

Aspectos clínicos do acidente laquético

Rodrigo C. G. de Souza

Introdução

Acidentes laquéticos devem ser considerados graves, e são passíveis de ocorrer em qualquer área da Mata Atlântica brasileira, do Rio de Janeiro ao Rio Grande do Norte e Ceará, na dita Zona da Mata a nordeste do estado de Minas Gerais, bem como em toda a região Amazônica, incluindo o norte de Mato Grosso e Pará. Nos estados de Minas Gerais e Rio de Janeiro, o animal pode ser considerado em extinção. A surucucu da Mata Atlântica tem o status de "Vulnerável" pela International Union for the Conservation of Nature, enfrentando 93% de destruição do habitat.



O Gênero *Lachesis* (Serpentes, Viperidae, Crotalinae) compreende as maiores serpentes peçonhentas das Américas, atingindo os 3,40 mts de comprimento.

Frente à crescente e contínua pressão antrópica sobre seu bioma, há uma tendência estatística de aumento no número de acidentes. Assim, mesmo em se tratando de animal raro e de índole pacífica, somente no ano de 2007 na região de Itacaré, Bahia e entorno, foram comprovados pelo menos três acidentes. Um deles, em Outubro de 2007 na localidade de João Alfredo, Marau - Bahia, resultou em óbito.

Acidentes comprovados por serpentes do gênero *Lachesis* são raros na literatura. Apresentamos dois casos ocorridos recentemente na região sul do estado da Bahia, triados de uma série de 10 ocorrências. Nossa opção pelo "acidente ilegítimo" (animais em cativeiro) deve-se ao total acompanhamento que ambos os casos nos proporcionaram, desde as fotografias do animal envolvido (identificação inequívoca), ao tratamento médico hospitalar e acompanhamento ambulatorial subsequente.

Verificou-se em ambos os casos dor local intensa, edema, equimose local discreta, hemorragia local e alterações sistêmicas já na primeira meia hora pós-inoculação: hipotensão, bradicardia, dor

abdominal vômito e diarreia, hipotermia (de até 35° 80 min pós-inoculação), alterações sensoriais (para cores, som), ataxia e disfagia. Ambos os pacientes receberam soro ainda na primeira hora após o acidente: o primeiro recebeu 20 ampolas E.V. de Soro Anti Botrópico-Laquétrico (Butantan), e o segundo recebeu 10 ampolas E.V. de Soro Anti Botrópico-Laquétrico (Butantan). Classicamente já na primeira 1/2 hora da inoculação temos alongamentos dos Tempos de Sangria (superior a 5 minutos), de Coagulação (superior a 15 minutos) e de Protrombina (superior a 1 minuto). O veneno do animal amazônico apresenta maior atividade hemorrágica (hemorraginas e lesão capilar direta) enquanto o animal da Mata Atlântica apresenta maior atividade coagulante - com consumo de fatores de coagulação e alteração precoce do TC (Otero et al., 1998) - nas hemorragias clínicas, uma atividade interfere na outra.

Casuística

Em nossa experiência na região de Ilhéus/BA, em seis anos identificamos um total de nove acidentes (os mais recentes em 21/01/2007, 28/02/2007 e 20/10/2007) como positivamente causados por *Lachesis*, seis deles pelo relato da vítima e pela clínica e em três casos por identificação médica concomitante do animal. Um décimo caso, ocorrido pouco antes da chegada do autor à região, foi colhido da família do menino J.A.D, de 7 anos, e resultou em óbito. Revendo a escassa literatura existente sobre acidentes laquétricos, verificamos que não há consenso a respeito destes quadros potencialmente graves, o que pode ser explicado, ao menos em parte, pela dificuldade na determinação do agente causador dos acidentes. Acidentes na região Amazônica com ação local francamente proteolítica nos remetem mais ao gênero *Bothrops* (Hardy e Haad, 1998), simpátrico do gênero *Lachesis*, mas com populações numericamente superiores e grande adaptabilidade a áreas devastadas, o que em si já torna o encontro com humanos (acidente) uma maior probabilidade estatística.



Postura defensiva de *Lachesis* observada em Serra Grande, com o animal elevando-se a cerca de 50 cm do solo e acompanhando ativamente a fonte térmica.

CASO 1

O paciente T. L., biólogo, 23 anos, 70 kg, hígido, foi picado na cabeça em 27/05/2005 às 11:40 da manhã durante trabalho de sexagem no plantel do "Núcleo Serra Grande de reprodução em Cativeiro de *Lachesis muta*", em Itacaré / Bahia, tendo sido esta a seqüência dos eventos:

Seqüência dos eventos a partir de 11:40h de 27/05/2005		
Tempo decorrido a partir da picada (hh:mm)	Sinais e Sintomas	Medicamentação
00:05	Dor local intensa.	
00:10	Dor rosto / garganta / cervical.	
00:15	Sudorese profusa, dor abdominal alta, vômitos.	
00:20	Hipotensão franca à clínica, com pulso filiforme, palidez cutâneo-mucosa, sudorese profusa, pré-choque. Torpor, alterações da fala, visão e audição; sialorréia e dificuldade à deglutição.  Figura 3A	Ainda no carro, a caminho do hospital, iniciamos infusão de 500 ml SF 0,9% + Dopamina + Atropina + Metoclopramida.
00:40	Atomia muscular total (carregado em cadeira de rodas para leito de UTI do Hospital Regional de Ilhéus). Diarréia. À admissão, PA de 60 x 40 mmHg.	A essa altura, já haviam sido infundidos 1.000 ml SF
00:45	Preparação para soroterapia [Ver Observação 1]	Prometazina, Hidrocortizona.
00:55		12 ampolas de Soro Anti- Botrópico-Laquéético em SGI 5% aberto + SF 500ml aberto.
01:00	Dor intensa. TC: incoagulável.	Meperidina 40mg [Ver Observação 2]

02:00	Fim da soroterapia antiofídica. Torpor, sangramento profuso no crânio. 	Cada mililitro do soro ABL do Butantan neutraliza 3mg do veneno de Lachesis muta, cada mililitro do SABL da FUNED neutraliza 3,5mg do mesmo veneno, o volume de cada ampola é de 10ml em ambas as apresentações.
	Figura 3B	
02:06	PA 100 x 60mm Hg.	Após o 5º frasco de 500 ml de SF
02:10	Mantendo dor intensa no local, mesmo com Meperidina. Sangramento profuso nos pontos de inoculação, dor articular (joelhos).	
02:20	Sintomas vagomiméticos ainda presentes. Recuperando consciência.	
02:27	Dor intensa local irradiada para o pescoço. Diarréia, torpor, vômitos.	
03:12	Sangramento profuso no local.	
03:25	PA 90 x 40 mmHg.	
03:36	Proteção da mucosa gástrica contra sangramentos internos, estresse e vômitos.	Omeprazol
04:11	PA 90 x 60 mmHg	Já no 6º frasco de 500ml de SF
04:22	Diurese zero.	
04:24	Coagulação no ferimento de couro cabeludo. 	
	Figura 3C	
04:25	Diurese + (Sui Generis)	
12:20	Quadro estável.	
00:00 de 28/05/2005		
14:55	PA 80 x 40 mmHg.	
15:20	PA 90 x 50 mmHg.	
18:20	PA 60 x 30 mmHg.	8 ampolas adicionais de Soro Anti Botrópico - Laquético (Butantan).

