não	101	90,99	85	90,43	186	90,73
Total	111	100,00	94	100,00	205 *	100,00

* Em 2.786 acidentes não foi possível obter informações sobre o conteúdo do tubo digestivo da serpente.
 $p = 0,889$

Gráfico 4

Pacientes picados por *Bothrops* segundo presença de presa recém-deglutida no tubo digestivo da serpente e ocorrência de incoagulabilidade sanguínea, HVB, 1981 a 1990.

$p=0,889$

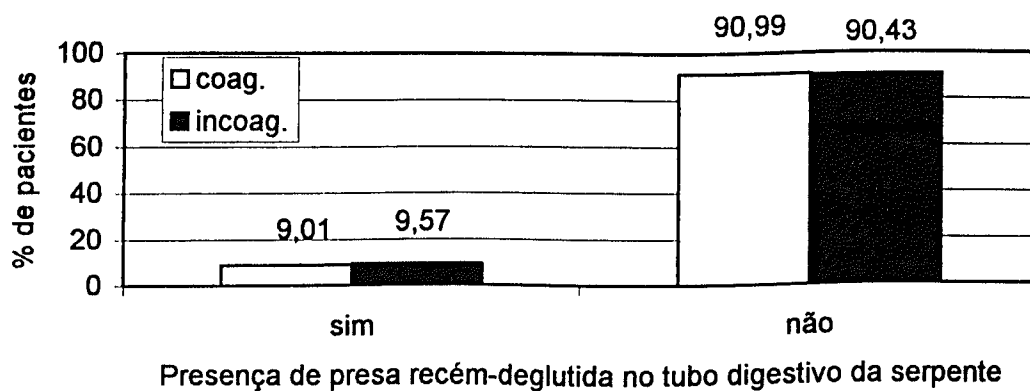


Tabela 5- Pacientes picados por *Bothrops* segundo o sexo e ocorrência de incoagulabilidade sangüínea, HVB, 1981 a 1990.

Sexo	Sangue					
	Coagulável		Incoagulável		Total	
	n°	%	n°	%	n°	%
Feminino	382	23,95	350	25,07	732	24,47
Masculino	1213	76,05	1046	74,93	2259	75,53
Total	1595	100,00	1396	100,00	2991	100,00

$p = 0,476$

Gráfico 5

Pacientes picados por *Bothrops* segundo o sexo e ocorrência de incoagulabilidade sangüínea, HVB, 1981 a 1990.
p=0,476

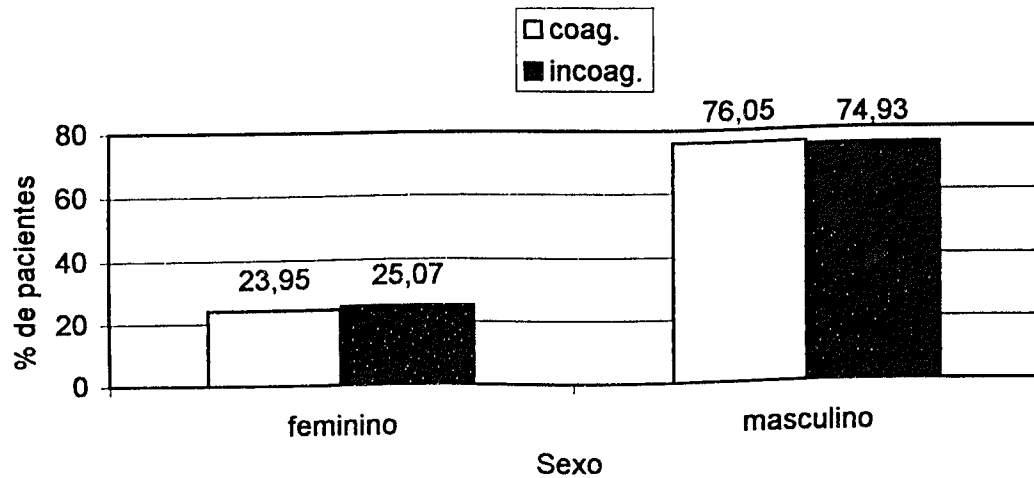


Tabela 6- Pacientes picados por *Bothrops* segundo idade e ocorrência de incoagulabilidade sangüínea, HVB, 1981 a 1990.

Idade (anos)	Sangue					
	Coagulável		Incoagulável		Total	
	n°	%	n°	%	n°	%
00—10	185	11,60	189	13,54	374	12,50
10 —20	415	26,02	372	26,65	787	26,31
20 —30	299	18,75	246	17,62	545	18,22
30 —40	237	14,86	202	14,47	439	14,68
40 —50	199	12,48	160	11,46	359	12,00
50 —60	146	9,15	124	8,88	270	9,03
60 e +	114	7,14	103	7,38	217	7,26
Total	1595	100,00	1396	100,00	2991	100,00

$p = 0,717$

Gráfico 6

Pacientes picados por *Bothrops* segundo idade e ocorrência de incoagulabilidade sangüínea, HVB, 1981 a 1990.
 $p=0,717$

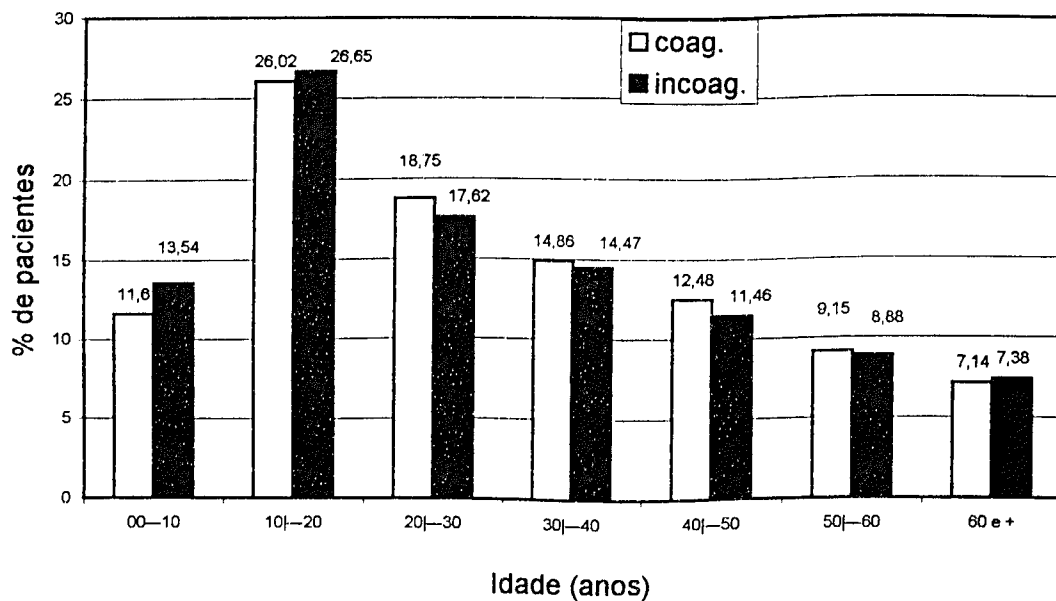


Tabela 7- Pacientes picados por *Bothrops* segundo região anatômica picada e ocorrência de incoagulabilidade sangüínea, HVB, 1981 a 1990.

Região anatômica	Sangue					
	Coagulável		Incoagulável		Total	
	n°	%	n°	%	n°	%
Pé e dedos	682	42,79	753	53,98	1435	48,00
Mão e dedos	384	24,09	258	18,49	642	21,48
Perna	252	15,81	136	9,75	388	12,98
Tornozelo	178	11,17	188	13,48	366	12,24
Braço e antebraço	56	3,51	37	2,65	93	3,11
Cabeça e tronco	12	0,75	13	0,93	25	0,84
Joelho e coxa	30	1,88	10	0,72	40	1,35
Total	1594	100,00	1395	100,00	2989 *	100,00

* Em 2 pacientes não foi possível definir, com precisão, a região anatômica picada.
p = 0,000...

Gráfico 7

Pacientes picados por *Bothrops* segundo região anatômica picada e ocorrência de incoagulabilidade sangüínea, HVB, 1981 a 1990.
 $p=0,000...$

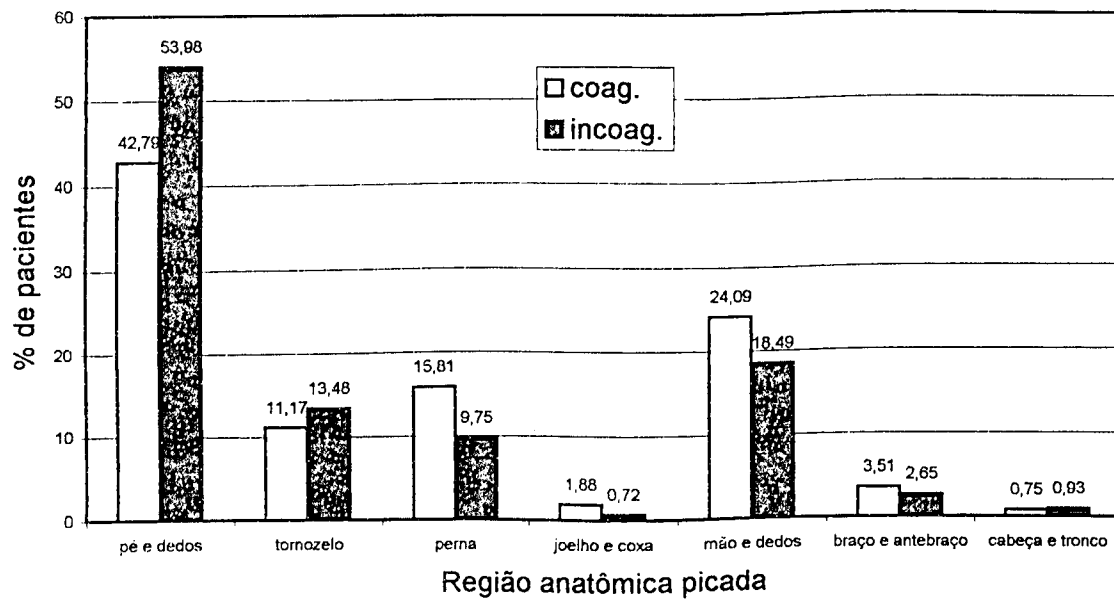


Tabela 8- Pacientes picados por *Bothrops* segundo ocorrência de dor na região anatômica picada e incoagulabilidade sangüínea, HVB, 1981 a 1990.

Dor	Sangue					
	Coagulável		Incoagulável		Total	
	n°	%	n°	%	n°	%
Sim	1468	92,04	1388	99,43	2856	95,49
Não	127	7,96	8	0,57	135	4,51
Total	1595	100,00	1396	100,00	2991	100,00

p = 0,000...

Gráfico 8

Pacientes picados por *Bothrops* segundo ocorrência de dor na região anatômica picada e incoagulabilidade sangüínea, HVB, 1981 a 1990.
 $p=0,000...$

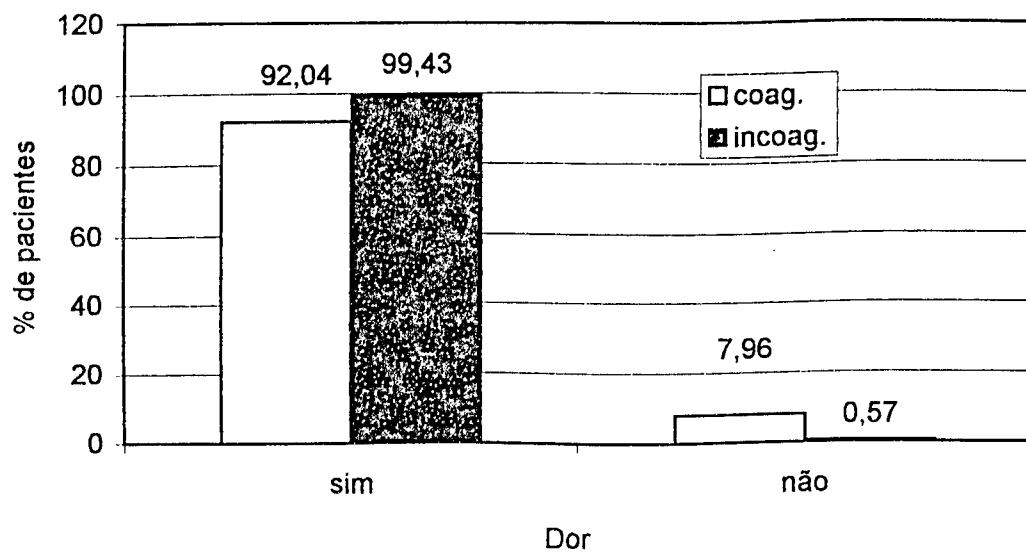


Tabela 9- Pacientes picados por *Bothrops* segundo ocorrência de edema na região anatômica picada e incoagulabilidade sanguínea, HVB, 1981 a 1990.

Edema	Sangue					
	Coagulável		Incoagulável		Total	
	n°	%	n°	%	n°	%
Sim	1464	91,79	1387	99,36	2851	95,32
Não	131	8,21	9	0,64	140	4,68
Total	1595	100,00	1396	100,00	2991	100,00

p = 0,000...

