

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

YANN KELLER SILVA RESENDE

**ASPECTOS CLÍNICOS, LABORATORIAIS E TERAPÊUTICOS DE
PACIENTES VÍTIMAS DE ACIDENTE CROTÁLICO: uma revisão**

UBERLÂNDIA

2017

YANN KELLER SILVA RESENDE

**ASPECTOS CLÍNICOS, LABORATORIAIS E TERAPÊUTICOS DE
PACIENTES VÍTIMAS DE ACIDENTE CROTÁLICO: uma revisão**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Comissão de Estágio e TCC
(CETCC), da Universidade Federal de
Uberlândia, para obtenção do grau de
Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Fernando Moreira
Izidoro.

UBERLÂNDIA

2017

YANN KELLER SILVA RESENDE

**ASPECTOS CLÍNICOS, LABORATORIAIS E TERAPÊUTICOS DE
PACIENTES VÍTIMAS DE ACIDENTE CROTÁLICO: uma revisão**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Comissão de Estágio e TCC
(CETCC), da Universidade Federal de
Uberlândia, para obtenção do grau de
Bacharel em Biomedicina.

Uberlândia, 14 de dezembro de 2017.

Banca examinadora:

Prof. Dr. Luiz Fernando Moreira Izidoro
(Orientador – FAMED - UFU)

Msc. Lívia Maria Alves
(Examinadora – INGEB - UFU)

Msc. Mariana Santos Matias
(Examinadora – INGEB - UFU)

AGRADECIMENTOS

Inúmeras pessoas fizeram parte da minha formação acadêmica, portanto gostaria de agradecer e dedicar a todas elas esse trabalho.

Primeiramente, agradeço a minha família que durante esses mais de quatro anos me apoiou e me incentivou nos momentos bons e, principalmente, nos momentos ruins. Agradeço a meu pai Germano, um homem que tenho orgulho de chamar de pai. Me ensinou a sempre pensar antes de tomar qualquer passo e a ser grato pelas coisas boas que acontecem na vida. Agradeço também a minha mãe Viviane, que me ensinou a valorizar a família e a correr atrás dos meus objetivos sempre, mesmo quando as circunstâncias não estão favoráveis. Agradeço aos meus irmãos Iza, Isaac e Íris. Os três são tão importantes para mim, que mesmo os tendo visto tão pouco nos últimos anos, sempre pude contar com o apoio e carinho.

Ao meu avô Sinésio, que sempre esteve presente me aconselhando e zelando por mim. A minha tia Stefany, que muitas vezes foi como uma irmã mais velha me apoiando nas decisões. Aos meus avós, tios, tias e primos que, direta ou indiretamente, fizeram parte dos acontecimentos que me levaram até o presente momento.

Aos amigos que fiz durante esses anos. Nos tornamos uma família, sempre cuidando uns dos outros e estando presentes nos momentos bons, ruins, fáceis e difíceis. Sem vocês nada teria sido como foi.

Gostaria de agradecer ao Arthur Máximo, uma pessoa que me mostrou um lado da vida que eu não conhecia. Obrigado por todo o carinho, apoio e incentivo que demonstrou ao longo do tempo que nos conhecemos. Agradeço também a Fernanda Busnardo, que começou como uma colega de pensionato e se tornou uma grande amiga que tenho o prazer de chamar de colega de quarto.

Aos meus colegas, vocês fizeram a 7ª turma existir e, por mais que tenhamos passado por tantos momentos difíceis, os momentos bons também estiveram presentes e fizeram tudo valer a pena.

Aos professores, técnicos administrativos e funcionários envolvidos com o curso de biomedicina que promoveram e lutaram para que o curso funcionasse da melhor maneira possível, em especial ao secretário da coordenação do curso Filipe Alves.

Por último, o meu mais sincero agradecimento ao Prof. Dr. Luiz Fernando Moreira Izidoro. Obrigado pela oportunidade de orientação, pelo conhecimento passado e pela paciência durante a elaboração desse trabalho.

Obrigado a todos!

“Nenhuma alta sabedoria pode ser atingida sem uma dose de sacrifício.”

C. S. Lewis

RESUMO

Os acidentes com serpentes é um importante problema de saúde quando não se institui a soroterapia de forma precoce e adequada. As serpentes do gênero *Crotalus* são responsáveis pela alta taxa de mortalidade notificada e, no Brasil, o gênero é representado pela espécie *Crotalus durissus* distribuída em todo o território nacional, exceto Acre e Espírito Santo. Na peçonha crotálica são observadas quatro principais toxinas: crotoxina, convulxina (lectina do tipo C), giroxina (serino proteína) e crotamina. O veneno crotálico possui ações neurotóxica, miotóxica e coagulante. O quadro clínico do acidente crotálico caracteriza-se por manifestações sistêmicas visto que sinais e sintomas locais são poucos expressivos, com pouca ou ausência de dor, edema descrito e recorrente eritema. A ação neurotóxica caracteriza-se por sinais visíveis no rosto. Nas fibras musculares ocorre rabdomiólise intensa. É observado também incoagulabilidade sanguínea. A principal complicação do acidente crotálico é a insuficiência renal aguda. A análise laboratorial auxilia tanto no diagnóstico quanto no prognóstico. Observa-se aumento sérico de creatinafosfoquinase, desidrogenase láctica e aspartato aminotransferase. O quadro de oligúria é acompanhado de mioglobínúria. O tempo de coagulação apresenta-se prolongado. O tratamento específico é a infusão do soro anticrotálico ou o soro antitoxico-crotálico endovenosamente. Para amenizar os demais sinais e sintomas, é feito acompanhamento com uso de fármacos. Todo o trabalho foi desenvolvido com base na literatura disponível em artigos, teses e dissertações.

Palavras-chave: serpentes, *Crotalus*, cascavel, toxias, picada, clínica, laboratorial.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
1.1 OFIDISMO	8
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	12
2.1. AS SERPENTES	12
2.2. AS SERPENTES DO GÊNERO <i>Crotalus</i>	13
2.3 COMPOSIÇÃO DA PEÇONHA DE <i>Crotalus durissus</i>	16
2.3.1 Crotoxina	17
2.3.2 Convulxina.....	19
2.3.3 Giroxina	20
2.3.4 Corotamina	20
2.4. QUADRO CLÍNICO	20
2.4.1. Manifestações locais e sistêmicas gerais	20
2.4.2. Manifestações neurológicas	20
2.4.3. Manifestações musculares	21
2.4.4. Manifestações hematológicas	21
2.4.5. Complicações	22
2.5. EXAMES LABORATORIAIS	22
2.5.1. Enzimologia	22
2.5.2. Uroanálise	23
2.5.3. Hematologia	24
2.6. DIAGNÓSTICO	24
2.7. TRATAMENTO E PROGNÓSTICO	25
3. METODOLOGIA.....	28
4. CONCLUSÃO	29
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30

1. INTRODUÇÃO

1.1 OFIDISMO

O envenenamento por picada de serpente resulta da injeção de toxinas, popularmente chamadas de venenos, após a mesma se defender contra suposto predadores. Pode ser causado também pela pulverização ou ejeção da peçonha nos olhos (GUTIÉRREZ, et al., 2017).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 5,4 milhões de pessoas são acometidas por mordidas de serpente por ano, com 2,7 milhões de casos de envenenamento. Estima-se que ocorram de 81.410 a 137.880 óbitos, com um número de amputações e outras incapacidades permanentes três vezes maior a cada ano (GUTIÉRREZ, et al., 2017).

O acidente ofídico configura-se como um problema de saúde pública, principalmente, em áreas rurais de países tropicais e sub-tropicais, em especial na Ásia, onde ocorrem cerca de 2 milhões de casos por ano. Em junho de 2017, a OMS adicionou o envenenamento por serpentes como prioridade na lista de doenças tropicais negligenciadas (GUTIÉRREZ, et al., 2017).

No Brasil, os acidentes ofídicos datam desde o período colonial, sendo os registros de acidentes por encontrados de maneira dispersa e não-sistematizada (BOCHNER, 2003). O ofidismo ganhou destaque em 1986, quando o filho de um diplomata veio a óbito em Brasília devido à falta de soro antiofídico. Tal fato foi amplamente divulgado pela imprensa e levou o governo brasileiro da época a adotar medidas para otimização da produção do soro (BRASIL, 1987).

Os acidentes com serpentes ocorrem em todas as regiões do Brasil e é um importante problema de saúde quando não se institui a soroterapia de forma precoce e adequada. Entre 2000 e 2016 foram registrados 443.912 casos de ofidismo no país, com 1815 óbitos entre eles. O maior número de registros foi na região norte, com 133.443 casos e 628 óbitos (Quadro 1) (BRASIL, 2017).