20:40	Uréia e creatinina normais .	
29:20	Edema volumoso estendendo do olho esquerdo para trás, até região cervical esquerda.	
	 <p style="text-align: center;">Figura 3D</p>	
31:20	Hemodinâmica estável durante todo o dia com Diurese +. Ausência de sangramento no local da inoculação e pontos de punção. Equimose na face e antebraço direito Diminuição da dor local	
31:25	Primeira evacuação em “borra de café” indicando sangramento no trato gastrointestinal, sem repercussão hemodinâmica.	
36:20	Estável, dados vitais dentro da normalidade.	
00:00 de 29/05/2005		
48:20	Hemodinâmica estável, provas de função renal sem alterações.	
Alta Hospitalar		
<p>Observações:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. "Preparação para soroterapia" conforme Manual de Diagnóstico e Tratamento dos acidentes por animais peçonhentos (Brasília - Ministério da Saúde - Fundação Nacional da Saúde/1998). Deve-se notar que Bucarechi et al. (2002) demonstram ser esta conduta tecnicamente injustificada e potencialmente danosa. 2. O uso de meperidina pode vir a acentuar sintomatologia vagomimética e alguma dificuldade respiratória, devendo ser usada com cautela. 3. O quadro de vômitos só não foi presença absoluta nesse caso, por ação da metoclopramida administrada nos primeiros minutos do acidente. Já haviam dor abdominal alta e vômitos 10 minutos pós inoculação. 		

Bioquímica tardia (4 - 7 dias após o acidente, já em Belo Horizonte/MG) indicando consumo dos fatores de coagulação por ocasião do acidente, com recuperação progressiva ao longo do tempo e da hidratação vigorosa imposta.

Acompanhamento Ambulatorial por 21 dias (D1 - D21)	
D4 (01/06)	Uréia em 43 mg/dl e Creatinina em 1,0 mg/dl CK Total:65 u/l Proteína C Reativa:2,6 mg/dl Tempo de Protrombina (Quick) 18,6 segundos. Atividade de Protrombina:56%
D6 (03/06)	Plaquetas 251.000 por mm ³ Tempo de Protrombina 15,4 segundos Atividade:71%
D15-21	1) "Doença do Soro" com febrículas, dor articular (joelhos em especial), alergoses cutâneas, icterícia moderada ++/4+. 2) Epigastralgia, azia/pirose. 3) Recuperação plena em D30.

- 1) Esta é a única bioquímica disponível. Durante o episódio agudo em si, só se realizou Tempo de Coagulação (sempre incoagulável). A situação de penúria da maioria dos hospitais dedicados ao SUS exclusivamente é por todos conhecida, contudo, sempre que possível, os seguintes exames laboratoriais deveriam ser pedidos, até mesmo para auxílio diagnóstico: hemograma completo (espera-se leucocitose / neutrofilia com desvio para a esquerda; aumento no hematócrito quando se está perdendo para o terceiro espaço; queda no hematócrito na vigência de hemorragias), tempo de coagulação, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada alterados (TTPA), produtos de degradação do fibrinogênio / fibrina (PDF), alfa-antiplasmina, uréia e creatinina. O porque desta bioquímica sugerida será explicado adiante em "Ações do Veneno". Monitoração cardíaca é também fundamental para eventuais alterações do tipo bradicardia sinusal, alterações T-ST, bloqueio atrio-ventricular, hipercalemia.
- 2) Quanto aos sintomas tardios, importante lembrar dores nas articulações, principalmente nos joelhos e pirose ("queimação"), muita dificuldade para se alimentar nas 3 semanas subsequentes, lembrando que o paciente apresentou hemorragia digestiva na fase aguda do acidente. O paciente permaneceu icterício ++/4+ durante 3 semanas.
- 3) Vide Discussão e Conclusão para melhor avaliação de eventual clinica tardia

CASO 2

O paciente J. A. S., 49 anos, 90 kg, tratador do serpenteiro da CEPLAC (Comissão Executiva do Plano da Lavoura Cacaueira), entre Ilhéus e Itabuna, foi picado em 02/10/2006, às 08:30 da manhã, no terço médio do antebraço esquerdo por um macho de 2,0m de comprimento com 12 anos de cativeiro e alimentado 15 dias antes do incidente (muito veneno estocado). Na avaliação clínica observou-se inoculação por uma única presa.



Ponto único de inoculação e edema, chegando a provocar estrias na mão esquerda.

Na história clínica pregressa do paciente é importante ressaltar hipertensão arterial sistêmica, com uso regular de Captopril 25 mg TID. O paciente informou ter esquecido de tomar a medicação no dia do acidente.

No momento da picada, a dor foi descrita como "insuportável". O paciente imediatamente solicitou a companhia de um colega de trabalho e dirigiu ele mesmo por 15-20 minutos até a Santa Casa de Itabuna aonde chegou, segundo seu relato, "no limite das forças". À admissão, a PA sistólica foi aferida em 70 mm Hg, não tendo sido possível medir a pressão diastólica. Quadro de sudorese, vômito, diarreia profusa, dor abdominal alta, grande dificuldade para deglutição ("garganta travada" sic).

Foi infundido SF 0,9%, vômito controlado com metoclopramida e administradas um total de 10 ampolas EV de soro Anti Botrópico-Laquéico (Butantan). O Tempo de Coagulação à admissão era superior a 30 minutos e assim permaneceu durante as primeiras 24 horas do acidente, quando foi feita a segunda e última determinação da TC (incoagulável). Nessa ocasião, o paciente encontrava-se com PA estabilizada, diurese clara superior a 40 ml / hora, ausência de equimoses, gengivorragia ou sangramento no ponto de inoculação, normocorado, abdome livre, lúcido e orientado. A evolução clínica se deu sem intercorrências; recebeu alta no terceiro dia após o acidente para acompanhamento ambulatorial.