Gráfico 9

Pacientes picados por *Bothrops* segundo ocorrência de edema na região anatômica picada e incoagulabilidade sangüínea, HVB, 1981 a 1990.
 $p=0,000...$

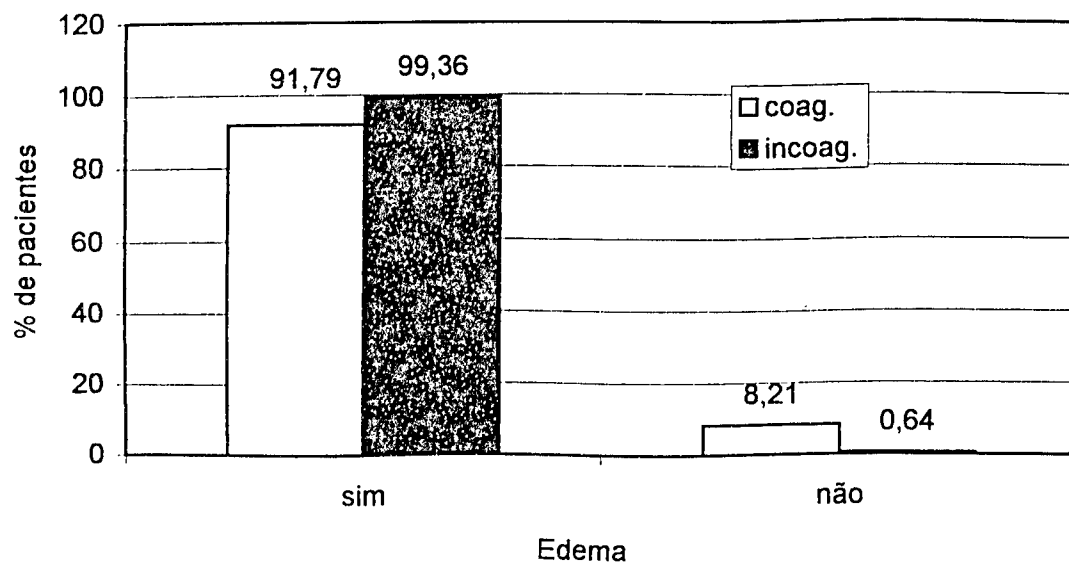


Tabela 10- Pacientes picados por *Bothrops* segundo ocorrência de equimose na região anatômica picada e incoagulabilidade sangüínea, HVB, 1981 a 1990.

Equimose	Sangue					
	Coagulável		Incoagulável		Total	
	n°	%	n°	%	n°	%
Sim	778	48,78	897	64,26	1675	56,00
Não	817	51,22	499	35,74	1316	44,00
Total	1595	100,00	1396	100,00	2991	100,00

$p = 0,000...$

Gráfico 10

Pacientes picados por Bothrops segundo ocorrência de equimose na região anatômica picada e incoagulabilidade sangüínea, HVB, 1981 a 1990.

$p=0,000...$

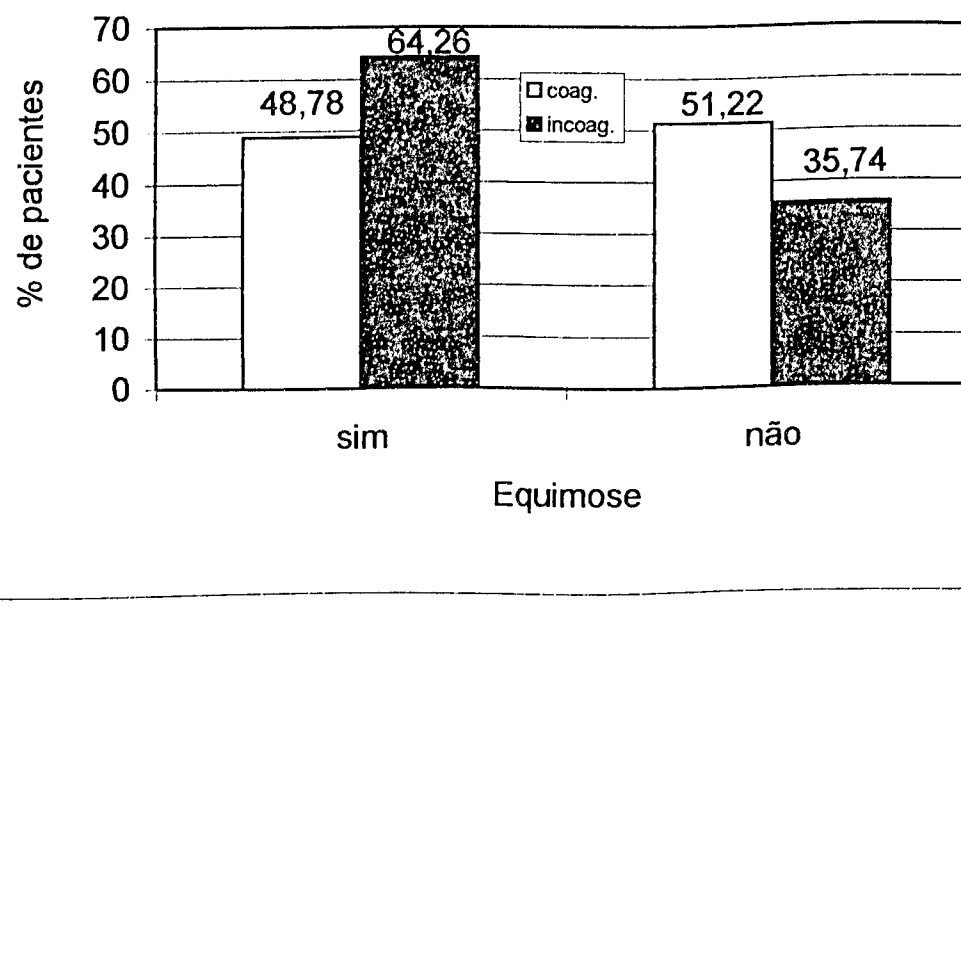


Tabela 11- Pacientes picados por *Bothrops* segundo ocorrência de bolha na região anatômica picada e incoagulabilidade sangüínea, HVB, 1981 a 1990.

Bolha	Sangue					
	Coagulável		Incoagulável		Total	
	n°	%	n°	%	n°	%
Sim	196	12,29	199	14,26	395	13,21
Não	1399	87,71	1197	85,74	2596	86,79
Total	1595	100,00	1396	100,00	2991	100,00

p = 0,112

Gráfico 11

Pacientes picados por *Bothrops* segundo ocorrência de bolha na região antômica picada e incoagulabilidade sangüínea, HVB, 1981 a 1990.
 $p=0,112$

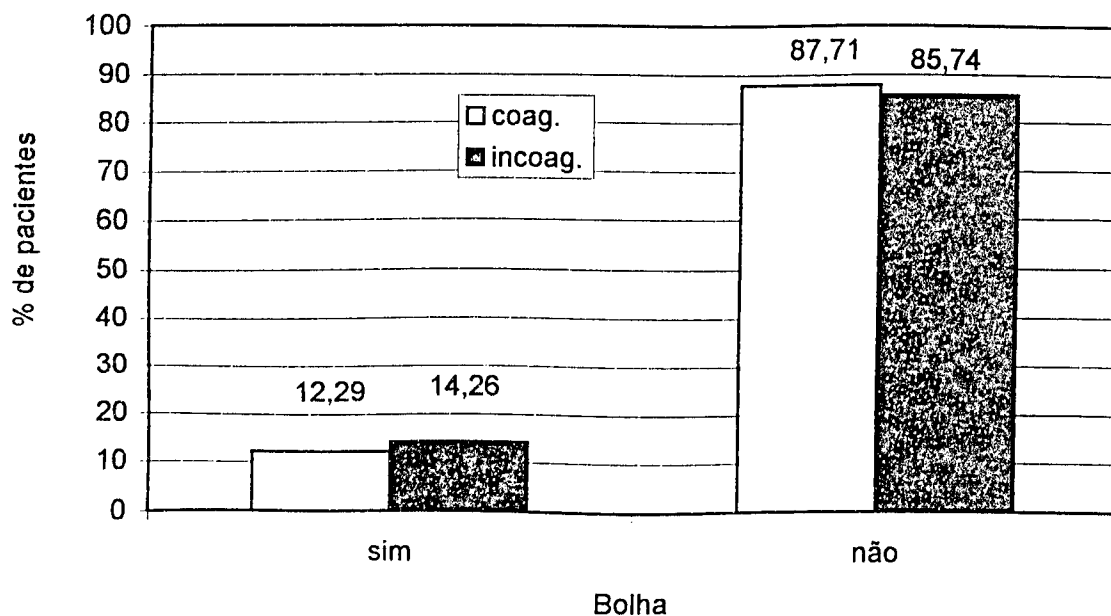


Tabela 12- Pacientes picados por *Bothrops* segundo ocorrência de necrose na região anatômica picada e incoagulabilidade sangüínea, HVB, 1981 a 1990.

Necrose	Sangue					
	Coagulável		Incoagulável		Total	
	n°	%	n°	%	n°	%
Sim	233	14,61	222	15,90	455	15,21
Não	1362	85,39	1174	84,10	2536	84,79
Total	1595	100,00	1396	100,00	2991	100,00

p = 0,325

Gráfico 12

Pacientes picados por *Bothrops* segundo ocorrência de necrose na região anatômica picada e incoagulabilidade sangüínea, HVB, 1981 a 1990.
 $p=0,325$

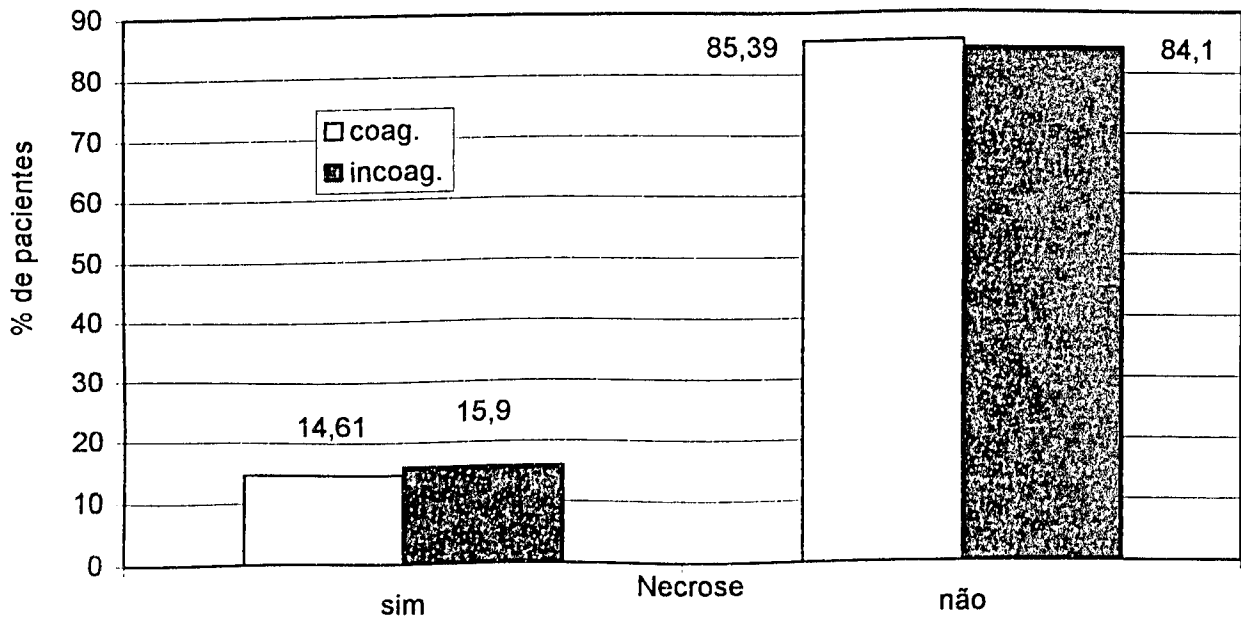


Tabela 13- Pacientes picados por *Bothrops* segundo ocorrência de abscesso na região anatômica picada e incoagulabilidade sangüínea, HVB, 1981 a 1990.

Abscesso	Sangue				Total	
	Coagulável		Incoagulável			
	n°	%	n°	%	n°	%
Sim	147	9,22	150	10,75	297	9,93
Não	1448	90,78	1246	89,25	2694	90,07
Total	1595	100,00	1396	100,00	2991	100,00

p = 0,163

Gráfico 13

Pacientes picados por *Bothrops* segundo ocorrência de abscesso na região anatômica picada e incoagulabilidade sanguínea, HVB, 1981 a 1990.
 $p=0,163$

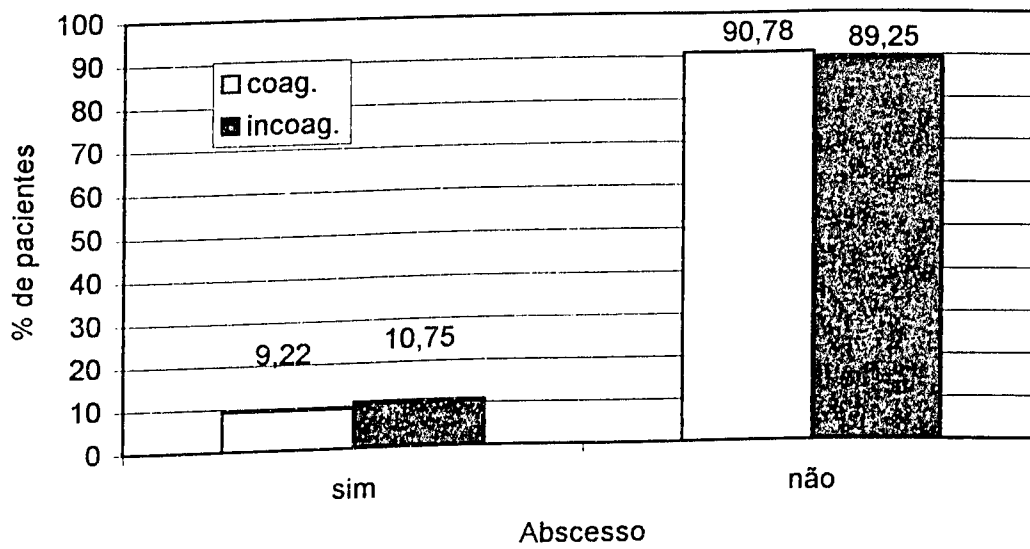


Tabela 14- Pacientes picados por *Bothrops* segundo ocorrência de amputação e presença de incoagulabilidade sangüínea, HVB, 1981 a 1990.