CASOS - OFIDISMO																		
Região e UF	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014*	2015*	2016*	TOTAL
Região Norte	2.735	4.035	5.433	6.870	7.415	8.472	8.381	7.921	8.321	9.264	9.451	9.338	8.935	9.748	9.453	9.033	8.638	133.443
Região Nordeste	2.658	4.473	6.152	6.282	6.026	6.533	6.746	6.794	6.918	8.558	8.499	8.282	6.815	6.404	5.899	7.024	7.034	111.097
Região Sudeste	3.504	5.898	6.648	7.329	8.017	7.340	7.448	6.590	6.924	6.503	6.604	7.524	7.131	7.122	5.747	5.735	5.339	111.403
Região Sul	1.228	2.145	2.596	2.761	2.718	2.642	2.794	3.016	2.762	3.037	2.788	2.662	2.430	2.339	2.336	2.420	2.385	43.059
Região Centro-Oeste	1.354	1.732	2.182	2.607	2.578	2.738	2.626	2.278	2.782	3.024	3.238	3.339	3.081	2.845	2.750	2.908	2.848	44.910
Brasil	11.479	18.283	23.011	25.849	26.754	27.725	27.995	26.599	27.707	30.386	30.580	31.145	28.392	28.458	26.185	27.120	26.244	443.912

ÓBITOS - OFIDISMO																		
Região e UF	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014*	2015*	2016*	TOTAL
Região Norte	24	22	26	45	33	39	27	39	35	39	53	49	35	49	42	33	38	628
Região Nordeste	18	18	34	34	31	30	18	43	42	54	53	43	41	37	22	42	39	599
Região Sudeste	6	15	22	17	18	19	11	18	17	19	16	24	19	12	15	17	19	284
Região Sul	1	5	8	2	12	1	4	7	4	2	5	6	8	7	10	5	5	92
Região Centro-Oeste	8	9	16	15	14	11	8	11	14	11	13	20	11	15	12	9	15	212
Brasil	57	69	106	113	108	100	68	118	112	125	140	142	114	120	101	106	116	1.815

Quadro 1: Registro de casos e óbitos de ofidismo no Brasil e regiões de 2000-2016. * Dados sujeitos à revisão. (adaptado de BRASIL, 2017).

Os casos de envenenamento no país estão relacionados a quatro gêneros de serpentes: *Bothrops* (jararacas), *Crotalus* (cascavel), *Lachesis* (surucucu) e *Micrurus* (coral). (FERREIRA, 2005). Em 1995, a Coordenação Nacional de Controle de Zoonoses e Animais Peçonhentos (CNCZAP) implantou a atual forma de registro de acidentes ofídicos através das fichas individuais de notificação do Sistema de Informações sobre Agravos de Notificação (SINAN) (CARVALHO, 1997). A partir de 2006, o SINAN começou a disponibilizar os dados das fichas através da internet para consultas (MACHADO, 2011).

De acordo com dados publicados pelo SINAN em 2015, as serpentes do gênero *Crotalus* foram as responsáveis pela maior taxa de mortalidade notificada, chegando a 1,55% (Figura 1).

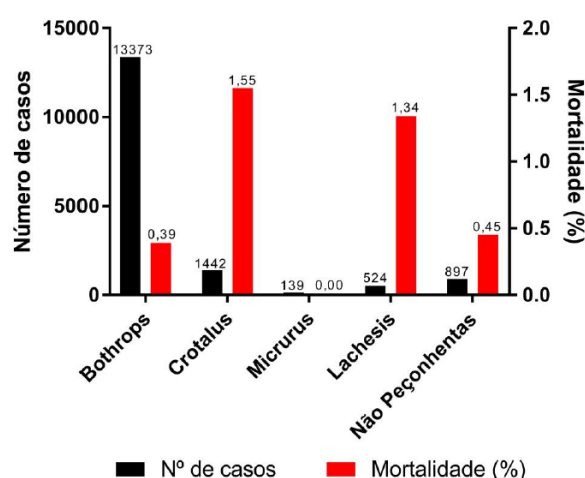


Figura 1: Número de casos de acidentes ofídicos e taxa de mortalidade. (SINAN, 2015).

A maioria dos casos de ofidismo ocorre em regiões rurais, uma vez que a atividade humana nesses locais interage mais intensamente com o habitat da *Crotalus durissus* (GUTIÉRREZ, et al., 2017). Geralmente, os episódios ocorrem com indivíduos durante o trabalho em lavouras ou campos de colheita ou ainda em atividades de caça (PARDAL, et al; 2007). Diante disso, fica evidente que o uso de equipamentos de proteção, como perneiras, botas e luvas nesses ambientes de trabalho contribuiria para diminuir tais episódios. Lemos e colaboradores (2009), apontam que a inclusão do acidente ofídico na lista de doenças ocupacionais geraria maior vigilância e consequente melhoria da saúde pública nas regiões rurais.

Quanto a faixa etária, na literatura observa-se a maioria dos relatos de caso envolvendo indivíduos de 10 a 50 anos (JORGE; RIBEIRO, 1992). As faixas etárias menores estão envolvidas em incidentes ocorridos próximos a suas residências durante atividade de lazer, embora alguns casos foram registrados durante períodos de trabalho (BUCARETCHI, et al; 2002). Já as faixas etárias maiores geralmente se encontravam no trabalho ou a caminho (MAGALHAES, et al; 1986).

Devido ao comportamento de rastejar das serpentes e ao padrão do bote, as regiões anatômicas mais atingidas são membros inferiores (pernas, pés e tornozelos), com alguns relatos envolvendo os membros superiores e até mesmo a face (AZEVEDO-MARQUES, et al; 1987; BUCARETCHI, et al; 2002; PINHO; OLIVEIRA; FALEIROS, 2004).

A incidência de acidentes apresenta sazonalidade. A grande maioria de casos registrados ocorre de outubro a abril (PINHO; OLIVEIRA; FALEIROS, 2004). Há também uma relação direta da incidência de episódios crotálicos com o bioma, ou seja; quanto maior a interferência do homem sobre o bioma maior a incidência de casos. As regiões do Brasil também apresentam diferenças de incidência, entretanto a espécie *Crotalus durissus* possui a maior letalidade em todo território nacional. Destaca-se que tais dados apontados, exceto a letalidade, são semelhantes para serpentes brasileiras do gênero *Bothrops* (RIBEIRO; JORGE; IVERSSON, 1995).

As serpentes peçonhentas possuem hábitos noturnos. Tal fato contrasta com os registros de acidentes ofídicos, uma vez que os mesmos ocorrem, principalmente, no período manhã/tarde (RIBEIRO; JORGE; IVERSSON, 1995).

Os acidentes ofídicos possuem importância na saúde pública devido a sua alta morbi-mortalidade. O conhecimento da ofidiofauna local e a padronização das condutas para diagnóstico e tratamento são imprescindíveis, e devem ser melhor implantados e estudados durante a graduação e atividade profissional dos indivíduos da área da saúde (BRASIL, 2001). Diante disso, revisões da literatura se tornam ferramentas importantíssimas na atualização e disseminação de informações.

O presente trabalho tem como intuito a revisão bibliográfica dos aspectos envolvendo acidente ofídico com cascavéis, em especial da espécie *Crotalus durissus*, com foco nas questões clínicas e laboratoriais bem como sua contribuição para diagnóstico e prognóstico em vítimas de acidente crotálico.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 AS SERPENTES

As serpentes são reptéis de corpo cilíndrico, sem membros e cobertos por escamas. Podem ser peçonhentas, produzem peçonhas podendo ou não inoculá-las, ou não peçonhentas, sem produção dessa secreção. A peçonha é produzida por glândulas específicas localizadas na porção da cabeça e definida como uma saliva modificada (GUTIÉRREZ, et al., 2017).

Dentre as mais de 3.000 espécies de serpentes conhecidas no mundo, aproximadamente 250 delas apresentam importância médica, devido ao possível envolvimento em casos de envenenamento e se distribuem em mais de 160 países pelo mundo (Figura 2) (GUTIÉRREZ, et al., 2017).