No décimo quinto dia do acidente ainda persistiam dores articulares do MSE sem nenhuma outra queixa.



Paciente plenamente recuperado, 17 dias pós-acidente, com o animal que o picou.

Discussão

Todo acidente laquétrico deve ser considerado grave, independentemente do tamanho do animal, visto que ao contrário do que se verifica em Bothrops (onde o tamanho da cobra é o principal fator prognóstico da evolução dos acidentes), arranhaduras superficiais ou inoculação com uma única presa, bem como acidentes com filhotes, caracterizados pelo relativamente baixo volume de peçonha laquétrica inoculada, podem, ainda assim, provocar efeitos sistêmicos precoces, independentemente do peso da vítima.

Na peçonha de *Lachesis* detectaram-se:

- (A) Atividade ativadora do plasminogênio: o sistema fibrinolítico tem função de limitar a formação descontrolada de fibrina e dissolver coágulos formados, restabelecendo o fluxo sanguíneo. Durante a formação do coágulo, pequenas quantidades de plasminogênio são incorporadas à rede de fibrina. Quando o ativador de plasminogênio (t-PA) é liberado pelas células endoteliais em resposta a estímulos como, por exemplo, o da trombina, ele hidrolisa o plasminogênio formando plasmina. A ação proteolítica da plasmina produz os chamados produtos de degradação do fibrinogênio e da fibrina. A geração de plasmina parece contribuir para aumento

da permeabilidade vascular, sendo possivelmente facilitadora do edema. (Otero et al., 1998, Sanchez et al., 2000; Hermógenes et al., 2006).

- (B) Ação coagulante / desfibrinante e hemorrágica: Toxinas (enzimas do tipo "thrombin-like"-TLE), atuam como trombina causando clivagem nas moléculas de fibrinogênio que se transformam em fibrinas, formando microcoágulos que se depositam nos órgãos, principalmente pulmões e rins, eventualmente provocando obstrução ao fluxo sanguíneo. A ação desfibrinante das TLE, e de metaloproteinases ativadoras de protrombina sobre o fibrinogênio, conduz a uma coagulopatia de consumo (fatores II, VIII, IX and X, com contagem de plaquetas normal) e incoagulabilidade. As metaloproteinases comumente chamadas de hemorraginas lesam diretamente as paredes dos vasos, e assim as atividades hemorrágica e coagulante se sobrepõem na fisiopatologia do acidente laquétrico: a lesão vascular direta e precoce das metaloproteinases, na vigência de estado de incoagulabilidade promovido pelas ações coagulante e desfibrinante, levam não só ao profuso sangramento inicial, mas a potenciais hemorragias sistêmicas tardias. (Magalhães et al., 1973, 1979, 1981, 1993 a,b,c, 1997, 2003; Yarleque et al., 1989; Otero et al., 1998; Rucavado et al., 1999; Estevão-Costa et al., 2000; Souza et al., 2001; Sanchez et al., 2003).
- (C) Ação inflamatória: deve-se principalmente à ação das proteinases séricas tipo trombina (TLE), fosfolipases A2 (PLA2), metaloproteinases, histamina, serotonina, óxido nítrico, sub produtos do metabolismo do ácido aracdônico, migração leucocitária e liberação de citocinas, e também linfedema. O aumento da permeabilidade vascular e hemorragias também são importantes atores na ação inflamatória. (Silva et al., 1985; Warrell DA, 1989; Souza CT et al., 2001; Cardoso et al., 2003).
- (D) Ação proteolítica: por ação direta de proteases, principalmente trombinas e metaloproteinases quadro eventualmente agravado por isquemia frente a alterações tromboembólicas e torniquete. Com soroterapia até terceira hora, necrose é pouco freqüente no acidente laquétrico. (Magalhães A. e Diniz CR, 1997; Otero et al., 1998).
- (E) Ação miotóxica por ação de fosfolipases, entre outras, gerando infiltrado de leucócitos polimorfonucleados e macrófagos, encontrados no entomo de células necróticas e no espaço intersticial como um todo. Se tiverem tempo para atuar (neutralização tardia), as fosfolipases irão necrosar fibras musculares esqueléticas. Cirurgiões inexperientes podem confundir necrose muscular com a mera deposição de debris hemorrágicos sobre o músculo. Uma variedade de componentes do veneno podem danificar o músculo esquelético por mecanismos indiretos, como por exemplo, toxinas hemorrágicas que causam danos ao fluxo de sangue local com isquemia e mionecrose secundária, de início mais lento. (Magalhães A. e Diniz CR, 1979; Otero et al., 1998; Fuly et al., 2000; Damico DCS et al., 2005; Damico DCS et al., 2006).
- (F) Ação indiretamente hemolítica: assim chamada, pois no fator hemolítico direto, temos toxinas que lisam as membranas das hemácias diretamente, como nos venenos de Elapídeos. A ação hemolítica indireta em Lachesis é ação observada in vitro, pela ação de fosfolipases A2 na presença de fosfolipídios, sendo irrelevante em termos fisiopatológicos in vivo. (Silva-Haad, 1982; Otero et al., 1998).
- (G) Ação do tipo cininogenase: ação hipotensiva, auto-farmacológica, visto que a peçonha irá induzir o organismo à liberação de substâncias do tipo bradicinina e caliceínas, indutores da

hipotensão (Diniz et al., 1992; Giovani-de Simoni et al., 1997, Felicori et al., 2003; Weinberg et al., 2004).

- (H) Ação de peptídeos potenciadores da bradicinina, PPBs: ação auto-farmacológica onde oligopeptídeos do veneno impedem tanto a metabolização da bradicinina, quanto sua conversão de angiotensina I em II, agravando a trajetória rumo ao choque. (Soares MR, et al., 2005).
- (I) Ação neurotóxica: recentemente descrita e baseada no isolamento de uma forma purificada das fosfolipases A2 chamadas LmTx-1, que induzem in vitro a bloqueio neuromuscular irreversível em concentrações de 1 micro-grama/ml. (Damico et al., 2005; Damico et al., 2006). Por efeito neurotóxico, classicamente nos referimos à paralisias, e este efeito não havia sido observado até o presente momento na fisiopatologia do acidente laquético (in vivo). Isto pode dever-se tanto às baixas concentrações de PLA2, que respondem por cerca de 6% do peso total do grama de veneno seco (contra, por exemplo, 50% de peso da crotoxina por grama de veneno seco), como também pela possibilidade de que estas toxinas se unam a outras junções no organismo, antes da neuromuscular. É nossa opinião pessoal contudo, que o sintoma disfagia representa um determinado grau de paralisia da musculatura da deglutição, innervada pelo décimo par de nervos cranianos, o Vago. Frente ao quadro dramático de hipotensão, vômito e diarreia incoercíveis, dor e sangramento profuso no local da picada, esta importante sintomatologia tem passado despercebida: pacientes não conseguem ou tem grande dificuldade para deglutição, nos 30 minutos iniciais da inoculação, condição só restaurada com a soroterapia.