Amputação	Sangue				Total	
	Coagulável		Incoagulável			
	n°	%	n°	%	n°	%
Sim	7	0,44	11	0,78	18	0,60
Não	1588	99,56	1385	99,22	2973	99,40
Total	1595	100,00	1396	100,00	2991	100,00

p = 0,218

Gráfico 14

Pacientes picados por *Bothrops* segundo ocorrência de amputação e incoagulabilidade sangüínea, HVB, 1981 a 1990.
 $p=0,218$

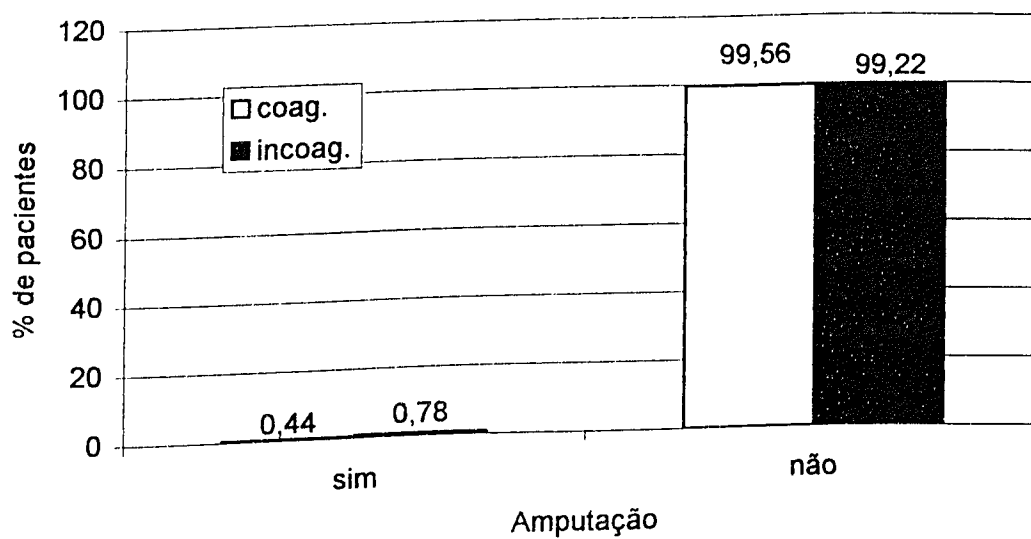


Tabela 15- Pacientes picados por *Bothrops* segundo ocorrência de sangramento sistêmico e incoagulabilidade sangüínea, HVB, 1981 a 1990.

Sangramento sistêmico	Sangue					
	Coagulável		Incoagulável		Total	
	n°	%	n°	%	n°	%
Sim	85	5,32	276	19,77	361	12,07
Não	1510	94,68	1120	80,23	2630	87,93
Total	1595	100,00	1396	100,00	2991	100,00

A gengivorragia (266 casos) e a hematúria (27 casos) foram os sangramentos sistêmicos mais freqüentes.
 $p = 0,000...$

Gráfico 15

Pacientes picados por *Bothrops* segundo ocorrência de sangramento sistêmico e incoagulabilidade sangüínea, HVB, 1981 a 1990.
 $p=0,000...$

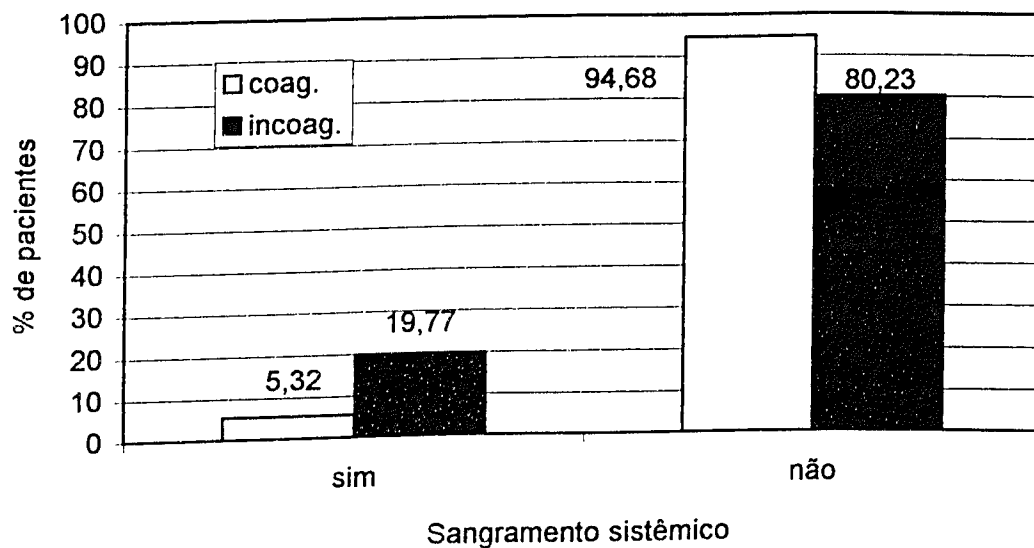


Tabela 16- Pacientes picados por *Bothrops* segundo ocorrência de choque e incoagulabilidade sangüínea, HVB, 1981 a 1990.

Choque	Sangue					
	Coagulável		Incoagulável		Total	
	n°	%	n°	%	n°	%
Sim	5	0,31	14	1,00	19	0,64
Não	1590	99,69	1382	99,00	2972	99,36
Total	1595	100,00	1396	100,00	2991	100,00

p = 0,017

Gráfico 16

Pacientes picados por *Bothrops* segundo ocorrência de choque e incoagulabilidade sangüínea, HVB, 1981 a 1990.
 $p=0,017$

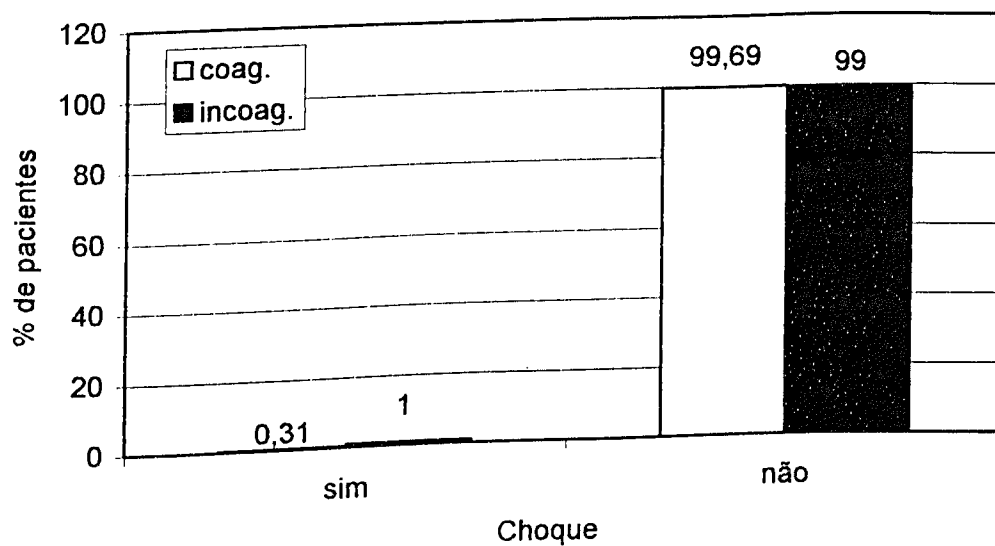


Tabela 17- Pacientes picados por *Bothrops* segundo ocorrência de insuficiência renal e incoagulabilidade sangüínea, HVB, 1981 a 1990.

Insuficiência renal	Sangue					
	Coagulável		Incoagulável		Total	
	n°	%	n°	%	n°	%
Sim	17	1,07	21	1,50	38	1,27
Não	1578	98,93	1375	98,50	2953	98,73
Total	1595	100,00	1396	100,00	2991	100,00

p = 0,285

Gráfico 17

Pacientes picados por *Bothrops* segundo ocorrência de insuficiência renal e incoagulabilidade sangüínea, HVB, 1981 a 1990.
 $p=0,285$

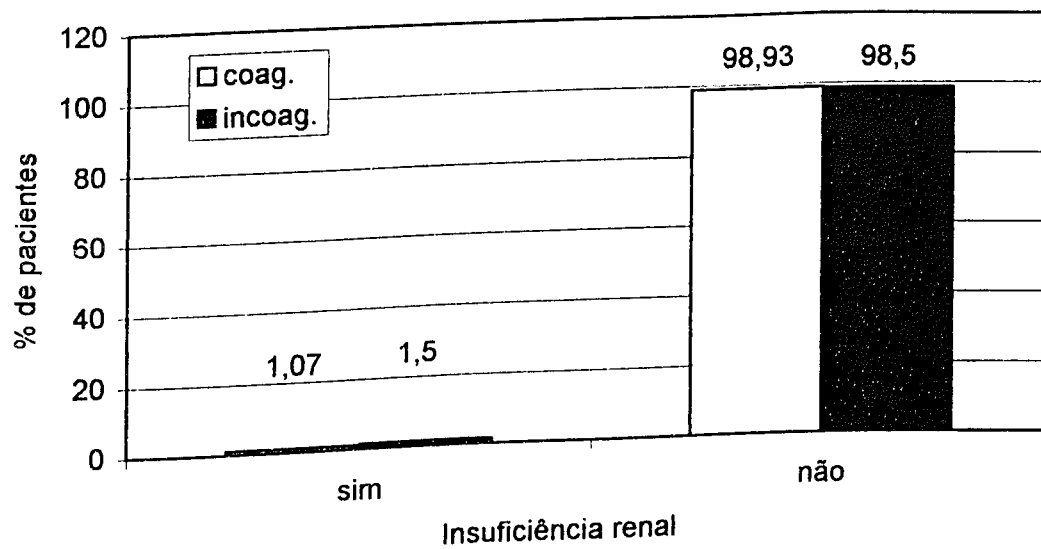


Tabela 18- Pacientes picados por *Bothrops* segundo ocorrência de óbito e incoagulabilidade sangüínea, HVB, 1981 a 1990.

Óbito	Sangue				Total	
	Coagulável		Incoagulável		n°	%
	n°	%	n°	%		
Sim	3	0,18	2	0,14	5	0,17
Não	1592	99,82	1394	99,86	2986	99,83
Total	1595	100,00	1396	100,00	2991	100,00

Fisher 0,562

Gráfico 18

Pacientes picados por *Bothrops* segundo ocorrência de óbito e incoagulabilidade sangüínea, HVB, 1981 a 1990.
Fisher 0,562

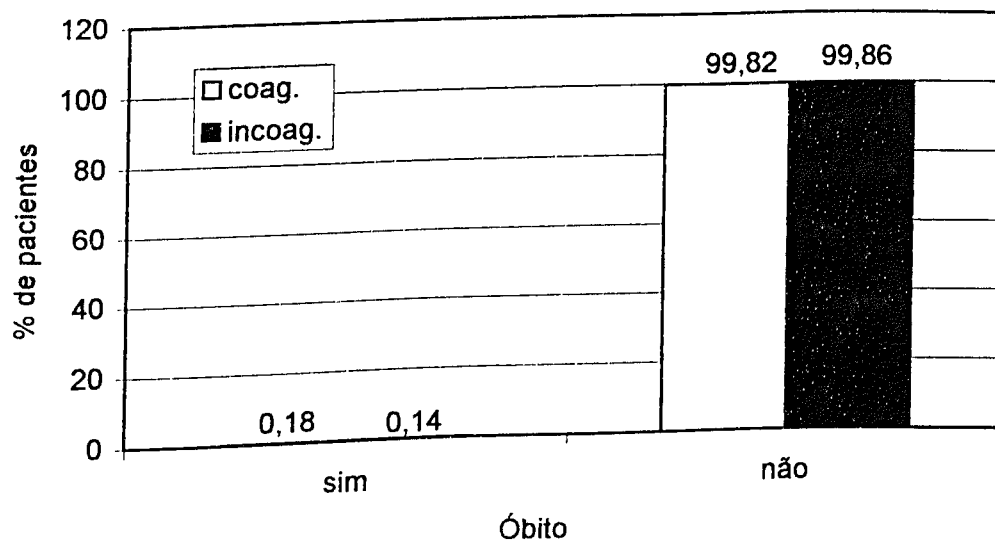


Tabela 19- Pacientes picados por *Bothrops* segundo o uso de torniquete e ocorrência de incoagulabilidade sangüínea, HVB, 1981 a 1990.