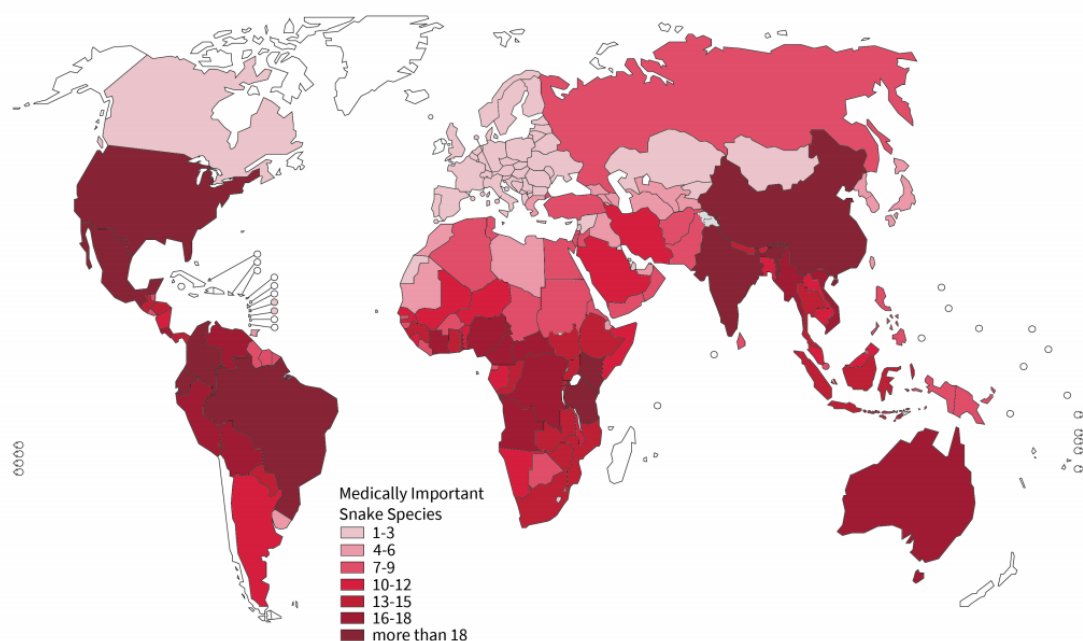


Figura 2: Distribuição mundial das espécies de serpentes de importância médica (GUTIÉRREZ, et al., 2017).

As serpentes compõem a chamada ofidiofauna e possuem um importante papel ecológico, ocupando os mais altos níveis tróficos. Dentro da ofidiofauna do Brasil já foram catalogadas 392 espécies de serpentes, divididas em 10 famílias (OLIVEIRA, 2017) sendo apenas duas (*Elapidae* com 27 espécies e *Viperidae* com 28 espécies) compostas por serpentes peçonhentas (BÉRNILS, 2010). A família *Viperidae* se divide nas subfamílias *Azemiopinae*, *Viperinae* e *Crotalinae*, essa última compreendendo os

principais gêneros envolvidos em acidentes ofídicos, principalmente *Crotalus* (BRASIL, 2001).

2.2 AS SERPENTES DO GÊNERO *Crotalus*

O gênero *Crotalus* engloba cerca de 70 espécies e subespécies conhecidas como cascavéis (CAMPBELL; LAMAR, 1989). Anatomicamente, possuem crânio especializado em formato triangular que favorece a imobilização da presa e inoculação da peçonha, um par de órgãos termossensoriais chamados fossetas loreais que orientam o animal através de mudanças de temperatura, olhos pequenos com pupilas em fenda, dentes inoculadores e um guizo ou chocalho na parte terminal (Figura 3). O guizo é formado na troca de pele do animal que, por alguma razão, não completa o processo fazendo com que o pedaço de pele restante e preso se enrole na parte terminal e, após ressecamento, origina o chocalho. A peçonha é produzida e armazenado por um par de glândulas salivares especializadas que se encontram atrás dos olhos, sendo a saliva a própria peçonha (SANTOS, 1995; PINHO; VIDAL; BURDMANN, 2000). As espécies desse gênero são encontradas por todo o continente americano desde o sul do Canadá até a região central da Argentina (HOYOS; ALMEIDA-SANTOS, 2016) em campos abertos, áreas secas, arenosas e pedregosas, raramente na faixa litorânea ou regiões pantanosas (PINHO; PEREIRA, 2001). Devido sua distribuição nos mais variados habitats, as serpentes desse gênero são consideradas ótimos modelos de estudos ecológicos (HOYOS; ALMEIDA-SANTOS, 2016).



Figura 3: Guizo (chocalho), estrutura característica das serpentes do gênero *Crotalus*.

No Brasil, o gênero *Crotalus* é representado pela espécie *Crotalus durissus* com 5 subespécies (Figura 4) (PINHO; VIDAL; BURDMANN, 2000) distribuídas em todo o território nacional, exceto Acre e Espírito Santo, com pequenas populações na

Amazônia (Figura 5) (CAMPBELL; LAMAR, 1989; SANTORO, et al, 1999). A distribuição das subespécies se dá na seguinte forma: *Crotalus durissus collilineatus*, conhecida como maracabóia, e encontrada na região Centro-Oeste, Minas Gerais e São Paulo; *Crotalus durissus cascavella*, conhecida como cascavel de quatro ventos, encontrada em áreas de caatinga do Maranhão à Minas Gerais sendo a maior das 5 subespécies nacionais podendo chegar à 1,6 metros; *Crotalus durissus ruruima*, popularmente conhecida como boiçununga e maracá, comum na região Norte; *Crotalus durissus marajoensis*, conhecida como boicininga, boiçununga e maracá é observada na Ilha de Marajó; e *Crotalus durissus terrificus*, conhecida como boiquira, encontrada nas regiões sul oriental e meridional de Minas Gerias até Rio Grande do Sul (PINHO; PEREIRA, 2001). Essa última espécie possui maior prevalência de envolvimento em acidentes ofídicos (BUCARETCHI, et al; 2002).



Crotalus durissus collilineatus



Crotalus durissus cascavella



Crotalus durissus ruruima



Crotalus durissus terrificus

Figura 4: 4 subespécies brasileiras de *Crotalus durissus*.



Figura 5: Distribuição da espécie *Crotalus durissus* no território brasileiro (em amarelo) (BRASIL, 2001).

Em relação aos hábitos, as cascavéis brasileiras se alimentam de roedores, preás e pequenos marsupiais (SANT'ANNA; ABE, 2007), assim, promovendo o controle de roedores transmissores de doenças e/ou deteriorantes de grãos armazenados em localidades rurais (STIDWORTHY, 1993). São ágeis, robustas e de hábitos terrestres (MELGAREJO, 2003). Só atacam quando se sentem ameaçadas e acabam denunciando sua presença pelo som característico emitido pelo chocalho presente na extremidade do corpo (PINHO; PEREIRA, 2001). Os machos são, geralmente, menores que as fêmeas, possuindo um comprimento de cauda maior (ARGAÉZ, 2006).

As cascavéis são animais ovovivíparos. A fêmea pode armazenar os espermatozoides dos machos durante meses para fertilização dos óvulos. Os ovos são chocados dentro das fêmeas durante 3 meses, após a fertilização. Não possuem cuidados parentais, após o nascimento os filhotes vivem de forma independente. O tempo médio de vida é de 10 a 25 anos (SANTOS, 1995).

2.3. COMPOSIÇÃO DA PEÇONHA DE *Crotalus durissus*

A peçonha crótlica possui letalidade de 72% em casos não tratados com soroterapia e 5% de letalidade nos casos tratados (PINHO, VIDAL, BURDMANN; 2000). Possui natureza enzimática-proteica, com mais de 95% do seu peso composto de proteínas. Na composição, são observadas enzimas proteases, fosfodiesterases, L-amino oxidase, 5-nucleotidase, entre outras. Através da cromatografia de exclusão molecular foram observadas quatro principais toxinas: crotoxina, convulxina (lectina do tipo C), giroxina (serino proteína) e crotamina, sendo a crotoxina o componente mais abundante. As toxinas, juntas, compõe aproximadamente 90% do veneno e são as responsáveis pelas alterações locais e sistêmicas nos acidentes crotálicos (Tabela 1) (SPINOSA, 2008; CALVETE, et al., 2010; LOURENÇO, et al., 2013).

As três principais ações do veneno crotálico são: ação neurotóxica, caracterizada pela inibição da liberação de acetilcolina, produzida, principalmente, pela crotoxina; ação miotóxica, caracterizada por lesão muscular esquelética desencadeada, possivelmente pela crotoxina e crotamina; e ação coagulante, caracterizada pela intensa transformação de fibrinogênio e fibrina, pela ação da giroxina, e posterior incoagulabilidade sanguínea (PINHO, VIDAL, BURDMANN; 2000).

Tabela 1: Perfil de proteínas encontradas no veneno de *Crotalus durissus terrificus* separadas por cromatografia. N.f., não foi encontrado

Família de proteína	% de toxina no veneno total
Péptidos vasoativos	2,3
Bradicinina péptido inibitório	1,8
Peptídeos potenciadores de Bradicinina	0,5
Desintegrina	n.f.
Crotamina	19,0
PLA ₂	59,5
Crotoxina	59,5
Outras PLA _{2s}	n.f.
Serino proteínas	8,2
L-amino ácido oxidase	4,5
Lectinas do tipo C	1,7
Metaloproteases	4,8
PI-SVMPs	n.f.
PIII-SVMPs	4,8

Fonte: CALVETE, et al., 2010.