Assim, tanto a 'verdadeira' neurotoxicidade - bloqueio neuromuscular e paralisias - bem como a sintomatologia dita vagomimética ('triade vagal'), correspondente à ativação do SNA parassimpático (com participação de cininas e fosfolipases), parecem ocorrer simultaneamente no acidente laquético no Brasil, levando à hipotensão, bradicardia, diarreia, vômito, e disfagia. O sinergismo entre as ações do veneno nos impede de apontar precisamente um determinado fator como o causativo de determinada sintomatologia.

Sabe-se que acidentes botrópicos graves podem a alterações cardiovasculares imediatas como síncope, hipotensão franca, choque e óbito precoce (inoculação intravascular), contudo, estes eventos raramente ocorrem na primeira hora de evolução (Haad JS, 1980/1981). Na estatística da Toxicologia da maior Emergência do Estado de Minas Gerais, o Pronto Socorro Policial do Hospital João XXIII, em Belo Horizonte, não mais que 5% dos acidentes botrópicos apresentam repercussão hemodinâmica como hipotensão e choque à admissão e, em 20% dos casos, observa-se justamente o contrário: hipertensão arterial sistêmica provavelmente gerada pela ansiedade e dor. (Cecília Haddad, comunicação pessoal). Estes números são compatíveis com série exclusiva de acidentes envolvendo *Bothrops jararacussu*, normalmente o pior acidente botrópico, onde, de um total de 29 pacientes, apenas 2 (6,8%) chocaram. (Milani et al., 1997). Repercussão hemodinâmica, assim como toda a morbidade envolvendo o acidente botrópico é dose dependente (Ribeiro LA, Jorge MT, 1989): quanto maior o animal, maior a inoculação e pior prognóstico.

Por outro lado, a incomparável velocidade na instalação da hipotensão no acidente laquético (mesmo com baixa inoculação), nos remete tanto à hipótese autofarmacológica, com o veneno levando à liberação de autacóides endógenos, quanto ao sinergismo entre os fatores hemorrágicos e desfibrinantes (sequestro para o terceiro espaço), e vasodilatadores descritos no veneno.

Não falamos aqui de transtornos transitórios, mas de um quadro que vai impedir o ortostatismo a partir do trigésimo minuto de inoculação em média, com hipotensão franca (sistólica em 50 mm Hg, FC em 50 bpm e TAx 35°), progressivamente exacerbada pela desidratação aguda e

hipopotassemia resultantes da espoliação por diarreia (não sanguinolenta) e vômito, com risco de choque e parada cardíaca na primeira hora de evolução.

Nossas observações quanto à gravidade da intoxicação, coincidem tanto com relatos recentes envolvendo 4 acidentes em criatórios norte americanos (Ripa, 2003), quanto com a série de Bolaños e Rojas de 1982, onde 3 dos 4 casos evoluíram para óbito, além de outros relatos. Na série de Bolaños, é importante destacar que dois pacientes foram atendidos na primeira hora, outro com duas horas de evolução e o quarto na terceira hora. Os três primeiros receberam soro polivalente, 5 ampolas EV e 5 ampolas IM e todos foram a óbito entre o terceiro e o quinto dia. O quarto paciente, com evolução de 3 horas, recebeu 20 ampolas EV de soro polivalente e sobreviveu.

Do ponto de vista médico, sejam as surucucus amazônicas e da costa atlântica duas populações da mesma espécie, *Lachesis muta* - Daudin, 1803, como afirmam Fernandes et al., em 2004, ou mantendo-se o animal da Mata Atlântica como a subspecie *Lachesis muta rhombata* - Wied, 1824, (Hoge, 1965), os venenos são semelhantes (Otero et al., 1998) e a clínica teoricamente deveria ser praticamente a mesma, contudo, outros autores, a exemplo dos colegas da margem norte do Rio Amazonas, citam variações notáveis quanto à ativação do SNC e ação local (Hardy e Silva Haad, 1998; Otero et al., 1998 e Warrell, 2004).

Observações em área de Mata Atlântica parecem divergir daquelas apresentadas por Burnheim e Silva e outros (Sá Neto et al., 1995) na região Amazônica, onde as estatísticas chegam a apontar para 85% de ausência de sintomas vagais. Há que se considerar na avaliação destas séries: (1) a inclusão de "dry bites" (picadas sem inoculação, assintomáticas) nas séries, ou inoculação em áreas de alta adiposidade, lembrando-se aqui que só 50% das pessoas picadas por cobras venenosas sofrem real inoculação (Warrel, 1989); (2) erro nas informações dos pacientes (comum), onde grandes exemplares de *Bothrops atrox* ou mesmo representantes dos gêneros *Xenodon* e *Waglerophis*, são confundidos com *Lachesis*; (3) erro por parte de médicos (comum) na classificação do animal levado ao hospital; (4) a possibilidade que a prática clínica dos colegas da margem norte do Rio Amazonas esteja de fato revelando que o animal do norte do Rio Amazonas produz envenenamento clínico totalmente diferente daquele ocasionado pelo animal da Costa Atlântica e norte do Mato Grosso e Pará, divergindo de toda a evidência experimental e de relatos de diversos autores. Pode ser, apesar de pouco provável (Otero et al., 1998), que o futuro demonstre que as observações dos colegas da região ao norte do Rio Amazonas (de 85% de ausência de sintomatologia 'vagal') se encaixem na variação regional do veneno, uma vez que variações interpopulacionais, intrapopulacionais, sazonais e ontogênicas (Gutierrez et al., 1990, Sanchez et al., 1992, Warrel, 1997) no veneno, e na clínica por consequência, são descritas na literatura.

Segundo Warrel (2004), *Lachesis acrochorda* (Garcia, 1896), dos vales inter-andinos da Colômbia, responderia por baixa sintomatologia neurotóxica / vagomimética nos acidentados. Parece, contudo, não ser isto o que se verifica na prática de acordo com os trabalhos de Haad et al., envolvendo 3 pacientes acidentados no sul da Colômbia e que desenvolveram sintomatologia vagomimética (Haad JS 1980/1981). Hardy et al (1998) levantam a hipótese de variação na composição do veneno nas diversas populações do gênero, induzida por diferente distribuição geográfica, mas o trabalho de Otero et al (1998) comparando a bioquímica e farmacologia de amostras de veneno de *Lachesis* obtidas no Brasil, Colômbia e Costa Rica, demonstra que eles realmente apresentam variações entre si, levando, contudo, a um padrão fisiopatológico qualitativamente similar nos envenenamentos experimentais.