Torniquete	Sangue		Incoagulável		Total	
	Coagulável					
	n°	%	n°	%	n°	%
Sim	660	41,38	512	36,68	1172	39,18
Não	935	58,62	884	63,32	1819	60,82
Total	1595	100,00	1396	100,00	2991	100,00

p = 0,008

Gráfico 19

Pacientes picados por *Bothrops* segundo o uso de torniquete e ocorrência de incoagulabilidade sangüínea, HVB, 1981 a 1990.
 $p=0,008$

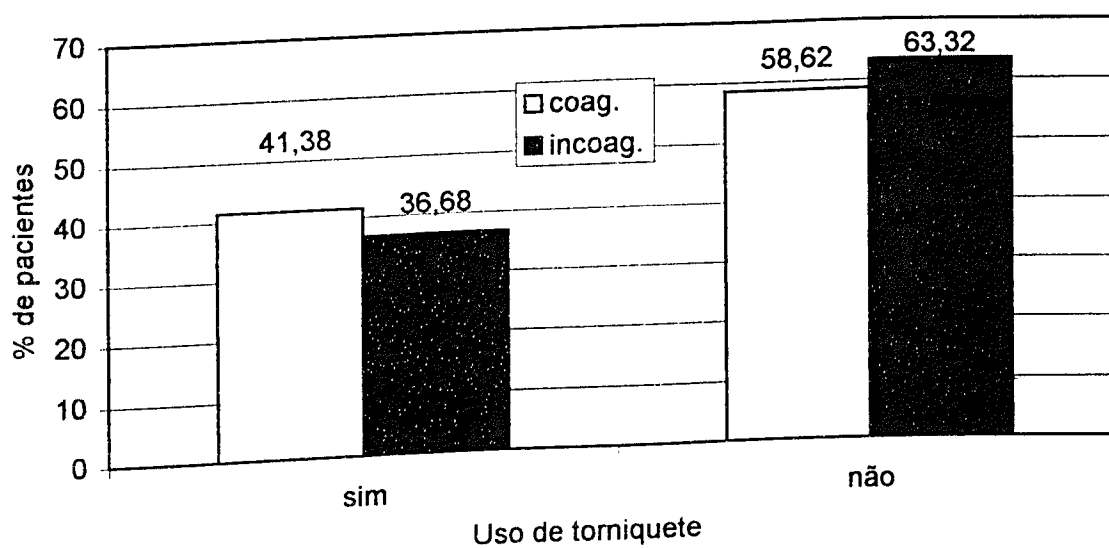


Tabela 20- Pacientes picados por *Bothrops* segundo realização de incisão na região anatômica picada e ocorrência de incoagulabilidade sangüínea, HVB, 1981 a 1990.

Incisão	Sangue					
	Coagulável		Incoagulável		Total	
	nº	%	nº	%	nº	%
Sim	63	3,95	47	3,37	110	3,68
Não	1532	96,05	1349	96,63	2881	96,32
Total	1595	100,00	1396	100,00	2991	100,00

p = 0,397

Gráfico 20

Pacientes picados por *Bothrops* segundo realização de incisão na região anatômica picada e ocorrência de incoagulabilidade sanguínea, HVB, 1981 a 1990.
 $p=0,397$

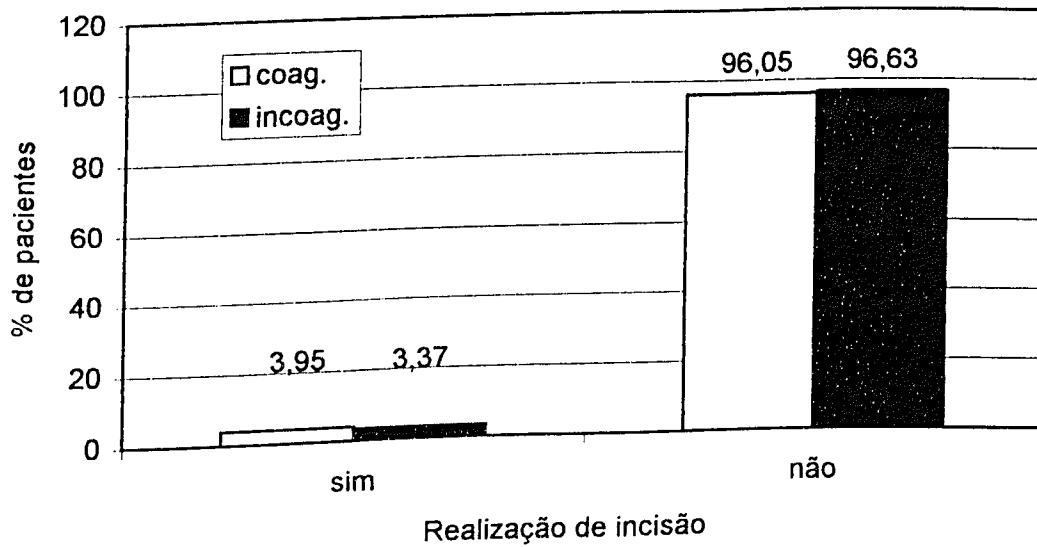


Tabela 21- Pacientes picados por *Bothrops* segundo dose do soro poliespecífico administrada e ocorrência de incoagulabilidade sangüínea, HVB, 1981 a 1990.

Ampolas	Sangue					
	Coagulável		Incoagulável		Total	
	nº	%	nº	%	nº	%
01 —05	561	41,87	406	29,40	967	35,54
05 —10	628	46,87	691	50,04	1319	48,47
10 e +	151	11,26	284	20,56	435	15,99
Total	1340	100,00	1381	100,00	2721 *	100,00

* Em 270 acidentes não houve administração do soro antiofídico.
p = 0,000...

Gráfico 21

Pacientes picados por *Bothrops* segundo dose do soro poliespecífico administrada e ocorrência de incoagulabilidade sangüínea, HVB, 1981 a 1990.
 $p=0,000...$

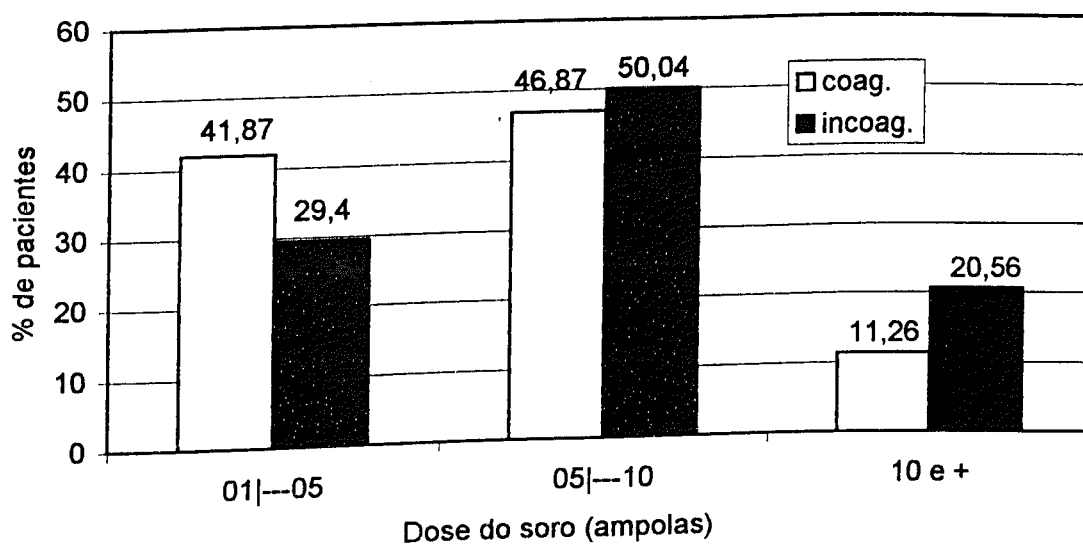


Tabela 22- Pacientes picados por *Bothrops* segundo o tempo entre acidente e chegada ao HVB e ocorrência de incoagulabilidade sangüínea, 1981 a 1990.

Tempo (horas)	Sangue					
	Coagulável		Incoagulável		Total	
	n°	%	n°	%	n°	%
0 — 1	120	7,52	53	3,80	173	5,78
1 —3	732	45,89	628	44,98	1360	45,47
3 —6	432	27,08	453	32,45	885	29,59
6 —12	126	7,91	154	11,03	280	9,36
12 e +	185	11,60	108	7,74	293	9,80
	1595	100,00	1396	100,00	2991	100,00

p = 0,000...

Gráfico 22

Pacientes picados por *Bothrops* segundo o tempo entre acidente e chegada ao HVB e ocorrência de incoagulabilidade sanguínea, 1981 a 1990.
 $p=0,000...$

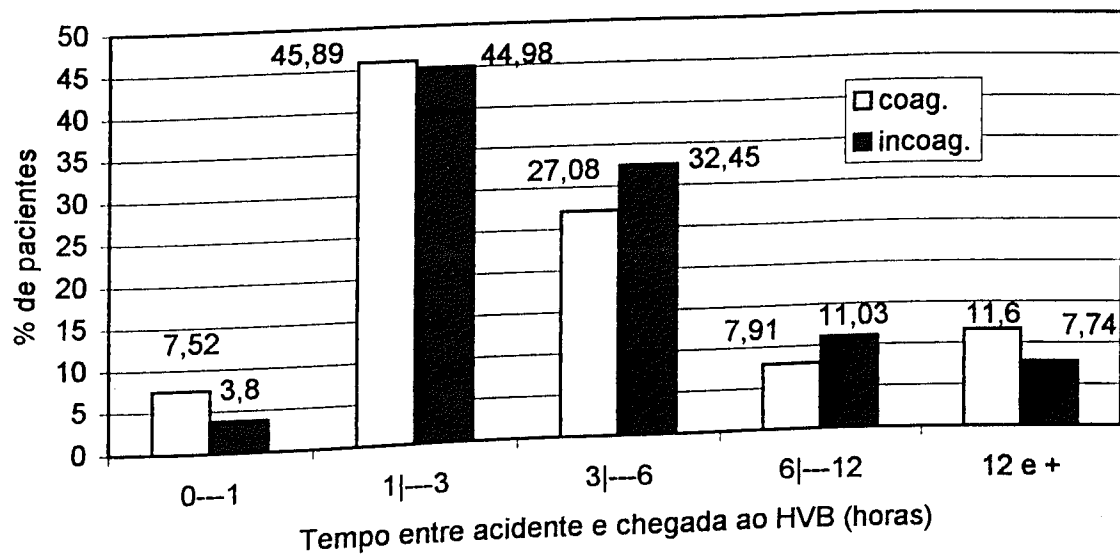


Tabela 23- Pacientes picados por *Bothrops* segundo o tempo entre chegada ao HVB e início da soroterapia e ocorrência de incoagulabilidade sangüínea, 1981 a 1990.

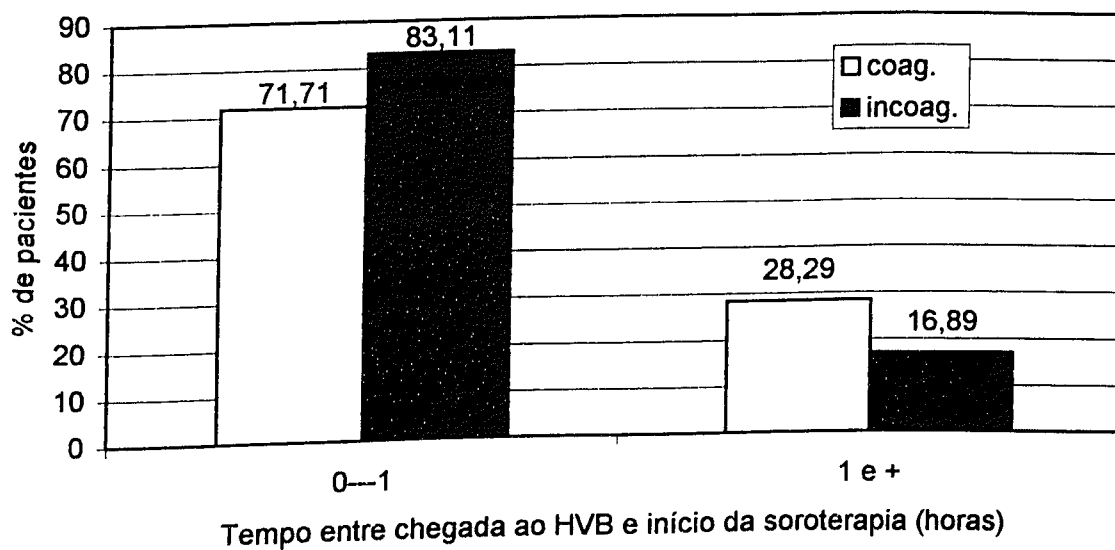
Tempo (horas)	Sangue					
	Coagulável		Incoagulável		Total	
	n°	%	n°	%	n°	%
0 — 1	403	71,71	433	83,11	836	77,19
1 e +	159	28,29	88	16,89	247	22,81
Total	562	100,00	521	100,00	1083 *	100,00

* Em 1.908 acidentes não foi possível determinar o tempo entre chegada ao HVB e início da soroterapia.

p = 0,000...

Gráfico 23

Pacientes picados por *Bothrops* segundo o tempo entre chegada ao HVB e início da soroterapia e ocorrência de incoagulabilidade sangüínea, 1981 a 1990.
 $p=0,000...$



6 - DISCUSSÃO

6.1- MÊS DE OCORRÊNCIA E HORÁRIO DO ACIDENTE

A existência de associação positiva entre incoagulabilidade sangüínea e ocorrência dos acidentes nos últimos meses do ano, demonstrada no presente estudo, pode ser explicada pela diferença entre a sazonalidade dos acidentes por serpentes de grande porte, mais comuns no início do ano, em relação às de pequeno porte, mais freqüentes no fim do ano (Ribeiro & Jorge, 1990), associada ao fato da incoagulabilidade sangüínea ser mais comum no envenenamento por serpentes de pequeno porte em relação às de grande porte (Kouyoumdjian & Polizelli, 1989; Ribeiro & Jorge, 1989a e 1990; Milani Júnior et al., 1997). É necessário salientar, entretanto, que embora tenha havido significância estatística, as diferenças foram muito pequenas, conforme mostra a tabela 1.

Segundo Ribeiro (1996), as variáveis necrose e abscesso também se relacionam ao mês de ocorrência dos acidentes, sendo de maior risco o primeiro bimestre do ano, período em que predominam acidentes por serpentes de grande porte, cujo envenenamento está associado a maior freqüência de lesões teciduais locais do que naquele por serpentes pequenas (Kouyoumdjian & Polizelli, 1989; Ribeiro & Jorge, 1990; Milani Júnior et al., 1997).