2.3.1. Crotoxina

A crotoxina foi primeiramente isolada em 1938 por SLOTTA e FRAENKEL-CONRA em peçonha de *Crotalus durissus terrificus*. É o principal constituinte da peçonha crotálica, correspondendo a 68% de seu peso (ARÁUJO, et al; 2016). Possui duas subunidades, uma de caráter ácido chamada de crotapotina (crotoxina A) e outra de caráter básico chamada de fosfolipase A₂ (crotoxina B ou PLA₂). As duas subunidades formam a crotoxina, um complexo molar de proporção 1:1 (SPINOSA, 2008).

O complexo crotoxina pode apresentar variações inter e intraespecíficas. As variações interespecíficas são mudanças estruturais das subunidades, ao passo que as variações intraespecíficas, se referem a diferentes combinações de isoformas das subunidades constituintes observadas em diferentes subespécies de *Crotalus durissus*, (PEREAÑEZ *et al.*, 2009). Por exemplo, na espécie *Crotalus durissus cascavella* observa-se pelo menos 4 isoformas de crotoxinas formadas por diferentes crotapotinas com uma única isoforma de PLA₂. Já na *Crotalus durissus terrificus*, observa-se 3 ou 4 isoformas de PLA₂ (BEGHINI *et al.*, 2000).

A crotapotina isolada não apresenta atividade significativa para o complexo crotoxina. Sua contribuição para o efeito tóxico e enzimático do complexo é a potencialização da ação da PLA₂ inibindo sua ligação à sítios de baixa afinidade e a direcionando para receptores pós-sinápticos colinérgicos ou estruturas associadas a estes (BON *et al.*, 1979). Esses receptores podem ser do tipo N (neurônais), localizados no cérebro, ou do tipo M (musculares) presentes em musculatura esquelética (MATSUBARA, 2009). Isolada do complexo, a crotapotina demonstra ação antimicrobiana, em especial contra bactérias Gram-negativas, e causadora de alterações renais, como aumento de perfusão renal e resistência vascular renal sem alterar o fluxo urinário e a filtração glomerular (OLIVEIRA, *et al.*, 2003).

A fosfolipase A₂ (PLA₂) é uma enzima com atividade catalítica de hidrólise de fosfolípidios de membrana (SIX; DENNIS, 2000), em especial aos localizados em fibras musculares esqueléticas. Sua ação causa mionecrose, perda de estriação da fibra e degeneração hialina, caracterizando sua ação miotóxica (GOPALAKRISHNAKONE *et al.*, 1984). Promove a formação de edemas através do aumento da permeabilidade microvascular e consequente extravasamento de plasma, induzido por neuropeptídeos de ação inflamatória local, como a substância P (CÂMARA *et al.*, 2003). Também foi

observado que a PLA₂ induz produção de cicloxigenase - 2 (COX-2) em células endoteliais (MATSUBARA, 2009).

A crotoxina possui efeito bloqueador pré e pós-sináptico diminuindo a ação da acetilcolina por bloqueio da transmissão neuromuscular e impedindo a contração da musculatura esquelética, podendo também causar paralisia na musculatura respiratória (MATSUBARA, 2009). Na membrana de músculos e nervos, a crotoxina interage com receptores (tipo PLA₂) hidrolisando fosfolipídios. Pode ser internalizada por endocitose sendo, posteriormente, liberada no citoplasma e interagindo com organelas promovendo lise de vesículas sinápticas e alterações mitocondriais. Ao interagir diretamente com fosfolipídios de membrana, a crotoxina os hidrolisa, aumentando a permeabilidade da membrana a íons Ca²⁺ permitindo influxo desse íon. O aumento de Ca²⁺ intracelular promove exocitose de acetilcolina, intensas contrações de fibras musculares e posteriores lesões, ativação de PLA₂ endógenas que hidrolisam outros fosfolipídios, e ativação de calpains que degradam proteínas estruturais do citoplasma (Figura 6). Todo esse cenário culmina em bloqueio neuromuscular e dano dos tecidos. Na literatura já foram elucidados outros efeitos da molécula, como por exemplo ação imunomodulatória, anti-inflamatória, anti-tumoral, anti-microbiana e analgésica (SAMPAIO et al., 2010).

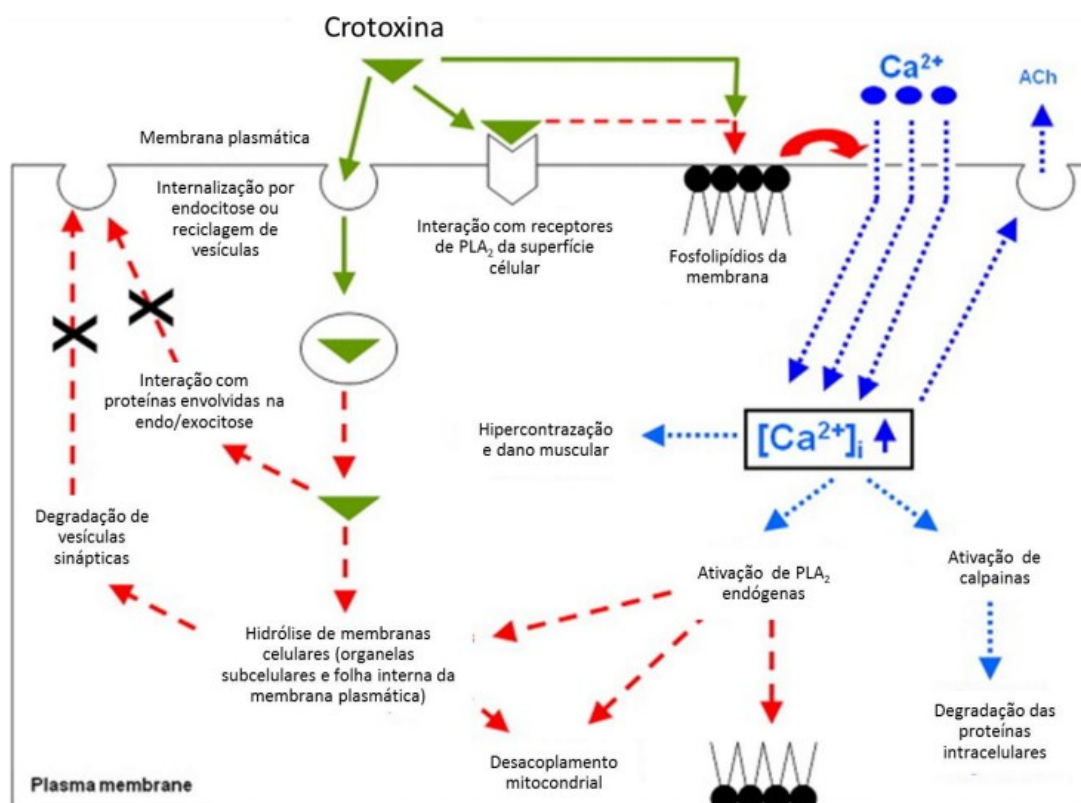


Figura 6: Esquema das principais ações intracelulares da crotoxina em nervos e músculos. Via verde: crotoxina é endocitada e interagindo com fosfolipídios de membrana hidrolisando-os. Via vermelha: crotoxina hidrolisa fosfolipídios permitindo entrada de Ca^{2+} ; crotoxina endocitada liberada no citoplasma promove alterações em organelas. Via azul: aumento de Ca^{2+} intracelular promovendo exocitose de acetilcolina, contrações de fibras musculares, ativação de PLA₂ endógenas, e ativação de calpains que degradam proteínas estruturais do citoplasma (SAMPAIO et al., 2010).

2.3.2. Convulxina

A convulxina é uma molécula de alto peso molecular isolada nas subespécies *Crotalus durissus terrificus*, *Crotalus durissus cascavella* e *Crotalus durissus collilineatus*. É formada pelas subunidades denominadas Cvx α e Cvx β , associadas em estruturas triméricas ($\alpha\beta$)₃ de natureza polipeptídica (KANAJI et al., 2003).

O principal efeito dessa molécula é ativação plaquetária por ligação à glicoproteína Ib (GPIb) na presença de íons Ca^{2+} (KANAJI et al., 2003). A convulxina também induz agregação e lise de plaquetas em um processo dependente de cálcio, fibrinogênio e adenosina difosfato (ADP) (MATSUBARA, 2009), além de já ter demonstrado efeitos convulsivantes e relação com alterações respiratórias e circulatórias (LIMA, et al; 2005).