Contrariamente à tanta incerteza na clínica dos envenenamentos, a mensagem de nossa série é clara: picada de surucucu no Brasil (ou pelo menos ao sul do Rio Amazonas e Mata Atlântica), sem dor fortíssima e edema local, e sem repercussão precoce (20 minutos) nos aparelhos

gastrintestinal (vômito e diarreia) e cardiovascular (hipotensão, bradicardia), não é picada de surucucu. Atenção especial à picadas em áreas de alta adiposidade, ocasião em que a sintomatologia descrita pode não ser tão precoce. Não existe a possibilidade de um paciente “negar dor local” ou “recusar internação” ou “caminhar por dois dias até o socorro” conforme relato de algumas séries, se vitimado por acidente laquétrico verdadeiro, com inoculação de peçonha.

A título de ilustração, num acidente laquétrico que pudemos identificar ocorrido em 21/01/2007 em Serra Grande - Bahia, o agricultor “N.R.” de 45 anos, não conseguiu andar pelos 40 minutos necessários para chegar à cidade. Vencido pela hipotensão, foi salvo pela esposa que buscou socorro para encaminhamento hospitalar, não sem antes matar a cobra e retirar-lhe a língua, que foi ingerida pelo esposo como “antídoto”.

Coletamos na região relatos de ingestão tanto do fígado do animal quanto do coração, também como “antídotos”. Tais tratamentos podem ser classificados no extenso rol das “simpatias”, oriundas do abandono pelo estado de populações relativamente isoladas geograficamente e com serviço médico deficiente em passado próximo e, por que não dizer, ainda nos dias de hoje, em certas áreas. Um outro nível de “terapêutica” popular também pôde ser identificado na região de Ilhéus/BA e classificado no rol da etnobotânica: o chá ou ‘sumo’ produzido pela maceração das folhas da graviola (*Annona muricata*) e da Jussara-branca (*Euterpe edulis*) está gravado no conhecimento ancestral local como uma forma “de dar tempo para chegar ao hospital”, possivelmente apresentando propriedades antieméticas ou mesmo vasoativas.

Voltando à clínica, uma vez passadas as primeiras 24 hs. do acidente, e estando o débito urinário normal, parte-se para o controle de intercorrências, sendo o edema uma delas.

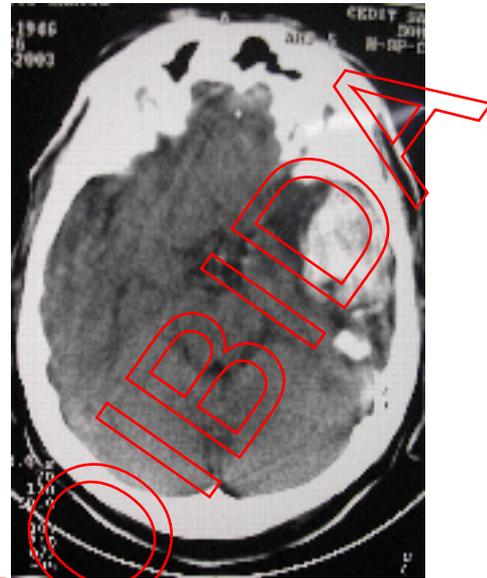
Fasciotomias parecem não ter indicação no acidente laquétrico. O conceito de síndrome compartimental em ofidismo no Brasil permanece cercado de dúvidas e empirismo. Na casuística do Hospital Vital Brasil, a síndrome compartimental, evento das primeiras 24 horas de evolução, foi observada em 1,4% dos acidentes botrópicos (França FOS et al., 1989; Bueno, 1996) localmente mais agressivos que os acidentes laquétricos. Sem métodos diagnósticos auxiliares como medição da pressão intracompartimental com cateter (pressão maior que 45 mm Hg) e uso do doppler duplex scan (ausência de fluxo arterial e venoso distais), a avaliação e indicação cirúrgica ficam seriamente comprometidas. Daí em parte os resultados ‘normalmente decepcionantes’ das fasciotomias (Warrell DA, 1989). Alterações importantes na coagulabilidade sanguínea contra-indicam o procedimento.

A possibilidade de hipotensão tardia e hemorragia digestiva, bem como reações à soroterapia, toma mandatória a observação em regime hospitalar por um período mínimo de 72 horas. Infecção secundária, abscesso, celulite e erisipela são freqüentemente observados próximos ao local da picada, facilitados pela ação inflamatória local do veneno e pela flora bucal das serpentes, sendo as bactérias mais freqüentes os estreptococos do grupo D, além de *Enterobacter* sp., *Providencia rettgeri*, *Providencia* sp., *Escherichia coli*, *Morganella morganii*, *Clostridium* sp., *Aeromonas hydrophila*, *Proteus mirabilis*, *Acinetobacter alcoaceticum*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae* (Bolaños et al., 1982; de Andrade et al., 1989; Jorge et al., 1990). Atenção especial deve ser dada à possibilidade de evolução no plano fascial, sob pele aparentemente sã.

Mandatória também atenção à doença do soro (terceira semana), à possibilidade de trombose mesentérica (Rosenthal et al., 2002) e acidente vascular cerebral, que pode ser de evolução rápida, nas primeiras 24-36 horas, ou tardia, do quinto ao décimo dia de evolução: parece ter sido esta a

causa mortis do último acidente laquético que identificamos, em Outubro de 2007, na localidade de João Alfredo, Marauí.

O referido paciente recebeu alta hospitalar após dois dias de hospitalização (incluindo soroterapia específica), para morrer em casa no quarto dia, subitamente e com sintomatologia neurológica:



À esquerda, Tomografia Computadorizada de 24 hs. de evolução de acidente laquético, em paciente de 23 anos, desfecho fatal. À direita, TC do 7º dia de evolução de acidente laquético, evidenciando hematoma intracraniano em paciente de 57 anos, que subitamente evoluiu com dislalia. Foi operado com sucesso no 9º dia. Não localizamos na literatura médica outro relato de paciente que tenha sobrevivido à esta condição em ofidismo. Trabalho histórico do Neurocirurgião Eric Jennings, em Santarém, 2003. (Cortesia Dr. Eric Jennings)

Conclusões:

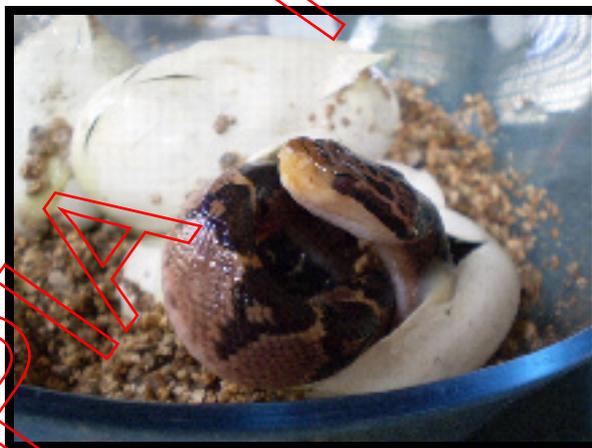
Haad (1981) clinicamente o acidente botrópico do laquético, pela presença neste último de dor abdominal, vômito, diarreia, bradicardia e hipotensão, além de intensa dor local e edema, comuns a ambos. Acrescentaríamos a disfagia aos sinais e sintomas clássicos para o acidente laquético. Como Elisa e espectrometria de massa são miragens nas vastidões territoriais cobertas pelo SUS, o diagnóstico puramente clínico do gênero causador do acidente é o que normalmente se exige dos médicos, mas como visto, tal tarefa pode ser difícil e enganadora.

Assim, a prudência pede que não falemos da sintomatologia anteriormente descrita como patognômica do acidente laquético, apesar da tentação. Os colegas médicos deverão considerar a possibilidade de ausência de sintomatologia neurotóxica e vagomimética no acidentado, mesmo cientes de afirmações contundentes ao contrário. Nas palavras de M.T Jorge (Jorge et al., 1997):

“A review of reports of 20 cases of bites in humans reliably attributed to this snake [Lachesis] in Costa Rica, French Guiana, Brazil, Colombia and Venezuela confirms a syndrome of nausea, vomiting, abdominal colic, diarrhoea, sweating, hypotension, bradycardia and shock, possibly autopharmacological or autonomic in origin, not seen in victims of other American crotaline snakes.”

As primeiras considerações de utilidade prática na abordagem do acidente laquético são que 1) a hipotensão é uma condição que a soroterapia específica não restaura prontamente, infundir volume antes de tudo, e focar-se inicialmente no aparelho cardiovascular, 2) havendo sintomatologia (dor, hipotensão), a soroterapia específica está indicada, independentemente das horas de evolução do quadro, e do quanto se julga já ter neutralizado de peçonha: existindo substrato para a ação enzimática do veneno, o dano prossegue; 3) a dosagem da soroterapia específica em criança é a mesma de adulto, e que não há eficácia em 'testes alérgicos' (Warrell, 1989); 4) a dita 'dessensibilização' pré-soroterapia não tem fundamento científico, 5) o uso da heparina, algo difundido em ofidismo no passado, também não tem indicação na terapêutica do acidente laquético. Seu uso atualmente se restringe aos raros casos de edema grave no acidente crotálico, onde há risco de tromboembolismo; 6) o soro anti-botrópico é ineficaz na neutralização da ação coagulante da peçonha laquética, e seu uso não é recomendado (Bard et al., 1994) como tentativa terapêutica; e finalmente, para fins de logística, 7) considerando-se a probabilidade estatística dos acidentes na região amazônica, 76% (Bothrops) x 17% (Lachesis) (Bard et al., 1994), preconiza-se a distribuição do consagrado (Pardal et al., 1998) soro anti botrópico-laquético (SABL) nas áreas onde os gêneros são simpátricos, (10 a 30 ampolas por acidente), 8) considerar complicações tardias.

Parcerias do poder público e comunidades (médicos e soro em cidades-polo), educação ambiental, conhecimento e antecipação, têm sido as chaves para a preservação de vidas humanas e deste precioso e emblemático representante da herpetofauna brasileira, em seus últimos biomas de incidência. Enquanto o ritmo de destruição do residual de 7,3 % da Mata Atlântica segue a 1% ao ano e os satélites do INPE nos mostram em tempo real a ruína da Amazônia, as projeções sombrias para o futuro da espécie na natureza são contrabalançadas por ações como os Núcleos de Reprodução em Cativeiro, a exemplo do Núcleo Serra Grande de Itacaré, Bahia, dedicado ao gênero Lachesis, e de onde sairá matéria prima para produção de soro anti-laquético, indivíduos para repovoamento e material de pesquisa farmacológica avançada.



Nascimento de Surucucu da Mata Atlântica no Núcleo Serra Grande, em
Bahia – Brasil, 2007.

Itacaré /

Bibliografia Citada:

Bolaños OR. Toxicity of Costa Rica snake venoms for white mouse; Amer. J. Trop. Med.Hyg.,21:360-363, 1972.

Bolaños R, Rojas O, Flores C. Aspectos biomedicos de cuatro casos de mordedura de serpiente por *Lachesis muta* (Ophidia:Viperidae) in Costa Rica; Revista de Biologia Tropical,30(1):53-58,1982.

Bucarechi F, SRF Herrera, S Hyaslop, EC Bacarat, RJ Vieira. Snakebites by *Crotalus durissus* ssp. in children in Campinas /São Paulo / Brazil; Revista do Instituto Brasileiro de Medicina Tropical de São Paulo, 44:133-138, 2002

Bueno Pereira Pr. Síndrome compartimental nos acidentes botrópicos; Tese de doutoradoUSP, 1996

Campbel J, Lamar W, Warrel D. "The venomous reptiles of the western hemisphere", Volume II, First Ed., Cornell University Press, 2003

Cardoso, França, Fan, Malaque, Haddad Jr. "Animais Peçonhentos do Brasil - Biologia, Clínica e Terapêutica dos Acidentes", Servier/Fapesp - 1a Edição, 2003.

Cardoso et al., 2007, "The Enigma of the North Margin of the Amazon river" – Bull. Chicago Herp. Society 42 (&): 105-112 ,2007 (*)

(*) *Agradecemos ao Editor Chefe da Chicago Herpetological Society Bulletin, Mr. Michael A Dlooglatc, por permitir o uso de citações e imagens previamente publicadas naquele periódico.*

Damico DC, Bueno LG, Rodrigues-Simioni L, Marangoni S, Da Cruz-Höfling MA, Novello JC; Neurotoxic and myotoxic actions from *Lachesis muta muta* (surucucu) whole venom on the mouse and chick nerve-muscle preparations; Toxicon, vol. 46, no2, pp.222-229, 2005.