A ausência de associação entre incoagulabilidade sangüínea e horário do acidente era esperada, pois não parece haver uma explicação biológica para essa associação.

6.2 - TAMANHO DA SERPENTE *B. jararaca*

A existência de associação negativa entre incoagulabilidade sangüínea e tamanho da serpente confirma dados de estudos prévios (Kouyoumdjian & Polizelli, 1989; Ribeiro & Jorge, 1989a e 1990; Milani Júnior et al., 1997). Isso se deve a um maior poder coagulante apresentado pelo veneno das serpentes de menor comprimento em relação ao das serpentes de maior comprimento (Rosenfeld, Hampe, Kelen, 1959; Kamiguti, 1988; Furtado et al., 1991), por ativar mais intensamente os fatores II e X (Kamiguti, 1988; Furtado et al., 1991) e, portanto, consumir outros fatores da coagulação.

6.3 - PRESENÇA DE PRESA RECÉM-DEGLUTIDA NO TUBO DIGESTIVO DA SERPENTE

Não existe comprovação de que a presença ou ausência de presa recém-deglutida no tubo digestivo da serpente do gênero *Bothrops* determine variação significativa no estoque de veneno nas glândulas e na quantidade de veneno inoculada, a ponto de, num bote defensivo, ocorrer inoculação de maior ou menor quantidade absoluta de agentes coagulantes. Isso justifica, em parte, a ausência de associação entre incoagulabilidade sangüínea e presença de conteúdo alimentar no tubo digestivo da serpente. O número de casos avaliados no presente estudo, entretanto, foi muito pequeno para uma conclusão mais definitiva. Em picadas por *Crotalus viridis*, observou-se que a serpente alimentada é capaz de inocular maior quantidade de veneno (35%) do que a serpente faminta (Hayes, 1993).

6.4 - SEXO E IDADE DO PACIENTE

O volume sangüíneo varia com o sexo e a idade, sendo maior nos homens e menor nas mulheres e crianças (Guyton, 1989; Guyton & Hall, 1997). Assim, haveria maior quantidade de veneno inoculado, proporcionalmente ao volume sangüíneo, no caso de mulheres e, sobretudo, crianças, em relação aos homens. As variáveis epidemiológicas sexo e idade dos pacientes, entretanto, não se associaram à incoagulabilidade sangüínea. Isso faz pensar na possibilidade, já comprovada para *Crotalus viridis* (Hayes, Lavín-Murcio, Kardong, 1995), das serpentes regularem a quantidade de veneno a ser inoculada de acordo com o tamanho do animal agredido.

6.5 - REGIÃO ANATÔMICA PICADA

A maior ocorrência de incoagulabilidade sangüínea em pacientes picados nas extremidades dos membros inferiores (associação positiva), tais como, pés, dedos dos pés e tornozelos, em relação àqueles picados em segmentos corporais mais altos desses, como pernas, joelhos e coxas, pode ser explicada pelo fato das serpentes do gênero *Bothrops* de maior comprimento (geralmente adultas) picarem porções mais altas dos membros inferiores com maior frequência e causarem alterações da coagulação em suas vítimas menos frequentemente do que as de menor comprimento (Kouyoumdjian & Polizelli, 1989; Ribeiro & Jorge, 1989a e 1990; Milani Júnior et al., 1997). Isso, por sua vez, ocorre porque as serpentes peçonhentas brasileiras dão bote que não costuma ultrapassar um terço do seu comprimento e trinta centímetros de altura (Rosenfeld, 1976), e os *Bothrops* de pequeno porte (geralmente juvenis) possuem veneno com maior capacidade de ativar os fatores

II e X da coagulação do que o veneno dos exemplares de grande porte (Kamiguti, 1988; Furtado et al., 1991).

6.6 - DOR E EDEMA

A intensidade do edema, mas não a presença de distúrbios da coagulação, tem sido usada como um dos critérios para a classificação da gravidade do envenenamento botrópico, com vistas a se administrar maior ou menor quantidade de soro (Jorge & Ribeiro, 1990; São Paulo, 1993; Brasil, 1998). O fato de se encontrar associação positiva entre incoagulabilidade sangüínea e presença de edema não implica, necessariamente, que a alteração da coagulação influencie na gravidade do envenenamento na região anatômica picada.

Por apresentar ações proteolítica e coagulante, o veneno botrópico pode determinar o aparecimento de edema inflamatório na região anatômica picada e incoagulabilidade sangüínea, respectivamente (Rosenfeld, 1971; Jorge & Ribeiro, 1990; Brasil, 1998). Há relatos de que componentes da coagulação sangüínea como a trombina (Ueno et al., 1996), o fator X (Cirino et al., 1997) e a fibrina (Rowland et al., 1985; Weigel, Fuller, Leboeuf, 1986; Qi & Kreutzer, 1995) podem atuar como mediadores da inflamação. Esses fatos explicam apenas em parte a associação positiva, encontrada no presente estudo, de dor e edema com incoagulabilidade sangüínea, que talvez nem exista. Conforme esperado (Ribeiro & Jorge, 1997), poucos pacientes que procuram assistência médica apresentam-se sem dor e edema e, dentre esses, em muitos, talvez sequer tenha havido inoculação da peçonha. Assim, os pacientes sem dor e edema podem não apresentar alteração da coagulação por não terem sido envenenados, o que pode levar a que se acredite na associação dessas variáveis

com incoagulabilidade sangüínea. Por outro lado, faltam dados sobre a existência de associação entre intensidade do edema e alterações da coagulação.

6.7 - EQUIMOSE E SANGRAMENTO SISTÊMICO

Os sangramentos locais e sistêmicos decorrentes do envenenamento botrópico têm sido muito relacionados à atuação das hemorraginas (Hutton & Warrell, 1993; Gutiérrez et al., 1995; Rucavado et al., 1995; Kamiguti et al., 1991a, 1991b, 1992 e 1996). Serpentes *B. jararaca*, responsáveis pela maioria dos acidentes na região estudada (Brasil, 1987; Ribeiro & Jorge, 1997), quando de pequeno porte, causam mais incoagulabilidade sangüínea em suas vítimas (Ribeiro & Jorge, 1989a e 1990), pois têm veneno com maior poder coagulante (Rosenfeld, Hampe, Kelen, 1959; Kamiguti, 1988; Furtado et al., 1991), ativando mais intensamente os fatores II e X da coagulação (Kamiguti, 1988; Furtado et al., 1991) e, portanto, consumindo outros fatores. Quando de grande porte, ao contrário, causam mais destruição tecidual na região picada (Ribeiro & Jorge, 1990), por inocularem veneno em maior quantidade (Rosenfeld, 1971; Puerto, Salomão, Laporta-Ferreira, 1996). Em não existindo ainda estudos que relacionem hemorraginas e venenos de serpentes de diferentes tamanhos, a associação positiva encontrada de incoagulabilidade sangüínea com equimose e sangramento sistêmico pode ser explicada, à luz dos conhecimentos atuais e dos dados disponíveis, pelo fato da própria coagulopatia favorecer a ocorrência dessas hemorragias (Rosenfeld, 1965; Kamiguti et al., 1991a).

6.8 - BOLHA, NECROSE E ABSCESSO

Embora Ferreira et al. (1992b) tenham encontrado associação significativa entre atividades coagulante e necrotizante, ao comparar venenos de várias espécies de *Bothrops*, já é conhecido que serpentes pequenas causam, em suas

vítimas, maior freqüência de distúrbios da coagulação, enquanto serpentes grandes, maior freqüência de lesão tecidual local (Kouyoumdjian & Polizelli, 1989; Ribeiro & Jorge, 1989a e 1990; Milani Júnior et al., 1997). Justifica-se, assim, a ausência de associação entre necrose e bolha com incoagulabilidade sangüínea, observada no presente estudo. Trabalhos realizados no Triângulo Mineiro (Nishioka & Silveira, 1992b) e no Estado de São Paulo (Ribeiro, 1996) também demonstraram não haver associação entre necrose e distúrbios da coagulação.

A ausência de associação entre abscesso e incoagulabilidade sangüínea, verificada no presente estudo, tem a mesma explicação usada para necrose e bolha, pois a própria lesão tecidual favorece o aparecimento de infecções e a formação de abscessos (Jorge & Ribeiro, 1990; Jorge et al., 1994). Vale ressaltar, entretanto, que outros estudos (Nishioka & Silveira, 1992b; Ribeiro, 1996) têm demonstrado a ocorrência dessa associação.

6.9 - AMPUTAÇÃO

A justificativa da ausência de associação entre evolução clínica para amputação e incoagulabilidade sangüínea, está no fato da primeira dever-se sobretudo à lesão tecidual (Rosenfeld, 1971), pela extensão da necrose e/ou infecção (Ribeiro, 1996), que, por sua vez, não se associam a distúrbios da coagulação (Ribeiro & Jorge, 1985).

6.10 - CHOQUE

Não foi possível determinar de forma satisfatória a causa da associação positiva entre incoagulabilidade sangüínea e choque, verificada nos pacientes do presente estudo. Foi demonstrado que alguns agentes coagulantes, como a própria trombina e thrombocytin (um agente trombina-símile presente no veneno

de *Bothrops atrox*), são capazes de provocarem relaxamento arterial, endotélio-dependente, e que esse fenômeno é inibido por substâncias como azul de metileno e NG-monometil-L-arginina (Glusa, Brauns, Stocker, 1991), devido a um possível envolvimento do óxido nítrico (Glusa, Brauns, Stocker, 1991; Resende et al., 1997). Não podemos, entretanto, atribuir esse efeito, que seria causa possível de hipotensão e choque, a vários outros agentes da coagulopatia como, por exemplo, batroxobin (Glusa, Brauns, Stocker, 1991). A associação positiva entre incoagulabilidade e choque também não pode ser explicada aqui pela quantidade de veneno inoculada, pois serpentes de pequeno porte inoculam em suas vítimas venenos mais coagulantes (Rosenfeld, Hampe, Kelen, 1959; Kamiguti, 1988; Furtado et al., 1991) e em menor quantidade do que as serpentes de grande porte (Puorto, Salomão, Laporta-Ferreira, 1996). Por outro lado, ainda não existem estudos adequados analisando a associação entre tamanho das serpentes e evolução dos envenenamentos para estados de hipotensão e choque.

6.11 - INSUFICIÊNCIA RENAL

Dos mecanismos possivelmente envolvidos na etiopatogenia da insuficiência renal, no envenenamento por *Bothrops*, a coagulação intravascular disseminada é o que mais provavelmente se relacionaria à incoagulabilidade sangüínea. A ausência de associação entre insuficiência renal e incoagulabilidade sangüínea, conforme dados do presente estudo, corrobora a idéia de que a coagulopatia, devida a envenenamento por serpentes, costuma levar a exuberantes alterações laboratoriais e poucas repercussões clínicas

(Williams & Mosher, 1995).

A incidência de insuficiência renal encontrada em nossos pacientes (1,27%) foi inferior àquela de outros estudos. Nishioka & Silveira (1992b) encontraram 5% de pacientes apresentando tal complicação clínica, numa região onde predominam os acidentes por *B. moojeni* e *B. neuwied*. Milani Júnior et al. (1997), ao avaliarem 29 casos de acidentes por *B. jararacussu* no Estado de São Paulo, verificaram que 13,8% dos pacientes evoluíram com insuficiência renal, sendo todos picados por serpentes com tamanho superior a 50cm.

6.12 - ÓBITO

A demonstração da ausência de associação entre óbito e incoagulabilidade sangüínea, verificada no presente estudo, reforça a idéia de que as alterações da coagulação não influenciam no prognóstico do acidente botrópico (Ribeiro & Jorge, 1985). Deve-se observar, entretanto, que a possibilidade de erro tipo II na análise desses dados é grande, pois ocorreram apenas 5 casos de óbito em 2.991 pacientes estudados: Dentre os casos de óbito por serpentes do gênero *Bothrops*, ocorridos no Estado de São Paulo entre os anos de 1988 e 1993, a alteração da coagulação esteve presente em todos os acidentes para os quais havia a informação (Ribeiro et al., 1998). De outra forma, quando se analisam todos os pacientes picados por *Bothrops*, atendidos no Hospital Vital Brazil do Instituto Butantan (HVB-IB) de 1981 a 1990, a freqüência de distúrbios da coagulação não chega a 60% (Ribeiro & Jorge, 1997).

Rosenfeld (1971) cita que as manifestações locais decorrentes da ação dos venenos proteolíticos, dentre eles o botrópico, são proporcionais à quantidade de veneno inoculada e determinam a severidade da evolução clínica e o prognóstico dos acidentes. Ribeiro et al.(1998) encontraram maior incidência de bolha,

necrose e abscesso nos pacientes que faleceram do que naqueles que sobreviveram ao envenenamento botrópico. Como citado acima, essas alterações locais são mais freqüentes no envenenamento por serpentes de grande porte, enquanto os distúrbios da coagulação são mais comuns no envenenamento por serpentes de pequeno porte (Kouyoumdjian & Polizelli, 1989; Ribeiro & Jorge, 1989a e 1990; Milani Júnior et al., 1997). Estudos prospectivos e bem controlados devem ser feitos objetivando verificar, com maior precisão, nos pacientes envenenados por *Bothrops*, a influência da incoagulabilidade sangüínea na evolução para o óbito.