2.3.3. Giroxina

A giroxina é uma glicoproteína foi isolada em 1986 a partir da peçonha de *Crotalus durissus terrificus*. Apresenta duas principais atividades: a tipo-trombina (“thrombin-like”) e L-aminoácido-oxidase (LAAO) (FONSECA, et al; 2006). A atividade tipo-trombina manifesta-se pela conversão direta do fibrinogênio em fibrina o que aumenta o tempo de coagulação, uma vez que os coágulos se formam mais rapidamente (SANO-MARTINS, et al; 2001). A LAAO presente na peçonha das serpentes é responsável pela produção de peróxido de hidrogênio, a partir de L-aminoácidos, e atua também na agregação plaquetária através da ativação de PLA₂ (TOYAMA, et al; 2006).

Além dos efeitos citados, a giroxina possui também ação neurotóxica, caracterizada por hipoatividade e imobilidade, e em animais já foi observada a chamada Síndrome da Giroxina. Nessa síndrome o animal realiza movimentos rápidos de rotação do corpo em torno de seu eixo longitudinal devido às alterações labirínticas (MATSUBARA, 2009).

2.3.4. Crotamina

A crotamina foi primeiramente descrita em 1947 através de estudos com peçonha de *Crotalus durissus terrificus* (OGIURA, et al; 2009). Apresenta alta estabilidade estrutural e penetra nas fibras musculares esqueléticas através da interação com proteoglicanos de membrana (MATSUBARA, 2009).

Possui efeito miotóxico causando contrações musculares, com intenso influxo de íons cálcio. Tal efeito configura-se como sinérgico à ação miotóxica da crotoxina através de ataques espasmódicos e rigidez muscular, acompanhadas de hipotonia muscular e paralisia flácida (KERKIS, et al; 2014). Além desses efeitos, foi observado que a crotamina interage com as membranas lipídicas das células, formando vacúolos e demonstrando uma atividade mionecrótica (ARAÚJO, et al; 2016).

2.4. QUADRO CLÍNICO

2.4.1. Manifestações locais e sistêmicas gerais

São discretas, diferindo dos acidentes botrópico e laquétrico. Não há dor, ou esta pode ser de pequena intensidade (BRASIL, 2001). É observado eritema (vermelhidão) no local da picada associado, em alguns casos, o edema, que pode persistir por algumas

horas ou até dias (PINHO; PEREIRA, 2001). Há também parestesia (sensação anormal e desagradável sobre a pele) local ou regional, que pode persistir por semanas (PINHO; VIDAL; BURDMANN, 2000).

2.4.2 Manifestações neurológicas

Surgem nas primeiras horas após a picada da serpente e melhoram a partir de 48 horas. É observada fácies miastênica também referida como fácies neurotóxica de Rosenfeld. Tal quadro caracteriza-se por ptose palpebral (queda da pálpebra) uni ou bilateral, possível flacidez na musculatura facial, midríase bilateral (dilatação da pupila), oftalmoplegia (paralisia do globo ocular), visão turva e diplopia (visão dupla). Em casos mais extremos é observada dificuldade da deglutição, paralisia velopalatina, diminuição do reflexo do vômito, alterações do paladar e olfato (PINHO; VIDAL; BURDMANN, 2000; BRASIL, 2001; PINHO; PEREIRA, 2001).

2.4.3. Manifestações musculares

Devido a ação miotóxica da peçonha crotálica, é observado quadro de necrose da musculatura esquelética, em especial fibras do tipo I, chamado de rabdomiólise, associada a intensa mialgia (dor muscular) e em alguns casos edema (PINHO; VIDAL; BURDMANN, 2000; PINHO; PEREIRA, 2001; AZEVEDO-MARQUES; CUPO; HERING, 2003). A degradação das fibras musculares esqueléticas acarreta liberação de mioglobina no sangue e consequente excreção pela urina. Tal quadro configura-se por mioglobinúria conferindo a urina uma cor avermelhada ou de tonalidade mais escura, até o marrom (BRASIL, 2001). Caso a urina se apresente clara, um processo de concentração permiti a identificação de mioglobina (PARDAL, et al; 2007).

Em alguns casos, as vítimas podem apresentar insuficiência respiratória secundária por paralisia da musculatura respiratória. Tal quadro se instala nas 48 horas após a picada da serpente e caracteriza-se por dispnéia (AMARAL; MAGALHÃES; REZENDE, 1991).

2.4.4. Manifestações hematológicas

Apresentam-se por incoagulabilidade sanguínea ou aumento do tempo de coagulação, observando-se raramente sangramentos restritos às gengivas (gengivorragia) (BRASIL, 2001). Tais alterações ocorrem após poucas horas seguidas do acidente e caso não tratadas corretamente permanecem ou até mesmo agravam

(AMARAL, et al; 1988). Em mulheres grávidas envolvidas em acidentes crotálicos, é observado intenso sangramento vaginal, com alguns casos de hemorragia sistêmica (SIMOES, et al; 2008).

2.4.5. Complicações

A principal complicação do acidente crotálico é a insuficiência renal aguda (IRA) (BRASIL,2001). Apesar do acidente crotálico ter menor prevalência em relação ao botrópico, o número absoluto de casos de IRA é semelhante entre os dois gêneros de serpentes (BURDMANN, et al; 1993). A IRA pode surgir horas após a picada, sendo muitas vezes observadas nas primeiras 48 horas decorridas a partir do acidente. Clinicamente, a necrose tubular aguda é caracterizada por nefrotoxicidade direta, diminuição da filtração glomerular relacionada com vasoconstrição, e rabdomiolise intensa, gerando sobrecarga renal (Figura 7) (VIDAL, et al; 1997). A IRA é considerada a principal causa de óbito nos acidentes crotálicos (PINHO; VIDAL; BURDMANN, 2000).

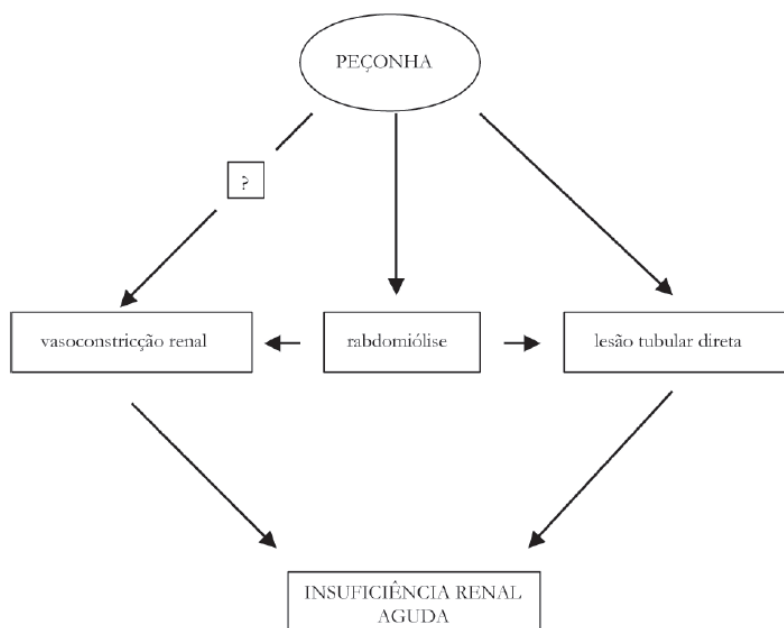


Figura 7: Etiopatogenia da Insuficiência Renal Aguda – IRA (VIDAL, et al; 1997).

2.5. EXAMES LABORATORIAIS

2.5.1. Enzimologia

A rabdomiólise no acidente crotálico é comprovada através da enzimologia com foco, principalmente, em três enzimas: creatinafosfoquinase (CPK), desidrogenase

lática (LDH) e aspartato aminotransferase (AST) (BRASIL, 1998). Tais enzimas são utilizados na análise laboratorial para verificação de lesão muscular, sendo a CPK o marcador mais sensível (BAPTISTELLA, 2009).

A CPK é uma enzima envolvida no metabolismo das fibras musculares e se apresenta no citoplasma das células que compõem tais fibras, logo, qualquer lesão muscular culmina na liberação da molécula na corrente sanguínea. Em acidentes crotálicos a CPK aumenta de 4 a 8 horas após o acidente, podendo atingir valores de até 100.000 U/L. Os valores de referência de CPK podem variar de acordo com a idade, gênero e laboratório coletado, variando entre: Mulheres: 22,0 a 199,0 U/L; Homens: 22,0 a 334,0 U/L (BRASIL, 1998).

A LDH é uma enzima citosólica de caráter metabólico. Apresenta-se no sangue com aumento lento e gradual, porém se mantém em valores elevados por mais tempo que a CPK. Diante disso, configura-se como marcador de lesões musculares esqueléticas crônicas (BAPTISTELLA, 2009). Em envenenamento crotálico, tal enzima se apresenta elevada a partir de 48-72 horas após o acidente, sendo por isso essencial para diagnóstico tardio do acidente (BRASIL, 1998).