Damico DC, Bueno LG, Rodrigues-Simioni L, Marangoni S, da Cruz-Hofling MA, Novello JC. Functional characterization of a basic D49 phospholipase A2 (LmTX-I) from the venom of the snake *Lachesis muta muta* (bushmaster); Toxicon, 47(7):759-65. Epub 2006 Apr 19.

de Andrade Jg et al. Estudo bacteriológico de abscessos causados por picada de serpente do gênero *Bothrops* - Rev Inst Med Trop São Paulo; 31(6): 363-7, 1989

de Souza, R; Reproduction of the Atlantic Bushmaster (*Lachesis muta rhombeata*) for the first time in Captivity - Bull. Chicago Herp. Soc. 42(3):41-43, 2007 (*)

Diniz MR, Oliveira EB. Purification and properties of a kininogenin from the venom of *Lachesis muta* (bushmaster); Toxicon, 30(3):247-58, 1992.

Estêvão-Costa MI, Martins MS, Sanchez EF, Diniz CR, Chávez-Olórtegui C. Neutralization of the hemorrhagic activity of *Bothrops* and *Lachesis* snake venoms by a monoclonal antibody against mutalysin-II; Toxicon, 38(1):139-44, 2000 Jan.

Estêvão-Costa MI, Diniz CR, Magalhães A, Markland FS, Sanchez EF. Action of metalloproteinases mutalysin I and II on several components of the hemostatic and fibrinolytic systems; Thromb Res, 99(4):363-76, 2000 Aug 15.

Feitosa RFG, Melo IMLA, Monteiro, HSA. Epidemiologia dos acidentes por serpentes peçonhentas no estado do Ceará - Brasil; Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical; 30(4):295-301, jul-ago, 1997.

Felicori LF, Souza CT, Velarde DT, Magalhães A, Almeida AP, Figueiredo S, Richardson M, Diniz CR, Sanchez EF. Kallikrein-like proteinase from bushmaster snake venom; Protein Expr Purif, 30(1):32-42, 2003 Jul.

Felicori LF, Chávez-Olórtegui C, Sanchez EF. Specific identification of *Lachesis muta* snake venom using antibodies against the plasminogen activator enzyme, LV-PA; Toxicon, 45(6):803-6, 2005 May.

Fernandes DS, Franco FL, Fernandes R. Systematic revision of the Genus *Lachesis*, Daudin 1803 (Serpentes, Viperidae); Herpetologica, 60(2), 245-260, 2004

França FOS, Cardoso JLC. Estudo retrospectivo da evolução dos acidentes botrópicos; Rev Inst Med Trop São Paulo; 31(2): 84-90, 1989.

Fuli AL, Calil-Elias S, Zingalli, Guimaraes JA, Melo PA. Myotoxic activities of an acidic phospholipase A2, isolated from *Lachesis muta* (Bushmaster) snake venom. Toxicon 2000;38; (7):961-72.

Giovani-de-Simone S, Aguiar AS, Gimenez AR, Novellino K, De Moura RS. Purification, properties and N-terminal amino acid sequence of a kallikrein-like enzyme from the venom of *Lachesis muta rhombeata* (Bushmaster); J Protein Chem., 16(8):808-18, 1997.

Gutierrez JM, Avila C, Camacho Z, Lomonte B. Ontogenetic changes in the venom of the snake *Lachesis muta stenophrys* (bushmaster) from Costa Rica. Toxicon 1990;28(4):419-26

Haad JS. Accidentes humanos por las serpientes del genero *Bothrops* y *Lachesis*; Mem. Instituto Butantan, 44-45:403-423, 1980/81

Hardy Sr., DL, Haad JJS. A review of venom toxinology and epidemiology of envenoming of the bushmaster (*Lachesis*) with report of a fatal bite; Bull. Chicago Herp.Soc. 33(6):113-123, 1998.

Hermogenes AL, Richardson M, Magalhaes A, Yarleque A, Rodriguez E, Sanchez EF. Interaction of a plasminogen activator proteinase, LV-PA with human alpha2-macroglobulin; Toxicon, 47(4):490-4, 2006, Mar 15.

Hoge, A.R. 1965. Preliminary account on neotropical crotalinae (Serpentes: Viperidae). Memórias do Instituto Butantan 32:109-184

Hoge, A.R. and S.A.R.W.D.L. Romano. 1976-77 *Lachesis muta rhombeata* (Serpentes, Viperidae, Crotalinae). Memórias do Instituto Butantan, 40/41:53-54

Jorge MT, Mendonça JS, Ribeiro LA, Silva MLR, Kusano EJU, Cordeiro CLS. Flora bacteriana da cavidade oral, presas e veneno de *Bothrops jararaca*: possível fonte de infecção no local da picada; Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo; v.32 n.1, São Paulo, jan./fev. 1990

Jorge MT, Sano-Martins IS, Tomy SC, Castro SC, Ferrari RA, Ribeiro LA, Warrell DA.

Snakebite by the bushmaster (*Lachesis muta*) in Brazil: case report and review of the literature; *Toxicon*; 35(4):545-54, 1997 Apr.

Magalhães A., Oliveira GJ, Diniz CR. Proteases de serpentes brasileiras I. Separação da enzima coagulante (clotase) de veneno de *Lachesis muta*; *Cien. Cult.*, 25:43, 1973, São Paulo.

Magalhães A, Diniz CR. Purification and partial characterization of the thrombin-like enzyme from the venom of *Lachesis muta noctivaga*; *Toxicon*, 17, suppl. n. 1:112, 1979.

Magalhães A, Oliveira GJ, Diniz CR. Purification and partial characterization of a thrombin-like enzyme from venom of the bushmaster snake, *Lachesis muta noctivaga*; *Toxicon*, 19:279-294, 1981.

Magalhães HPB, Rogana E, Magalhães A, Mares-Guia ML. Effect of N-x-dansyl-(p-guanidine) phenylalanide piperidine (1-2581) on activity of a thrombin-like enzyme of *Lachesis muta muta* venom; *Toxicon*, 31:35, 1993a.

Magalhães HPB, Dusse LMS, Vieira LM, Souza MO, Magalhães A. Platelet aggregating activity of thrombin-like enzyme from *Lachesis muta muta* venom; *Toxicon*, 31:34, 1993b.

Magalhães HPB, Monteiro MR, Mares-Guia M, Rogana E. Thrombin-like enzyme from *Lachesis muta muta*: Topographical analysis and specificity of its active site by means of the binding of amidines and guanidines as competitive inhibitor and peptidyl-p-nitroanilide as substrates; *Toxicon*, 31:25, 1993c.

Magalhães A, Monteiro MR, Magalhães HPB, Mares-Guia M, Rogana E. Thrombin like enzyme from *Lachesis muta muta* venom: Isolation and topographical analysis of its active site by means of binding of amidines and guanidines as competitive inhibitors; *Toxicon*, 35:1549-1559, 1997.