6.13 - USO DE TORNIQUETE

Uma possível explicação para o fato dos pacientes que usaram torniquete apresentarem menor freqüência de incoagulabilidade sangüínea (associação negativa), está na compressão tecidual e o conseqüente impedimento da circulação venosa, que retardariam a difusão do veneno para os tecidos a jusante e para a corrente sangüínea, respectivamente. Assim, os pacientes poderiam ser tratados com a soroterapia específica e, eventualmente, ter o veneno neutralizado antes mesmo do sangue tornar-se incoagulável. Esses resultados, entretanto, não nos autorizam a incentivar o uso de torniquete, pois, nesse tipo de acidente, esse procedimento está associado a uma maior incidência de complicações, tais como, necrose e abscesso (Ribeiro & Jorge, 1989b; Ribeiro, 1996). Além disso, não existe comprovação, na literatura, de que o uso de torniquete seja eficaz na prevenção do óbito nos acidentes por serpentes do gênero *Bothrops*, e os manuais de orientação terapêutica oficiais têm desaconselhado essa prática (São Paulo, 1993; Brasil, 1998). Segundo Warrell (1992), a utilização de torniquete só é justificada nos acidentes por elapídeos com veneno

muito neurotóxico, tais como, serpentes marinhas e serpentes australianas, quando se espera que o transporte do paciente para um serviço médico dure mais de trinta minutos, pois o procedimento pode retardar manifestações de paralisia respiratória. Nesse caso, deve ser feito o afrouxamento do garrote a cada 30 minutos, por 15 segundos, e não devem ser ultrapassadas duas horas de procedimento, para se evitar que o próprio garroteamento leve à necrose tecidual e gangrena do membro.

6.14 - REALIZAÇÃO DE INCISÃO NA REGIÃO ANATÔMICA PICADA

Embora o número de casos de incisão na região anatômica picada tenha sido pequeno para uma avaliação segura, não houve associação dessa prática com incoagulabilidade sangüínea. Esse procedimento pode predispor a complicações locais (Warrell, 1992; Hutton & Warrell, 1993), tais como, sangramento, principalmente em pacientes com alterações da coagulação, e infecção, devido a que os tecidos já estão em sofrimento. Assim como o torniquete, a incisão tem sido desaconselhada em manuais oficiais de orientação para o tratamento de acidentes ofídicos (São Paulo, 1993; Brasil, 1998).

6.15 - DOSE DO SORO POLIESPECÍFICO ADMINISTRADA

Até a década de oitenta e início dos anos noventa, período em que os pacientes do presente estudo foram atendidos, considerava-se que os distúrbios da coagulação exerciam influência na gravidade do envenenamento por *Bothrops*. Isso levava a que se administrasse maior dose de soro naqueles pacientes com incoagulabilidade sangüínea (Rosenfeld, 1965; São Paulo, 1982), favorecendo a ocorrência de associação positiva entre essas variáveis. Entretanto, num estudo realizado em área de predomínio de *B. jararaca*, não foi encontrada maior proporção de

sangue incoagulável no envenenamento botrópico considerado grave em relação ao leve (Ribeiro & Jorge, 1985). Os distúrbios da coagulação foram, então, retirados dos critérios de gravidade desses acidentes, com vistas a se administrar maior dose de soro (São Paulo, 1993). Essa ausência de associação entre incoagulabilidade sangüínea e gravidade do acidente explica-se pelo fato do envenenamento por serpentes de menor comprimento estar mais freqüentemente associado a alterações da coagulação, e o envenenamento por serpentes de maior comprimento estar mais comumente associado a danos teciduais locais, tais como, bolha, necrose e, conseqüentemente, abscesso (Ribeiro & Jorge, 1989a e 1990).

Mediante estudos retrospectivo (Jorge & Ribeiro, 1994) e prospectivo (Jorge et al., 1995), evidenciou-se que doses de soro antibotrópico poliespecífico, significativamente menores do que as que vinham sendo preconizadas e usadas no HVB-IB, eram suficientes para o tratamento dos distúrbios da coagulação de pacientes envenenados de forma leve a moderada, em área de predominância de *B. jararaca*.

6.16 - TEMPO ENTRE ACIDENTE E CHEGADA AO HVB E TEMPO ENTRE CHEGADA AO HVB E INÍCIO DA SROTERAPIA

A difusão do veneno botrópico para a circulação sangüínea e a coagulopatia resultante da ação de seus componentes são geralmente graduais, de tal forma que, em muitos acidentes, a incoagulabilidade surge dentro de uma ou mais horas após a picada (Rosenfeld, 1965 e 1971). Assim, nas primeiras horas após o acidente, quanto maior o intervalo de tempo decorrido entre picada e atendimento, maior a possibilidade dos pacientes terem chegado ao hospital já com o sangue incoagulável, o que talvez possa justificar a associação positiva

existente entre esse intervalo de tempo e presença de incoagulabilidade sangüínea. Deve-se lembrar que o soro antibotrópico poliespecífico é bastante eficaz para neutralizar a fração do veneno que causa incoagulabilidade sangüínea (Jorge et al., 1995).

A existência de associação entre incoagulabilidade sangüínea e precocidade na administração do soro poliespecífico, após o atendimento, pode ser explicada pela preocupação do médico com um possível sangramento.

7- CONCLUSÕES

No envenenamento por serpentes do gênero *Bothrops*, associam-se positivamente à incoagulabilidade sangüínea: ocorrência dos acidentes nos últimos meses do ano; picadas em segmentos distais dos membros inferiores; presença de dor, edema e equimose na região anatômica picada; ocorrência de sangramento sistêmico e choque; dose do soro poliespecífico administrada; tempo entre acidente e chegada ao HVB. Associam-se negativamente à incoagulabilidade sangüínea: tamanho da serpente *B. jararaca*; uso de torniquete; tempo entre chegada ao HVB e início da soroterapia.

Não se associam à incoagulabilidade sangüínea: horário do acidente; presença de presa recém-deglutida no tubo digestivo da serpente; sexo e idade do paciente; presença de bolha, necrose e abscesso na região anatômica picada; ocorrência de amputação, insuficiência renal e óbito; realização de incisão na região anatômica picada.

A incoagulabilidade sangüínea associa-se a manifestações precoces do envenenamento botrópico, tais como, ocorrência de dor, edema, equimose, sangramento sistêmico e choque, entretanto, não se associa à evolução clínica, no que se refere à ocorrência de bolha, necrose, abscesso, amputação, insuficiência renal e óbito, não se prestando, portanto, como bom indicador da evolução tardia do envenenamento.

8 - SUMMARY

In Brazil approximately 90% of the cases of snake bite are caused by snakes of genus *Bothrops*, with a case fatality rate of 0.3%. Clotting abnormality is an early and the commonest systemic manifestation of this type of envenoming, but apparently it is not well correlated with the severity of local envenoming. This finding has led to its withdrawal from the classification of envenoming for the purpose of antivenom administration, as a criterion of severity. On the other hand, some authors have found association between coagulopathy and occurrence of necrosis, abscess, and death. The present study aims at assessing, in the envenoming by snakes of the genus *Bothrops*, epidemiological and clinical factors that are associated with blood incoagulability, and verifying whether it is associated with the clinical outcome of the patients. Information about epidemiological, clinical and laboratory variables was obtained from the charts of 2991 patients envenomed by snakes of the genus *Bothrops* admitted to Hospital Vital Brazil, Instituto Butantan (HVB-IB), from 1981 to 1990. The patients were divided into those who did not have blood incoagulability (Group 1) and those who did have (Group 2). The following variables were positively associated with blood incoagulability ($p < 0,05$): occurrence of snake bite in the late months of the year; bites in the distal segments of the lower limbs; presence of pain, oedema, and bruising at the site of the bite; occurrence of systemic bleeding and shock; dose of antivenom administered; time between bite and admission to HVB. Size of the snake *B. jararaca*; use of a tourniquet; time between arrival to HVB and start of the antivenom administration, were negatively associated with blood incoagulability ($p < 0,05$). The following variables were not associated with blood incoagulability

($p > 0,05$): time of the bite; presence of a recently swallowed prey in the snake's gut; gender and age of the patient; presence of blister, necrosis, and abscess at the site of the bite; occurrence of amputation, renal failure and death; presence of an incision at the site of the bite. It was possible to conclude that although blood incoagulability is associated with early manifestations of *Bothrops* envenoming, such as pain, oedema, bruising, systemic bleeding, and shock, it is not associated with the clinical outcome regarding to occurrence of blister, necrosis, abscess, amputation, renal failure, and death, which occur later.

9 - ANEXO

Formulário para a coleta de dados

1. Número do prontuário _____

2. Variáveis relacionadas com o acidente

Mês de ocorrência _____

Horário do dia: 6 |— 12 12 |— 18 18 |— 24 24 |— 6 ignoradoComprimento da serpente *Bothrops jararaca* _____ cm

Presença de presa recém-deglutida no tubo digestivo da serpente

 sim não ignorado

3. Variáveis relacionadas com o paciente

Sexo masculino feminino

Idade _____

Região anatômica picada:

 pé perna mão antebraço cabeça dedo do pé joelho dedo da mão cotovelo pescoço tornozelo coxa punho braço tronco

4. Variáveis relacionadas com o envenenamento, suas manifestações e seu tratamento

Manifestações clínicas na região anatômica picada:

- | | | |
|----------|------------------------------|------------------------------|
| dor | <input type="checkbox"/> sim | <input type="checkbox"/> não |
| edema | <input type="checkbox"/> sim | <input type="checkbox"/> não |
| equimose | <input type="checkbox"/> sim | <input type="checkbox"/> não |
| bolha | <input type="checkbox"/> sim | <input type="checkbox"/> não |
| necrose | <input type="checkbox"/> sim | <input type="checkbox"/> não |
| abscesso | <input type="checkbox"/> sim | <input type="checkbox"/> não |

Manifestações clínicas sistêmicas

*Coagulação sangüínea

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> sangue coagulável | <input type="checkbox"/> sangue incoagulável |
| <input type="checkbox"/> sem informação | |

*Sangramentos fora da região anatômica picada:

- | | | |
|--|------------------------------------|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> gengivorragia | <input type="checkbox"/> hematúria | <input type="checkbox"/> hematêmese |
| <input type="checkbox"/> em ferimento | <input type="checkbox"/> epistaxe | <input type="checkbox"/> melena |
| <input type="checkbox"/> vaginal | <input type="checkbox"/> hemoptise | <input type="checkbox"/> cerebral |
| <input type="checkbox"/> conjuntival | <input type="checkbox"/> petéquias | <input type="checkbox"/> ausente |

*Choque sim não

*Insuficiência renal sim não

*Óbito sim não

Intervalo de tempo (horas) entre acidente e chegada ao HVB:

- | | | | | |
|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|---|----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 0 — 1 | <input type="checkbox"/> 1 — 3 | <input type="checkbox"/> 3 — 6 | <input type="checkbox"/> 6 — 12 | <input type="checkbox"/> 12 — 18 |
| <input type="checkbox"/> 18 — 24 | <input type="checkbox"/> 24 — 48 | <input type="checkbox"/> ≥ 48 | <input type="checkbox"/> sem informação | |

Intervalo de tempo (horas) entre chegada ao HVB e início da soroterapia:

- 0—1 1|— 3 3|— 6 6|— 12 12|— 18
 18|— 24 24|— 48 ≥ 48 sem informação

Procedimentos realizados:

*Amputação não sim _____

*Incisão não sim

*Torniquete não sim

Dose do soro utilizada:

HVB _____ ampolas não foi utilizado soro

Antes de chegar ao HVB _____ ampolas

10 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMARAL, C. F. S. et al. Renal cortical necrosis following *Bothrops jararaca* and *B. jararacussu* snake bite. *Toxicon*, Oxford, v. 23, n. 6, p. 877-885, 1985.
- AMARAL, C. F. S. et al. Insuficiência renal aguda secundária a acidentes ofídicos botrópico e crotálico : análise de 63 casos. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, São Paulo, v. 28, n. 4, p. 220-227, jul./ago. 1986.
- ANDRADE, J. G. de et al. Estudo bacteriológico de abscessos causados por picada de serpentes do gênero *Bothrops*. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, São Paulo, v. 31, n. 6, p. 363-367, nov./dez. 1989.
- ARAGON-ORTIZ, F., GUBENSEK, F. Characterization of a metallo-proteinase from *Bothrops asper* (terciopelo) snake venom. *Toxicon*, Oxford, v. 25, n. 7, p. 759-766, 1987.
- AUSTEN, D. E. G. The clinical biochemistry of blood coagulation. In : WILLIAMS, D. L., MARKS, V. *Biochemistry in clinical practice*. New York : Elsevier, 1985. 707p. p. 251-268.
- BARRANTES, A., SOLÍS, V., BOLAÑOS, R. Alteración de los mecanismos de la coagulación en el envenenamiento por *Bothrops asper* (terciopelo). *Toxicon*, Oxford, v. 23, n. 3, p. 399-407, 1985.

- BARROS, R. S., JANUÁRIO, M. C. Hemorragia subaracnóidea após acidente ofídico botrópico. *Arquivos Brasileiros Neurocirurgia*, São Paulo, v. 5, p. 253-255, 1986.
- BAUAB, F. A. et al. Clinical and epidemiological aspects of the 'urutu' lance-headed viper (*Bothrops alternatus*) bite in a Brazilian hospital. *Tropical Medicine and Parasitology*, Stuttgart, v. 45, n. 3, p. 243-445, Sept. 1994.
- BBN SYSTEMS & TECHNOLOGIES DIVISION. *Prophet 5.0* : for Win95 and WinNT [disquete]. Cambridge, 1997.
- BELLUOMINI, H. E. Conhecimento sobre as serpentes e medidas de prevenção de acidentes. *Revista Brasileira de Saúde Ocupacional*, Florianópolis, v. 45, p. 82-86, 1984.
- BELLUOMINI, H. E. et al. Acidentes do trabalho por animais peçonhentos. *Revista Brasileira de Saúde Ocupacional*, Florianópolis, v. 15, p. 38-42, 1987.
- BERQUÓ, E. S., SOUZA, J. M. P., GOTLIEB, S. L. D. *Bioestatística*. São Paulo : EPU, 1981. 350p. Cap. 17 : testes de hipóteses em tabelas 2x2 de rxs, p. 281-297.