A AST é uma enzima envolvida, entre outras funções, no metabolismo da musculatura esquelética. Diferente das duas enzimas anteriores, possui duas isoformas: uma citosólica e uma mitocondrial. Quando aparece em altos níveis no sangue é um indício de lesão muscular grave, pois tal molécula não atravessa facilmente a membrana plasmática das células (GONZÁLEZ e SILVA, 2006). Por estar presente de forma expressiva também no fígado, sua avaliação é feita junto com a dosagem de CPK. Se as duas enzimas estiverem elevadas é um indício de lesão muscular severa. Por outro lado, se apenas a AST estiver elevada caracteriza-se lesão hepática. No acidente crotálico, tal enzima apresenta elevada já nas primeiras 24 horas após o envenenamento (BRASIL, 1998).

Além das enzimas mencionadas anteriormente rabdomiólise também induz hipocalcemia, hipoalbuminemia, hiperuricemia, hiperfosfatemia e hipercalcemia (MAGALHÃES, et al; 1986). Esse quadro está associado ao desenvolvimento de IRA (BRASIL, 2001).

2.5.2. Uroanálise

É observado o quadro de oligúria já nas primeiras horas após a picada da serpente, sendo esse um dos principais sinais clínicos. Acredita-se que isso ocorra

devido ao comprometimento renal durante a evolução do quadro de envenenamento (PINHO; VIDAL; BURDMANN, 2000).

A mioglobínúria é bastante evidente dando a urina a coloração avermelhada e pode ser detectada através das fitas reativas usadas para uroanálise. Caso a coloração não seja tão evidente os métodos imunoquímicos como imunoeletroforese, imunodifusão e o teste de aglutinação de mioglobina em látex permitem a detecção da mioglobina. A presença dessa molécula na urina decorre da rabdomiólise. Ao ser liberada no sangue, a mioglobina é levada ao rim para excreção. Altas concentrações de tal molécula podem levar a comprometimento renal severo, podendo evoluir para IRA. Nos casos de IRA, a creatinina também se encontra elevada, uma vez que o mal funcionamento dos rins dificulta a reabsorção de tal analito (BRASIL, 1998; PINHO; VIDAL; BURDMANN, 2000).

2.5.3. Hematologia

No hemograma observa-se leucocitose, em especial com neutrofilia com desvio à esquerda, isto é, aumento do número de bastonetes e presença ocasional de células mais primitivas. Essas alterações ocorrem nas primeiras horas após o envenenamento. Tal quadro é bastante frequente em situações de necrose tecidual, o que é observado no comprometimento renal em acidente crotálico. Após 72 horas há a presença de eosinofilia (AZEVEDO-MARQUES; HERING; CUPO, 1987).

Quanto ao papel dos fatores da cascata de coagulação, o tempo de coagulação (TC) apresenta-se prolongado indo de 40 minutos à infinito, em 40% dos pacientes (AZEVEDO-MARQUES; CUPO; HERING, 2003). Geralmente, tal quadro se normaliza após 12 horas do início do tratamento (BRASIL, 2001).

2.6. DIAGNÓSTICO

Para diagnóstico é realizado o exame de reconhecimento do gênero da serpente. Entretanto, em diversos casos, as vítimas não apresentam o animal agressor ou desconhecem suas características. Nesses casos, a avaliação da clínica e dos exames laboratoriais garante diagnóstico preciso (Quadro 2). A confirmação laboratorial do acidente também pode ser feita através da detecção de antígenos do veneno crotálico no sangue ou outros líquidos corporais do paciente através da técnica de ELISA (PINHO; VIDAL; BURDMANN, 2000; PINHO; PEREIRA, 2001).

Acidente crotálico - diagnóstico

Tempo após picada	Manifestações Clínicas		Laboratório
	Locais	Sistêmicas	
PRECOCES (até 6 h)	Dor/ Edema * ausentes ou discretos Parestesia	Náuseas, Vômitos, Sudorese Secura da boca Sonolência	TC Normal ou ↑ ↑ CK ↑ LDL ↑ AST ↑ Mioglobina Sérica Mioglobinúria (urina vermelha/marrom) Mionecrose
TARDIAS	Ausentes	Ptose Palpebral Oftalmoplegia Diplopia Fácies miastênica Turvação Visual Gengivorragia Mialgia Oligúria Anúria	↑↑ Creatinina, Uréia ↑↑ Acido úrico, Potássio
COMPLICAÇÕES	Ausentes	IRA (NTA) Insuficiência Respiratória Aguda (raramente)	NTA Hipermetabólica
IRA - Insuficiência Renal Aguda. NTA - Necrose Tubular Aguda. * Se houver dor ou edema significativo, investigar "tratamentos" realizados previamente no local da picada e/ou uso de garrote.			

Quadro 2: Diagnóstico de acidente crotálico – relação de sinais, sintomas e análise laboratorial (AZEVEDO-MARQUES; CUPO; HERING, 2003).

2.7. TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento específico é a infusão do soro anticrotálico (SAC) ou o soro antibotrópico-crotálico (SABC) endovenosamente, com a dose variando com a gravidade do caso, devendo ressaltar que a quantidade a ser administrada na criança é a mesma da do adulto (BRASIL, 1998).

Baseados nas alterações clínicas e laboratoriais, visando orientar a terapêutica a ser empregada, os acidentes crotálicos são classificados em casos leves, moderados e graves (Quadro 3) (BRASIL, 2001).

Acidente Crotálico
Classificação quanto à gravidade e soroterapia recomendada

Manifestações e Tratamento	Classificação (Avaliação Inicial)		
	Leve	Moderada	Grave
Fácies miastêmica/ Visão turva	ausente ou tardia	discreta ou evidente	evidente
Mialgia	ausente ou discreta	discreta	intensa
Urina vermelha ou marrom	ausente	pouco evidente ou ausente	presente
Oligúria/Anúria	ausente	ausente	presente ou ausente
Tempo de Coagulação (TC)	normal ou alterado	normal ou alterado	normal ou alterado
Soroterapia (nº ampolas) SAC/SABC*	5	10	20
Via de administração	intravenosa		

* SAC = Soro anticrotálico/SABC = Soro antitotrópico-crotálico.

Quadro 3: Classificação do acidente crotálico a partir de dados clínicos e laboratoriais (BRASIL, 2001).

É verificado na literatura que a aplicação tardia da soroterapia está diretamente relacionada com alterações clínicas e laboratoriais mais severas, em especial a evolução do quadro para a insuficiência renal aguda (PINHO; VIDAL; BURDMANN, 2000).

No local da picada é recomendado fazer a assepsia e analgesia, uma vez que germes patogênicos podem estar presentes na boca da serpente, na pele da vítima e em alguns casos em contaminantes usados no ferimento da picada. A profilaxia do tétano também deve ser adotada (PINHO; PEREIRA, 2001). O tratamento para náuseas e vômitos pode ser realizado com antieméticos habituais (AZEVEDO-MARQUES; CUPO; HERING, 2003).

Sistemicamente, o foco do tratamento é a questão renal. A hidratação adequada é de fundamental importância na prevenção da IRA o fluxo urinário deve ser de 1 ml a 2 ml/kg/hora na criança e 30 a 40 ml/hora no adulto. Isso contribui para a reversão do quadro de oligúria (BRASIL, 2001). No intuito de diminuir a toxicidade da mioglobínúria, deve-se adotar a diurese osmótica e a alcalinização da urina (PINHO; PEREIRA, 2001). A diurese osmótica pode ser induzida com o emprego de solução de manitol a 20% em dose de 5 ml/kg na criança e 100 ml/kg no adulto. Nos casos que o

quadro de oligúria persistir, são utilizados diuréticos de alça, como o furosemida, por via intravenosa em doses de 1 mg/kg na criança e 40mg/kg no adulto (BRASIL, 2001). Em relação ao controle do pH da urina, deve-se mantê-lo básico em torno de 6,5, uma vez que a precipitação de mioglobina ocorre especialmente em meio ácido. A alcalinização da urina é feita por administração parenteral de bicarbonato de sódio, monitorada por controle gasométrico. Tal monitoramento é importante para evitar alcalose metabólica e possível hipervolemia (BRASIL, 1998; BRASIL, 2001).

Quando a insuficiência renal aguda é constatada, deve-se seguir os princípios de tratamento das demais formas. A necrose tubular característica da IRA ocorre devido ao estado hipercatabólico. Para reverter esse quadro pode-se empregar hemodiálise (AZEVEDO-MARQUES; CUPO; HERING, 2003).