Magalhaes A, Ferreira RN, Richardson M, Gontijo S, Yarleque A, Magalhães HP, Bloch C, Sanchez EF. Coagulant thrombin-like enzymes from the venoms of Brazilian and Peruvian bushmaster (*Lachesis muta muta*) snakes. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*, 136(2):255-66, 2003 Oct

Milani Junior R, Jorge MT, de Campos FP, Martins FP, Bousso A, Cardoso JL, Ribeiro LA, Fan HW, Franca FO, Sano-Martins IS, Cardoso D, Ide Fernandez C, Fernandes JC, Aldred VL, Sandoval MP, Puerto G, Theakston RD, Warrell DA. Snake bites by the jararacucu (*Bothrops jararacussu*): clinicopathological studies of 29 proven cases in Sao Paulo State, Brazil; *QJM*, May, 90(5):323-34, 1997.

Otero R, Furtado MF, Gonçalves C, Núñez V, García ME, Osorio RG, Romero M, Gutiérrez JM. Comparative study of the venoms of three subspecies of *Lachesis muta* (bushmaster) from Brazil, Colombia and Costa Rica; *Toxicon*, 36(12):2021-7, 1998 Dec

Pardal PP, Souza SM, Monteiro MR, Fan HW, Cardoso JL, Franca FO, Tomy SC, Sano-Martins IS, de Sousa-e-Silva MC, Colombini M, Koderá NF, Moura-da-Silva AM, Cardoso DF, Velarde DT, Kamiguti AS, Theakston RD, Warrell DA. Clinical trial of two antivenoms for the treatment of *Bothrops* and *Lachesis* bites in the north eastern Amazon region of Brazil; *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2004 Jan; 98(1):28-42.

Pepin S, Lutsch C, Grandgeorge M, Scherrmann JM. Snake F (ab)2 antivenon from

- hiperimmunized horse: pharmacokinetics following intravenous and intramuscular administrations in rabbits; *Pharm Res* 1995;12(10):1470-3.
- Ramza Bard. Ineficácia do antiveneno Botrópico na neutralização da atividade coagulante do veneno de *Lachesis muta muta*. Relato de caso e comprovação experimental; *Rev Inst Med Trop São Paulo*, 36(1):77-81, jan fev 1994
- Ripa D. The Bushmasters (Genus *Lachesis* Daudin, 1803) Morphology in evolution and behavior - *Ripa ecologica*, 2002.
- Ribeiro LA, Jorge MT. Fatores prognósticos da evolução das manifestações locais em acidentes por serpentes do Gênero *Bothrops*. *Rev. Soc. bras. Med. trop.*, 22 (supl.): 68-69, 1989.
- Riviere G, Choumet V, Audebert F, Sabourand A, Debray M, Scherrmann JM, Bonn C. Effect of antivenon on venom pharmacokinetics in experimentally envenomed rabbits toward an optimization of antivenom therapy; *J Pharmacol Exp Ther* 1997;281(1):1-8.
- Rosenthal R, Meier J, Koelz A, Muller C, Wegmann W, Vogelbach P. Intestinal ischemia after bushmaster (*Lachesis muta*) snakebite - a case report; *Toxicon*, 40(2):217-20, 2002 Feb.
- Rucavado A, Sanchez EF, Franceschi A, Magalhães A, Gutierrez JM. Characterization of the local tissue damage induced by LHF-II, a metalloproteinase with weak hemorrhagic activity isolated from *Lachesis muta muta* snake venom; *Toxicon* (1999) 1297-1312.
- Sá Neto RP, dos Santos MC. Aspectos clínicos comparativos do acidente botrópico e laquéutico; *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 1995;28 (supl.):173
- Sanchez, E.F., Freitas, T.V., Ferreira-Alves, D.L., Velarde, D.T., Diniz, M.R., Cordeiro, M.N., Agostini-Cotta, G. and Diniz, C.R (1992) Biological activities of venoms from South American snakes. *Toxicon* 30, 95-103.
- Sanchez EF, Santos CL, Magalhães A, Diniz CR, Figueiredo S, Gilroy J, Richardson M. Isolation of a proteinase with plasminogen-activating activity from *Lachesis muta muta* (bushmaster) snake venom; *Arch. Biochem Biophys*, 378(1):131-41, 2000
- Sanchez EF, Souza CT, Bello CA, Richardson M, Oliveira EB, Magalhães A. Resolution of isoforms of mutalysin II, the metalloproteinase from bushmaster snake venom; *Toxicon*, 41(8):1021-31, 2003 Jun.
- Silva LM, Diniz CR, Magalhães A. Purification and partial characterization of an arginine ester hydrolase from the venom of the bushmaster snake, *Lachesis muta noctivaga*; *Toxicon*, 23 (4):707-18, 1985.
- Soares MR, Oliveira-Carvalho AL, Wermelinger LS, Zingali RB, Ho PL, Junqueira-de-Azevedo Ide L, Diniz MR. Identification of novel bradykinin-potentiating peptides and C-type natriuretic peptide from *Lachesis muta* venom; *Toxicon*, 46(1):31-8, 2005 Jul.
- Warrell DA. "Snake bites in 5 continents" in "Horizons in Medicine", Royal College of Physicians of London, Editora Bailliere Tindall, Oxford UK, 1989.

Warrel, D.A (1997) Geographical and intraspecies variation in the clinical manifestations of envenomings by snakes. In *Venomous Snakes. Ecology, Evolution and Snakebite*, Thorpe, R.S., Wuster, W. and Malhorta, A., (Editors). Clarendon Press, New York.

Weinberg ML, Felicori LF, Bello CA, Magalhães HP, Almeida AP, Magalhães Sanchez EF. Biochemical properties of a bushmaster snake venom serine proteinase (LV-Ka), and its kinin releasing activity evaluated in rat mesenteric arterial rings; *J Pharmacol Sci*, 96(3):333-42, 2004 Nov.

Yarleque A., Campos S, Escobar E et al. Isolation and characterization of a fibrinogen clotting enzyme from venom of the snake *Lachesis muta muta*; *Toxicon*, 7:1189-1196, 1989

Agradecimentos: Aos meus pais, Miguel e Maria Eunice, e à Ana Paula, Gabriel e Luca pelo incentivo desde sempre. Aos Drs João Luis Cardoso, Jose Maria Gutierrez, Maria de Fátima Furtado, Daniela Damico, Cecília Haddad, Tiago Lima e Ronaldo Souza, pelo balizamento. Ao Padre Lauro Palú, pela revisão do original

Itacaré, 06 de julho de 2008

CÓPIA

PROIBIDA