- BRANDÃO, E. O. et al. Lance-headed viper (*Bothrops moojeni*) bite wounding the eye. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, São Paulo, v. 35, n. 4, p. 381-383, jul./ago. 1993.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. *Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes ofídicos*. Brasília, 1987. 53 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Ações Básicas de Saúde. *Ação do Ministério da Saúde no controle dos acidentes por animais peçonhentos*. Brasília, 1988. 21 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. *Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos*. Brasília, 1998. 131 p.
- BRATT, D. E., BOOS, H. E. *Bothrops atrox* snake bite in a six year old child. *West Indian Medical Journal*, Kingston, v. 41, n. 3, p. 130, 1992.
- BURDMANN, E. A. et al. Snakebite-induced acute renal failure : an experimental model. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, Atlanta, v. 48, n. 1, p. 82-88, Jan. 1993.

CAMPBELL, J. A., LAMAR, W. W. *The venomous reptiles of Latin America*.
Cornell : Ithaca Cornell University Press, 1989. 425p.

CIRINO, G. et al. Factor Xa as an interface between coagulation and inflammation. Molecular mimicry of factor Xa association with effector cell protease receptor-1 induces acute inflammation *in vivo*. *The Journal of Clinical Investigation*, New York, v. 99, n. 10, p. 2446-2451, May 1997.

DEAN, A. G. et al. *Epi Info, version 5* : a word processing, database, and statistics program for epidemiology on micro-computers [disquete]. Atlanta : Center for Disease Control, 1990.

DENSON, K. W. E., ROSSEAU, W. F. Separation of the coagulant components of *Bothrops jararaca* venom. *Toxicon*, Oxford, v. 8, p. 15-19, 1970.

FEITOSA, R. F., MELO, I. M., MONTEIRO, H. S. Epidemiologia dos acidentes por serpentes peçonhentas no Estado do Ceará - Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Uberaba, v. 30, n. 4, p. 295-301, jul. 1997.

FERREIRA, L. A. et al. A new bradykinin-potentiating peptide (peptide P) isolated from the venom of *Bothrops jararacussu* (jararacuçu tapete, urutu dourado). *Toxicon*, Oxford, v. 30, n. 1, p. 33-40, Jan. 1992a.

FERREIRA, M. L. et al. Toxic activities of venoms from nine *Bothrops* species and their correlation with lethality and necrosis. *Toxicon*, Oxford, v. 30, n. 12, p. 1603-1608, 1992b.

FLORES, C. A., ZAPPELLINI, A., PRADO-FRANCESCHI, J. Lipoxygenase-derived mediators may be involved in *in vivo* neutrophil migration induced by *Bothrops erythromelas* and *Bothrops alternatus* venoms. *Toxicon*, Oxford, v. 31, n. 12, p. 1551-1559, Dec. 1993.

FRANCISCHETTI, I. M. et al. *Bothrops* sp. snake venoms : comparison of some biochemical and physicochemical properties and interference in platelet functions. *Comparative Biochemistry and Physiology*, Oxford, v. 119C, n. 1, p. 21-29, Jan. 1998.

FURIE, B., FURIE, B. C. Molecular basis of blood coagulation. In : HOFFMAN, R. et al. *Hematology, basic principles and practice*. 2. ed. New York : Churchill Livingstone, 1995. 2369p. p. 1566-1596.

FURTADO, M. F. D. et al. Comparative study of nine *Bothrops* snake venoms from adult female snakes and their offspring. *Toxicon*, Oxford, v. 29, n. 2, p. 219-226, 1991.

- GLUSA, E., BRAUNS, H., STOCKER, K. Endothelium-dependent relaxant effect of thrombocytin, a serine proteinase from *Bothrops atrox* snake venom, on isolated pig coronary arteries. *Toxicon*, Oxford, v. 29, n. 6, p. 725-732, 1991.
- GUTIÉRREZ, J. M., CHAVES, F. Efectos proteolitico, hemorragico y mionecrotico de los venenos de serpientes costarricenses de los generos *Bothrops*, *Crotalus* y *Lachesis*. *Toxicon*, Oxford, v. 18, p. 315-321, 1980.
- GUTIÉRREZ, J. M., OWNBY, C. L., ODELL, G. V. Pathogenesis of myonecrosis induced by crude venom and a myotoxin of *Bothrops asper*. *Experimental and Molecular Pathology*, San Diego, v. 40, n. 3, p. 367-379, June 1984.
- GUTIÉRREZ, J. M. et al. Pharmacological activities of a toxic phospholipase A isolated from the venom of the snake *Bothrops asper*. *Comparative Biochemistry and Physiology*, Oxford, v. 84C, n. 1, p. 159-164, 1986.
- GUTIÉRREZ, J. M. et al. Changes in myofibrillar components after skeletal muscle necrosis induced by a myotoxin isolated from the venom of the snake *Bothrops asper*. *Experimental and Molecular Pathology*, San Diego, v. 52, n. 1, p. 25-36, Feb. 1990.

GUTIÉRREZ, J. M. et al. Skeletal muscle necrosis and regeneration after injection of BaH1, a hemorrhagic metalloproteinase isolated from the venom of the snake *Bothrops asper* (Terciopelo). *Experimental and Molecular Pathology*, San Diego, v. 62, n. 1, p. 28-41, Feb. 1995.

GUYTON, A. C. *Tratado de fisiología médica*. 7. ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 1989. 830p. Cap. 33 : divisão dos líquidos corporais : equilíbrios osmóticos entre os líquidos extracelulares e intracelulares, p. 307-315.

GUYTON, A. C., HALL, J. E. *Tratado de fisiología médica*. 9. ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 1997. 1014p. Cap. 25 : os compartimentos líquidos do corpo : líquido extracelular e intracelular; líquido intersticial e edema, p. 277-290.

HAYES, W. K. Effects of hunger on striking, prey-handling, and venom expenditure of prairie rattlesnakes (*Crotalus v. viridis*). *Herpetologica*, Lafayette, v. 49, p. 305-310, 1993.

HAYES, W. K., LAVÍN-MURCIO, P., KARDONG, K. V. Northern pacific rattlesnakes (*Crotalus v. oreganus*) meter venom when feeding on prey of different sizes. *Copeia*, Carbondale, v. 2, p. 337-343, 1995.

HUTTON, R. A., WARRELL, D. A. Action of snake venom components on the haemostatic system. *Blood Reviews*, Edinburgh, v. 7, n. 3, p. 176-189, 1993.

IBÁÑEZ, A. M. Bioquímica de la hemostasia. In : IÓVINE, E., SELVA, A. A. *El laboratorio en la clínica*. 2. ed. Buenos Aires : Panamericana, 1979. 1078p. p. 113-174.

IUAN, F. C. et al. Evaluation of platelet number and function and fibrinogen level in patients bitten by snakes of *Bothrops* genus. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Uberaba, v. 28, n. 1, p. 19-24, jan./mar. 1995.

JORGE, M. T. et al. Flora bacteriana da cavidade oral, presas e veneno de *Bothrops jararaca*: possível fonte de infecção no local da picada. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, São Paulo, v. 32, n. 1, p. 6-10, jan./fev. 1990.

JORGE, M. T., RIBEIRO, L. A. Acidentes por serpentes peçonhentas do Brasil. *Revista da Associação Médica Brasileira*, São Paulo, v. 36, n. 2, p. 66-77, abr./jun. 1990.

JORGE, M. T., RIBEIRO, L. A. Efeito na redução na dose do soro antiofídico administrada a pacientes picados por serpentes do gênero *Bothrops*. *Revista da Associação Médica Brasileira*, São Paulo, v. 40, n. 1, p. 59-62, 1994.

JORGE, M. T. et al. Microbiological studies of abscesses complicating *Bothrops* snakebite in humans: a prospective study. *Toxicon*, Oxford, v. 32, n. 6, p. 743-748, 1994.

JORGE, M. T. et al. A randomized 'blinded' comparison of two doses of antivenom in the treatment of *Bothrops* envenoming in São Paulo, Brazil. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, London, v. 89, p. 111-114, 1995.

JORGE, M. T. et al. *Aeromonas hydrophila* soft-tissue infection as a complication of snake-bite: report of three cases. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, London, v. 92, n. 2, p. 213-217, 1998.

KAMIGUTI, A. S. et al. The anticoagulant effect of *Bothrops castelnaudi* snake venom (Castelnaud's pit viper). *Toxicon*, Oxford, v. 23, n. 3, p. 383-391, 1985.

KAMIGUTI, A. S. et al. Alterations of the blood coagulation system after accidental human inoculation by *Bothrops jararaca* venom. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, Ribeirão Preto, v. 19, n. 2, p. 199-204, 1986.

KAMIGUTI, A. S. *Atividades coagulante, inflamatória e proteolítica dos venenos de Bothrops Jararaca recém-nascida e adulta*. São Paulo, 1988. 112p. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, 1988.

KAMIGUTI, A. S. et al. Coagulopathy and haemorrhage in human victims of *Bothrops jararaca* envenoming in Brazil. *Toxicon*, Oxford, v. 29, n. 8, p. 961-972, 1991a.

KAMIGUTI, A. S. et al. Systemic haemorrhage in rats induced by a haemorrhagic fraction from *Bothrops jararaca* venom. *Toxicon*, Oxford, v. 29, n. 9, p. 1097-1105, 1991b.

KAMIGUTI, A. S. et al. The role of venom haemorrhagin in spontaneous bleeding in *Bothrops jararaca* envenoming. Butantan Institute Antivenom Study Group. *Thrombosis and Haemostasis*, Stuttgart, v. 67, n. 4, p. 484-488, Apr. 1992.

KAMIGUTI, A. S. et al. Insights into the mechanism of haemorrhage caused by snake venom metalloproteinases. *Toxicon*, Oxford, v. 34, n. 6, p. 627-642, 1996.

KARLSON, P., GEROK, W., GROSS, W. *Patobioquímica*. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 1982. 321p. Cap. 19 : sangue, p. 248-277.

KORNALIK, F., VORLOVA, Z. Non-specific therapy of a hemorrhagic diathesis after a bite by a young *Bothrops asper* (barba amarilla) : a case report. *Toxicon*, Oxford, v. 28, n. 12, p. 1497-1501, 1990.

KOUYOUMDJIAN, J. A., POLIZELLI, C. Acidentes ofídicos causados por *Bothrops moojeni* : correlação do quadro clínico com o tamanho da serpente. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, São Paulo, v. 31, n. 2, p. 84-90, mar./abr. 1989.

KOUYOUMDJIAN, J. A. et al. Fatal extradural haematoma after snake bite (*Bothrops moojeni*). *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, London, v. 85, n. 4, p. 552, July/Aug. 1991.

LANGDELL, R. D. Coagulación y hemostasis. In : DAVIDSOHN, I., HENRY, J. B. *Diagnóstico clínico por el laboratorio*. 15. ed. Barcelona : Salvat, 1981. 1484p. p. 425-460.

LOMONTE, B., TARKOWSKI, A., HANSON, L. A. Host response to *Bothrops asper* snake venom. Analysis of edema formation, inflammatory cells, and cytokine release in a mouse model. *Inflammation*, New York, v. 17, n. 2, p. 93-105, Apr. 1993.

LOMONTE, B. et al. Activity of hemorrhagic metalloproteinase BaH-1 and myotoxin II from *Bothrops asper* snake venom on capillary endothelial cells *in vitro*. *Toxicon*, Oxford, v. 32, n. 4, p. 505-510, 1994.

MALUCELLI, B. E., MARIANO, M. The haemorrhagic exsudate and its possible relationship to neurogenic inflammation. *The Journal of Pathology*, Chichester, v. 130, n. 3, p. 193-200, 1980.

MARTINEZ, E. G. et al. Aspectos epidemiológicos do acidente ofídico no Vale do Ribeira, São Paulo, 1985 a 1989. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 11, n. 3, p. 1-5, jul./set. 1995.

MARUYAMA, M. et al. Studies on blood coagulation and fibrinolysis in patients bitten by *Bothrops jararaca* (jararaca). *Thrombosis and Haemostasis*, Stuttgart, v. 63, n. 3, p. 449-453, June 1990.

MARUYAMA, M. et al. Purification and characterization of two fibrinolytic enzymes from *Bothrops jararaca* (jararaca) venom. *Toxicon*, Oxford, v. 30, n. 8, p. 853-864, 1992.

MARUYAMA, M. et al. Purification and characterization of low molecular weight fibrinolytic/hemorrhagic enzymes from snake (*Bothrops jararaca*) venom. *Enzyme & Protein*, Basel, v. 47, n. 3, p. 124-135, 1993.

MILANI JÚNIOR, R. et al. Snake bites by the jararacuçu (*Bothrops jararacussu*) : clinicopathological studies of 29 proven cases in São Paulo State, Brazil. *Quarterly Journal of Medicine*, Oxford, v. 90, n. 5, p. 323-334, 1997.

MOREIRA, L. et al. Ultrastructural alterations in mouse capillary blood vessels after experimental injection of venom from the snake *Bothrops asper* (terciopelo). *Experimental and Molecular Pathology*, San Diego, v. 57, n. 2, p. 124-133, Oct. 1992.

MOREIRA, L. et al. Pathological changes induced by BaH1, a hemorrhagic proteinase isolated from *Bothrops asper* (terciopelo) snake venom, on mouse capillary blood vessels. *Toxicon*, Oxford, v. 32, n. 8, p. 976-987, Aug. 1994.