Nos acidentes leves e moderados e em pacientes atendidos nas primeiras seis horas após a picada, observa-se a regressão total de sintomas e sinais após alguns dias. Nos acidentes graves e/ou com atendimento tardio, o prognóstico está vinculado à existência de IRA e a reversão do quadro se estende por mais tempo. Nos casos de necrose tubular aguda de natureza hipercatabólica, a evolução do quadro está relacionada com a possibilidade de instalação de processo dialítico eficiente, em tempo hábil (BRASIL, 2001).

O acompanhamento do quadro de melhora é observado também através do monitoramento dos parâmetros laboratoriais, evidenciando a importância desse tipo de análise no acidente crotálico.

3. METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica sendo selecionados trabalhos já elaborados, constituídos de livros, artigos científicos e monografias. Foram utilizados os seguintes descritores para pesquisa: serpentes, *Crotalus*, cascavel, picada, relato de caso, estudo de caso. Em inglês: snakes, *Crotalus*, rattlesnake, snakebite, report case.

Os artigos científicos sobre a temática foram acessados nas bases de dados: Scielo, Pubmed e MEDLINE, publicados entre 1984 e 2017. Todos os textos se encontravam disponíveis online nas plataformas citadas.

Foram utilizadas, monografias, dissertações de mestrado e teses de doutorado disponíveis nas bibliotecas digitais das universidades e fundações a qual estavam associadas, publicados entre 2003 e 2011.

4. CONCLUSÃO

O conhecimento ampliado dos acidentes ofídicos pode contribuir para uma prática de saúde diferenciada. A difusão da temática abordada neste estudo faz-se imprescindível para o manejo adequado dos acidentes ofídicos pelos profissionais de saúde.

Fica evidente que embora a análise laboratorial dos acidentes crotálicos seja algo de simples obtenção, os resultados encontrados auxiliam de forma significativa no diagnóstico, tratamento e prognóstico das vítimas. Diante disso, tais informações devem ser melhor implantados e estudados durante a graduação e atividade profissional dos profissionais da saúde.

REFERÊNCIAS

- AMARAL, C.F.S.; REZENDE, N.A.; PEDROSA, T.M.G.; SILVA, O.A.; PEDROSO, E.R.P. Afibrinogenemia secundária a acidente ofídico crotálico (*Crotalus durissus terrificus*). **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v.30, n.4, p.288-292, 1988.
- AMARAL, C.F.S.; MAGALHÃES, R.A.; REZENDE, N.A. Comprometimento respiratório secundário a acidente ofídico crotálico (*Crotalus durissus*). **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v.33, n.4, p.251-255, 1991.
- ARAÚJO, L.S.; CONCEIÇÃO, A.S.M.M.; CUNHA, D.M.S.; MORAIS, G.B.; SILVEIRA, J.A.M.; JUNIOR, F.A.F.X.; MACAMBIRA, K.D.S.; ARAÚJO, S.L.; PESSOA, N.O.; EVANGELISTA, J.S.A.M. *Crotalus durissus* venom: biological effects and relevant applications. A Review. **Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal**, v.10, n.1, p. 9 – 21, 2016.
- ARGAÉZ, M. A. H. Ecologia da cascavel (Viperidae, *Crotalus durissus*) no cerrado brasileiro. Dissertação (Mestrado em Biologia Animal) – Programa de pós-graduação em biologia animal -UnB, Brasília, 2006.
- AZEVEDO-MARQUES, M.M.; CUPO, P.; COIMBRA, T.M.; HERING, S.E.; ROSSI, M.A.; LAURE, C.J. Myonecrosis, myoglobinuria and acute renal failure induced by South American rattlesnake (*Crotalus durissus terrificus*) envenomation in Brazil. **Toxicon**, v.23, n.4, p.631-636, 1985.
- AZEVEDO-MARQUES, M.M.; HERING, S.E.; CUPO, P. Evidence that *Crotalus durissus terrificus* (South America Rattlesnake) envenomation in human causes myolysis rather than hemolysis. **Toxicon**, v.25, n.11, p.1163-1168, 1987.
- BABTISTELLA, M. F. Atividade sérica das enzimas aspartato aminotransferase, creatiniquina e lactato desidrogenase em eqüinos submetidos a diferentes intensidades de exercícios. **Anuário da Produção de Iniciação Científica Discente**, v.12, n.13, p.33-42, 2009.
- BEGHINI, D. G.; TOYAMA, M H; HYSLOP, S.; SODEK, L.; NOVELLO, J. C.; MARANGONI, S. Enzymatic characterization of a novel phospholipase A2 from *Crotalus durissus cascavella* rattlesnake (Maracambóia) venom. **Journal of protein chemistry**, v. 19, n. 8, p.679-84, 2000.
- BÉRNILS, R. S. Brazilian reptiles: list of species - Sociedade Brasileira de Herpetologia. Disponível em <http://www.sbherpetologia.org.br/>. Acessado em nov/2017.
- BOCHNER, R. Acidentes por animais peçonhentos: aspectos históricos, epidemiológicos, ambientais e sócio-econômicos. Tese (Doutorado em Saúde Pública). Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2003.
- BON, C., Snake venom and pharmacopoeia. Em: Bauchot, R.; Snakes a Natural History. New York: Sterling Publishing Company, p.194-209, 1997.

BRASIL. A ação do Ministério da Saúde no controle dos acidentes ofídicos em âmbito nacional. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de ações básicas de saúde, 1987.

BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos. Fundação Nacional de Saúde, 1998.

BRASIL. Manual de diagnóstico e tratamento dos Acidentes por animais peçonhentos. 2ª Ed. Brasília: Ministério da Saúde. Fundação Nacional da Saúde, 131p., 2001.

BRASIL. Animais peçonhentos-Serpentes. Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/animais-peconhentos-serpentes>. Acesso: novembro de 2017.

BUCARETCHI, F.; HERRERA, S.R.F.; HYSLOP, S.; BARACAT, E.C.E.; VIEIRA, R.J. Acidentes por serpentes *Crotalus durissus* ssp em crianças em Campinas, São Paulo, Brasil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v.44, n.3, p.133-138. 2002.

BURDMANN, E.A.; WORONIK, V.; PRADO, E.B.; ABDULKADER, R.C.; SALDANHA, L.B.; BARRETO, O.C.; MARCONDES, M. Snakebite-induced acute renal failure: an experimental model. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v.48, n.1, p.82-88, 1993.

CÂMARA, P.; ESQUISATTO, L.; CAMARGO, E.; RIBELA, M.; TOYAMA, M.; MARANGONI, S.; DE NUCCI, G.; ANTUNES, E., Inflammatory edema induced by phospholipases A2 isolated from *Crotalus durissus* sp. in the rat dorsal skin: A role for mast cells and sensory c-fibers. **Toxicon**, v.41, p.823-829, 2003.

CALVETE, J. J. Snake venomomics and antivenomics of *Crotalus durissus* subspecies from Brazil: Assessment of geographic variation and its implication on snakebite management. **Journal of Proteomics**. v.73, n.9, p.1758-1776, 2010.

CAMPBELL, J.A.; LAMAR, W.W. The venomous reptiles of Latin America. Cornell University Press, Ithaca, p.330-373, 1989.

CARVALHO, D. M. Grandes Sistemas Nacionais de Informação em Saúde: Revisão e discussão da situação atual. Informe Epidemiológico do SUS, v. VI, n. 4, p. 7-46, 1997.

FONSECA, F. V.; ANTUNES, E.; MORGANTI, R. P.; MONTEIRO, H. S. A.; MARTINS, A. M. C.; TOYAMA, D. O.; MARANGONI, S., Characterization of a new platelet aggregating actor from crotoxin *Crotalus durissus cascavella* venom. **The protein journal**, v. 25, n. 3, p.183-92, 2006.

GONZÁLEZ, F. H. D.; SILVA, S. C. Perfil Bioquímico no Exercício. In: Introdução à Bioquímica Clínica Veterinária. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2006.

GOPALAKRISHNAKONE, P.; DEMPSTER, D. W.; HAWGOOD, B. J.; ELDER, H.

Y. Cellular and mitochondrial changes induced in the structure of murine skeletal muscle by crotoxin, a neurotoxic phospholipase A2 complex. **Toxicon: official jornal of the International Society on Toxinology**, v. 22, n. 1, p. 85-98, 1984.

GUTIÉRREZ, J.M.; CALVETE, J.J.; HABIB, A.G.; HARRINSON, R.A.; WILLIAMS, D.J.; WARREL, D.A. Snake Envenoming. **Nature**, v.3, n.17063, p.1-21, 2017.

HOYOS, M.A., ALMEIDA-SANTOS, S.M. The South-American rattlesnake *Crotalus durissus*: feeding ecology in the central region of Brazil. **Biota Neotropica**. v.16, n.3, p. 1-5, 2016.

JORGE, M.T.; RIBEIRO, L.A. Epidemiologia e quadro clínico do acidente por cascavel sul-americana (*Crotalus durissus*). **Revista do Instituto de Medicina Tropical**, v.34, n.4, p.347-354, 1992.

KANAJI, S.; KANAJI, T.; FURIHATA, K.; KATO, K.; WARE, J. L.; KUNICLI, T. J. Convulxin binds to native, human glycoprotein IB α . **The Journal of Biological Chemistry**, v.278, n.41, p.39452-39460, 2003.

KERKIS, I.; HAYASHI, M.A.F.; PRIETO DA SILVA, A.R.B.; PEREIRA, A.; JÚNIOR, P.L.S.; ZAHARENKO, A.J.; GANDHI RÁDIS-BAPTISTA, G.; KERKIS, A.; YAMANE, T. State of the Art in the Studies on Crotoxin, a Cell Penetrating Peptide from South American Rattlesnake. **BioMed Research International**, v.2014, 2014.

LEMOES, J.; ALMEIDA, T.D.; FOOK, S.M.L.; SIMÕES, M.O.S. Epidemiologia dos acidentes ofídicos notificados pelo Centro de Assistência e Informação toxicológica de Campina Grande (Ceatox – CG), **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.12, n.1, p.50-59, 2009.

LIMA, D.C.; ABREU, P. A.; FREITAS, C.C.; SANTOS, D.O.; BORGES, R.O.; SANTOS, T.C.; CABRAL, L.M.; RODRIGUES, C.R.; CASTRO, H.C., Snake Venom: Any Clue for Antibiotics and CAM?. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v.2, n.1, p. 39-47, 2005.

LOURENÇO, A. Jr., ZORZELLA, C. F.C., CURTOLO DE BARROS, L., DELAZARI DOS SANTOS, L., PIMENTA, D., BARRAVIERA, B., FERREIRA, R. S. Individual venom profiling of *Crotalus durissus terrificus* specimens from a geographically limited region: Crotoxin assessment and captivity evaluation on the biological activities. **Toxicon**, v.69, p.75-81, 2013.

MACHADO, C. Acidentes crotálicos no Estado do Rio de Janeiro: há problemas de informação?. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Programa de pós-graduação em Informação e Comunicação em Saúde – ppgics, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2011.

MATSUBARA, M. H. Efeitos do veneno de *Crotalus durissus terrificus*, da crotoxina e de suas subunidades fosfolipase A2 e crotapotina em monocamadas de células endoteliais em cultura. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) - Interunidades em Biotecnologia, USP, Instituto Butantan, São Paulo, 2009.

MAGALHÃES, R.A.; RIBEIRO, M.M.F.; REZENDE, N.A.R.; AMARAL, C.F.S. Rabdomiólise secundária a acidente ofídico crotálico (*Crotalus durissus terrificus*). **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v.28, n.4, p.228-233, 1986.

MELGAREJO, A.R.; CARDOSO, J.L.; FRANÇA, F.O.; FAN, H.W.; MÁLAQUE, C.M.; HADDAD, V. Animais peçonhentos do Brasil: biologia clínica e terapêutica dos animais. São Paulo: Savier, p. 33-61, 2003.

OGIURA, N.; BONI-MITAKE, M.; RÁDIS-BATISTA, G. New view on crotamine, a small basic polypeptide from South American rattlesnake. **Toxicon**, v.43, p.362-370, 2005.

OLIVEIRA, D. G. DE; TOYAMA, MARCOS H; MARTINS, A. M.; HAVT, A.; NOBRE, A.C.L; MARANGONI, S.; CÂMARA, P.R.; ANTUNES, E.; DE NUCCI, G.; BELIAM, L.O.S; FONTELES, M.C.; MONTEIRO, HELENA S.A., Structural and biological characterization of a crotapotin isoform isolated from *Crotalus durissus cascavella* venom. **Toxicon**, v. 42, n. 1, p. 53-62, 2003.

OLIVEIRA, L.A. Estudo da variação na composição da crotapotina no veneno de *Crotalus durissus terrificus* na região de botucatu – São Paulo. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina, Universidade Estadual de São Paulo, 2017.

PARDAL, P.PO.; SILVA, C.L.Q.; HOSHINO, S.S.N.; PINHEIRO, F.R. Acidente por cascavel (*Crotalus sp*) em ponta de pedras, ilha do Marajó, Pará-relato de caso. **Revista Paraense de Medicina**, v.21, n.3, p.69-73, 2007.

PEREAÑEZ, J.A.; NÚÑEZ, V.; HUANCHUIRE-VEGA, S.; MARANGONI, SERGIO; PONCE-SOTO, L. A., Biochemical and biological characterization of a PLAR (2R) from crotoxin complex of *Crotalus durissus cumanensis*. **Toxicon: official journal of the International Society on Toxinology**, v. 53, p. 534-542, 2009.

PINHO, F.O.; VIDAL, E.C.; BURDMANN, E.A. Atualização em Insuficiência Renal Aguda: Insuficiência renal aguda após acidente crotálico. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v.22, n.3, p.162-168, 2000.

PINHO, F.M.O; PEREIRA, I.D. Ofidismo. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.47, n.1, p.24-29, 2001.

PINHO, F.M.O.; OLIVEIRA, E.S.; FALEIROS, F. Acidente ofídico no estado de goiás. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 50, n.1, p.93-96, 2004.

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**, v.29, n.5, p.380-388, 1995.

SAMPAIO, S. C., HYSLOP, S., FONTES, M. R., PRADO-FRANCESCHI, J., ZAMBELLI, V. O., MAGRO, A. J. Crotoxin: novel activities for a classic beta-neurotoxic. **Toxicon**, v.55, p.1045-1060, 2010.

SANO-MARTINS, I.S.; TOMY, S.C.; CAMPOLINA, D.; DIAS, M.B.; DE CASTRO, S.C.B.; SOUSA-E-SILVA, M.C.C.; AMARAL, C.F.S.; REZENDE, M.A.; KAMIGUTI,

A.S.; WARRELL, D.A.; THEAKSTON, R.D.G. Coagulopathy following lethal and non-lethal envenoming of humans by the South American rattlesnake in Brazil. **Q J M**, v.94, n.10, p.551-559, 2001.

SANT'ANNA, S.; ABE A.S. Diet of the rattlesnake *Crotalus durissus* in southeastern Brazil (Serpentes, Viperidae). **Studies on Neotropical Fauna and Environment**, v.42 n.3, p. 169-174, 2007.

SANTORO, M.L; SOUSA-E-SILVA, M.C.C; GONCALVES, L.R.C.; ALMEIDA-SANTOS, S.M.; CARDOSO, D.F.; LAPORTA-FERREIRA, I.L.; SAIKI, M.; PERES, C.A.; SANO-MARTINS, I.S. Comparison of the biological activities in venoms from three subspecies of the South American rattlesnake (*Crotalus durissus terrificus*, *C. durissus cascabela* and *C. durissus collilineatus*). **Comparative Biochemistry and Physiology**, Part C, v.122, p.61-73, 1999.

SANTOS, E., Anfíbios e répteis. 3. ed., Belo Horizonte, Editora Itatiaia, 263p, 1995.

SIMÕES, R.; CURY, Y.; CAPELA E ARA, A.L.S.; BONAMIN, L.V.; BERNARDI, M.M. Efeitos embriotóxicos do veneno de serpentes *Crotalus durissus terrificus*. **Revista do Instituto de Ciências da Saúde**, v. 26, n, 3, p. 315-319, 2008.

SIX, D. A.; DENNIS, E. A. The expanding superfamily of phospholipase A 2 enzymes: classification and characterization. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)**, v. 1488, p.1-19, 2000.

SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; PALERMO-NETO, J., Toxicologia aplicada à Medicina Veterinária. 1.ed. Barueri: Manole, 942p, 2008.

STIDWORTHY, J. Serpentes. São Paulo: Editora Melhoramentos. 1993. 157p.

TOYAMA, M. H.; CARNEIRO, Everardo M.; MARANGONI, Sergio; AMARAL, M. E. C.; VELLOSO, L. A.; BOSCHERO, A. C. Isolation and characterization of a Convulxin like rotein from *Crotalus durissus collilineatus* venom. **Journal of Protein Chemistry**, v. 20, n.7, p. 585-591, 2001.

VIDAL, E.C.; YU, L.; CASTRO, I.; ORI, M.; MALHEIROS, D.M.; BURDMANN, E.A. Snake venom induces nephrotoxicity - in vivo and in vitro studies. **Journal of American Society of Nephrology**, v. 131, n.8, 1997.