- NAHAS, L., KAMIGUTI, A. S., BARROS, M. A. R. Thrombin-like and factor X-activator components of *Bothrops* snake venoms. *Thrombosis and Haemostasis*, Stuttgart, v. 41, n. 2, p. 314-328, Apr. 1979.
- NEMERSON, Y., REPKE, D. Tissue factor accelerates the activation of coagulation factor VII : the role of a bifunctional coagulation cofactor. *Thrombosis Research*, Elmsford, v. 40, n. 3, p. 351-358, Nov. 1985.
- NISENBOM, H. E. et al. Contribution of phospholipase A2 to the lethal potency of *Bothrops alternatus* (víbora de la cruz) venom. *Toxicon*, Oxford, v. 24, n. 8, p. 807-817, 1986.
- NISHIDA, S. et al. Purification and characterization of bothrombin, a fibrinogen-clotting serine protease from the venom of *Bothrops jararaca*. *Biochemistry*, Washington, v. 33, n. 7, p. 1843-1849, 1994.
- NISHIOKA, S. A., SILVEIRA, P. V. P. Bacteriology of abscesses complicating bites of lance-headed vipers. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, London, v. 86, n. 1, p. 89-91, Feb. 1992a.
- NISHIOKA, S. A., SILVEIRA, P. V. P. A clinical and epidemiologic study of 292 cases of lance-headed viper bite in a brazilian teaching hospital. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, Atlanta, v. 47, n. 6, p. 805-810, Dec. 1992b.

- De PÉREZ, O. A. et al. Effects of *Bothrops alternatus* venom of Argentina on muscle and different organs in mices. *Acta Physiologica Pharmacologica et Therapeutica Latinoamericana*, Buenos Aires, v. 46, n. 2, p. 97-102, 1996.
- PUORTO, G., SALOMÃO, M. G., LAPORTA-FERREIRA, I. L. The quantity of venom produced and injected by juvenile and adult *Bothrops jararaca* (*Viperidae, Crotalinae*). *The Snake*, Yabuzuka Honmachi, v. 27, p. 140-144, 1996.
- QI, J., KREUTZER, D. L. Fibrin activation of vascular endothelial cells. Induction of IL-8 expression. *The Journal of Immunology*, Baltimore, v. 155, n. 2, p. 867-876, July 1995.
- QUEIROZ, L. S. et al. Muscular lesions induced by a hemorrhagic factor from the *Bothrops neuwied* snake venom. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, Ribeirão Preto, v. 18, n. 3, p. 337-340, 1985.
- RESENDE, C. C., ARAÚJO, F. A. A., SALLENAVE, R. N. U. R. *Análise epidemiológica dos acidentes ofídicos*. Brasília : Ministério da Saúde, Secretaria Nacional de Ações Básicas de Saúde, 1989. 37p.

RESENDE, E. S. et al. Effects of L-NMMA in hemodynamic responses induced by *Bothrops moojeni* venom in anesthetized dogs. *The Journal of Heart Failure*, Beverly Hills, v. 4, n. 1, p. 84, May 1997. Abstracts of the 5 th World Congress on Heart Failure - mechanisms and management.

REZENDE, N. A. et al. Functional and histopathological renal changes induced in rats by *Bothrops jararaca* venom. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, Ribeirão Preto, v. 22, n. 3, p. 407-416, 1989.

RIBEIRO, L. A., JORGE, M. T. Fatores prognósticos em acidentes por serpentes do gênero *Bothrops*. In : CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL, 21., 1985, São Paulo. *Resumos...* São Paulo : CLR Balieiro, 1985. 188p. p. 28.

RIBEIRO, L. A., JORGE, M. T. Alteração do tempo de coagulação sangüínea em pacientes picados por serpente *Bothrops jararaca* adulta e filhote. *Revista do Hospital de Clínicas; Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo*, São Paulo, v. 44, n. 4, p. 143-145, 1989a.

RIBEIRO, L. A., JORGE, M. T. Fatores prognósticos da evolução das manifestações locais em acidentes por serpentes do gênero *Bothrops*. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Uberaba, v. 22, p. 68-69, 1989b. Suplemento.

RIBEIRO, L. A., JORGE, M. T. Epidemiologia e quadro clínico dos acidentes por serpentes *Bothrops jararaca* adultas e filhotes. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, São Paulo, v. 32, n. 6, p. 436-442, nov./dez. 1990.

RIBEIRO, L. A., JORGE, M. T., IVERSSON, L. B. Epidemiologia do acidente por serpentes peçonhentas : estudo de casos atendidos em 1988. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v. 5, p. 380-388, 1995.

RIBEIRO, L. A. *Fatores prognósticos para ocorrência de necrose e abscesso no envenenamento por serpente B. jararaca*. São Paulo, 1996. 164p. Dissertação (Doutorado em Saúde Pública) - Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, 1996.

RIBEIRO, L. A., JORGE, M. T. Acidente por serpentes do gênero *Bothrops* : série de 3.139 casos. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Uberaba, v. 30, n. 6, p. 475-480, nov./dez. 1997.

RIBEIRO, L. A. et al. Óbitos por serpentes peçonhentas no Estado de São Paulo : avaliação de 43 casos, 1988/93. *Revista da Associação Médica Brasileira*, São Paulo, v. 44, n. 4, p. 312-318, 1998.

- ROSENFELD, G., HAMPE, O. G., KELEN, E. M .A. Coagulant and fibrinolytic activity of animal venoms; determination of coagulant and fibrinolytic index of different species. *Memórias do Instituto Butantan*, São Paulo, v. 29, p. 143-163, 1959.
- ROSENFELD, G. Moléstias por venenos animais. *Pinheiros Terapeutico*, São Paulo, v. 17, n. 84, p. 3-15, maio/jun. 1965.
- ROSENFELD, G. Symptomatology, pathology, and treatment of snake bites in South America. In : BUCHERL, W., BUCKLEY, E. E. *Venomous animals and their venoms*. New York : Academic Press, 1971. v. 2. p. 345-384.
- ROSENFELD, G. Acidentes por animais peçonhentos (Serpentes, aranhas, escorpiões). In : VERONESI, R. *Doenças infecciosas e parasitárias*. 6. ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 1976. 1149 p. p. 970-983.
- ROWLAND, F. N. et al. Fibrin : mediator of *in vivo* and *in vitro* injury and inflammation. *Current Eye Research*, Oxford, v. 4, n. 5, p. 537-553, May 1985.
- RUCAVADO, A. et al. Local tissue damage induced by BaP1, a metalloproteinase isolated from *Bothrops asper* (terciopelo) snake venom. *Experimental and Molecular Pathology*, San Diego, v. 63, n. 3, p. 186-199, 1995.

SABORÍO, P., GONZÁLEZ, M., CAMBRONERO, M. Accidente ofídico en niños en Costa Rica : epidemiología y detección de factores de riesgo en el desarrollo de absceso y necrosis. *Toxicon*, Oxford, v. 36, n. 2, p. 359-366, 1998.

SANO-MARTINS, I. S. et al. Reliability of the simple 20 minute wole blood clotting test (WBCT 20) as an indicator of low plasma fibrinogen concentration in patients envenomed by *Bothrops* snakes. *Toxicon*, Oxford, v. 32, n. 9, p. 1045-1050, Sept. 1994.

SANO-MARTINS, I. S. et al. Hematological changes induced by *Bothrops jararaca* venom in dogs. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, Ribeirão Preto, v. 28, n. 3, p. 303-312, 1995.

SANO-MARTINS, I. S. et al. Platelet aggregation in patients bitten by the Brazilian snake *Bothrops jararaca*. *Thrombosis Research*, Elmsford, v. 87, n. 2, p. 183-195, July 1997.

SÃO PAULO. Secretaria de Estado da Saúde. Coordenadoria de Serviços Técnicos Especializados. Instituto Butantan. Hospital Vital Brasil. *Manual para atendimento dos acidentes humanos por animais peçonhentos*. São Paulo, 1982.

SÃO PAULO. Secretaria de Estado da Saúde. Centro de Vigilância Epidemiológica "Professor Alexandre Vranjac". Instituto Butantan. *Manual de vigilância epidemiológica; acidentes por animais peçonhentos; identificação, diagnóstico e tratamento*. São Paulo, 1993.

SELISTRE, H. S., GIGLIO, J. R. Isolation and characterization of a thrombin-like enzyme from the venom of the snake *Bothrops insularis* (jararaca ilhoa). *Toxicon*, Oxford, v. 25, n. 11, p. 1135-1144, 1987.

SERRANO, S. M., SAMPAIO, C. A., MANDELBAUM, F. R. Basic proteinases from *Bothrops moojeni* (caissaca) venom—II. Isolation of the metalloproteinase MPB. Comparison of the proteolytic activity on natural substrates by MPB, MSP 1 and MSP 2. *Toxicon*, Oxford, v. 31, n. 4, p. 483-492, Apr. 1993.

STOKER, K., FISHER, H., MEIER, J. Thrombin-like snake venom proteinases. *Toxicon*, Oxford, v. 20, n. 1, p. 265-273, 1982.

SUGIKI, M. et al. Enhancement of plasma fibrinolysis *in vitro* by jararhagin, the main haemorrhagic metalloproteinase in *Bothrops jararaca* venom. *Toxicon*, Oxford, v. 33, n. 12, p. 1605-1617, Dec. 1995.

TEIXEIRA, R. Forma grave do acidente por ofídios da sub-família *Crotalinae*. *Anais da Academia de Medicina da Bahia*, Salvador, v. 2, p. 109-137, 1979.

- TENG, C. M., KO, F. N. Comparison of the platelet aggregation induced by three thrombin-like enzymes of snake venoms and thrombin. *Thrombosis and Haemostasis*, Stuttgart, v. 59, n. 2, p. 304-309, Apr. 1988.
- THOMAS, L. et al. Prevention of thromboses in human patients with *Bothrops lanceolatus* envenoming in Martinique : failure of anticoagulants and efficacy of a monospecific antivenom. Research Group on Snake Bites in Martinique. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, Atlanta, v. 52, n. 5, p. 419-426, May 1995.
- UENO, A. et al. Thrombin stimulates production of interleukin-8 in human umbilical vein endothelial cells. *Immunology*, Oxford, v. 88, n. 1, p. 76-81, May 1996.
- VIEIRA, S. *Introdução à bioestatística*. Rio de Janeiro : Campus, 1981. 294p. Cap. 12 : as tabelas de contingência, p. 191-203.
- WARREL, D. A. Venenos e toxinas de animais e plantas. In : WEATHERALL, D. J., LEDINGHAM, J. G. G., WARREL, D. A. *Oxford tratado de medicina interna*. 2. ed. Londres : Roca, 1992. 1132p. v. 1. Seção 6. p. 75-104.
- WEIGEL, P. H., FULLER, G. M., LEBOEUF, R. D. A model for the role of hyaluronic acid and fibrin in the early events during the inflammatory response and wound healing. *Journal of Theoretical Biology*, London, v. 119, n. 2, p. 219-234, Mar. 1986.

- WILLIAMS, E. C., MOSHER, D. F. Disseminated intravascular coagulation. In :
HOFFMAN, R. et al. *Hematology, basic principles and practice*. 2. ed. New
York : Churchill Livingstone, 1995. 2369p. p. 1758-1769.
- ZINGALI, R. B. et al. *Bothrops jararaca* snake venom : effects on platelet
aggregation. *Thrombosis Research*, Elmsford, v. 58, n. 3, p. 303-316, May
1990.
- ZUGAIB, M. et al. Abruptio placentae following snake bite. *American Journal of
Obstetrics and Gynecology*, Sant Louis, v. 151, p. 754-755, 1985.

11- ÍNDICE

1-RESUMO	01
2-INTRODUÇÃO	03
3-OBJETIVOS	16
4-MATERIAL E MÉTODO	17
5-RESULTADOS	19
* Após cada tabela, os resultados são apresentados também sob a forma de gráfico.	
Mês de ocorrência do acidente (tabela 1)	20
Horário do acidente (tabela 2)	22
Tamanho da serpente <i>B. jararaca</i> (tabela 3)	24
Presença de presa recém-deglutida no tubo digestivo da serpente (tabela 4)	26
Sexo do paciente (tabela 5)	28
Idade do paciente (tabela 6)	30
Região anatômica picada (tabela 7)	32
Presença de:	
dor (tabela 8)	34
edema (tabela 9)	36
equimose (tabela 10)	38
bolha (tabela 11)	40
necrose (tabela 12)	42
abscesso (tabela 13)	44
Ocorrência de:	
amputação (tabela 14)	46
sangramento sistêmico (tabela 15)	48
choque (tabela 16)	50
insuficiência renal (tabela 17)	52
óbito (tabela 18)	54

Uso de torniquete (tabela 19) -----	56
Realização de incisão na região anatômica picada (tabela 20) -----	58
Dose do soro poliespecífico administrada (tabela 21) -----	60
Tempo entre acidente e chegada ao HVB (tabela 22) -----	62
Tempo entre chegada ao HVB e início da soroterapia (tabela 23) -----	64
6-DISCUSSÃO -----	66
6.1-Mês de ocorrência e horário do acidente ----	66
6.2-Tamanho da serpente <i>B. jararaca</i> -----	67
6.3-Presença de presa recém-deglutida no tubo digestivo da serpente -----	67
6.4-Sexo e idade do paciente -----	68
6.5-Região anatômica picada -----	68
6.6-Dor e edema -----	69
6.7-Equimose e sangramento sistêmico -----	70
6.8-Bolha, necrose e abscesso -----	70
6.9-Amputação -----	71
6.10-Choque -----	71
6.11-Insuficiência renal -----	72
6.12-Óbito -----	73
6.13-Uso de torniquete -----	74
6.14-Realização de incisão na região antômica picada -----	75
6.15-Dose do soro poliespecífico administrada --	75
6.16-Tempos entre acidente e chegada ao HVB e entre chegada ao HVB e início da soroterapia -	76
7-CONCLUSÕES -----	78

8-SUMMARY	79
9-ANEXO	81
10-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	84