

GAZETA MÉDICA DA BAHIA

Fundada em 1866

*Publicação Oficial da
Faculdade de Medicina da Bahia
Universidade Federal da Bahia*



**SIMPÓSIO SOBRE ANIMAIS PEÇONHENTOS NO XXIX
CONGRESSO BRASILEIRO DE ZOOLOGIA**

UMA HOMENAGEM AO CENTENÁRIO DE ALPHONSE HOGE E DE OSWALDO VITAL BRAZIL

Salvador, Bahia, Brasil, novembro de 2012

GAZETA MÉDICA DA BAHIA

A Gazeta Médica da Bahia (Gaz. méd. Bahia) [CDU: 616 051], fundada em 10 de julho de 1866, é o periódico oficial da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

Editor

José Tavares-Neto

Conselho Editorial

Aldina Barral (UFBA, CPqGM/FIOCRUZ – Salvador, BA)

Álvaro A. Cruz Filho (UFBA – Salvador, BA)

Ângela Maria Silva (UFS – Aracaju, SE)

Edgar M. de Carvalho Filho (UFBA – Salvador, BA)

Eliane Azevêdo (UFBA – Salvador, BA)

Fernando Martins Carvalho (UFBA – Salvador, BA)

João Barberino Santos (UnB – Brasília, DF)

Luís Fernando Fernandes Adan (UFBA – Salvador, BA)

Pedro F. C. Vasconcelos (IEC – Belém, PA)

Raymundo Paraná (UFBA – Salvador, BA)

Rodolfo Teixeira (UFBA – Salvador, BA)

William Saad Hossne (UNESP, CUSCamilo – SP)

Secretaria

Jundiára Paim

Diagramação

Luciana Bastianelli

Revisão

José Tavares-Neto

Editoração e Impressão

Fast Design

Redação e Secretaria

Gazeta Médica da Bahia

Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA

Largo do Terreiro de Jesus - Centro Histórico

40026-010 Salvador, Bahia, Brasil

Tel: (55)(71)3283-5568/Fax: (55)(71)3283-5566 Ramal 203 ou 207

C-elo: gmbahia@ufba.br

http://www.gmbahia.ufba.br

Suporte Administrativo

Artigos submetidos para publicação, correspondência referente a separatas de artigos publicados, reclamações, mudança de endereços, “marketing”, propaganda e demais comunicados devem ser encaminhados à Redação da Gazeta Médica da Bahia.

Permissão

Copyright 2011 pertence à **Gazeta Médica da Bahia da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA)**. Todos os direitos reservados. Salvo sob autorização oficial da GMBahia ou da FMB, nenhuma parte ou seção da GMBahia poderá ser reproduzida em qualquer forma ou por quaisquer meios. A autorização para fotocópia ou reprodução de qualquer material veiculado pela GMBahia deverá ser feito pela mesma ou pela FMB através de carta oficial, na qual deverão conter, o volume, o número e as páginas a serem autorizadas.

Periodicidade: Semestral

Tiragem: 1.000 exemplares

Assinatura Gratuita: docentes e Bibliotecas de Escolas Médicas do Brasil

Indexação: LILACS, Bibliografia Brasileira de Medicina, Periódicos - CAPES

APOIO

Universidade Federal da Bahia

CAPA

Foto da fachada da Faculdade de Medicina da Bahia, Largo do Terreiro de Jesus (Salvador, BA, Brasil), de R. A. Read (cerca de 1903/1904).

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

Reitora

FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

Diretor

Vice-diretor

Secretários

Substituto Eventual do Vice-Diretor

Representante no Conselho Acadêmico de Ensino

Representante no CONSEPE

Colegiado do Curso de Graduação em Medicina

Coordenadora

Vice-coordenador

Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde

Coordenadora

Vice-coordenador

Programa de Pós-graduação em Patologia Humana e Experimental

(em convênio com o Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, FIOCRUZ, Bahia)

Coordenador

Vice-coordenador

Programa de Pós-graduação em Saúde, Ambiente e Trabalho

Coordenador

Vice-coordenadora

Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

Coordenador

Vice-coordenadora

DEPARTAMENTOS

Anestesiologia e Cirurgia (DAC)

Chefe

Vice-chefe

Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas (DCEEC)

Chefe

Vice-chefe

Ginecologia, Obstetrícia e Reprodução Humana (DGORH)

Chefe

Vice-chefe

Medicina Interna e Apoio Diagnóstico (DEPMD)

Chefe

Vice-chefe

Medicina Preventiva e Social (DMPS)

Chefe

Vice-chefe

Neurociências e Saúde Mental (DNCSM)

Chefe

Vice-chefe

Patologia e Medicina Legal (DPML)

Chefe

Vice-chefe

Pediatria (DEP)

Chefe

Vice-chefe

Saúde da Família (DSF)

Chefe

Vice-chefe

BIBLIOTHECA GONÇALO MONIZ MEMÓRIA DA SAÚDE

BRASILEIRA (sede mater)

NÚCLEO AVANÇADO DE ENSINO MÉDICO (NAVE)

Adm. do Anexo I da FMB “Dra. Rita Lobato Velho Lopes” (campus Canela)

Diretório Acadêmico de Medicina (DAMED),

Coordenação da Comissão Gestora

Dora Leal Rosa

Lorene Louise Silva Pinto

Luís Fernando Fernandes Adan

Sônia Celino, Denise Sapucaia e Josias de Sena

Oddone Braghirolli Neto

Maria Ermecília Almeida Melo

Tarcídio Matos de Andrade

Isabel Carew Fontes da Fonseca

Carlos Augusto Santos de Menezes

Helma Pinchemel Cotrim

Adelmir Souza Machado (Docente ICS-UFBA)

Luiz Antonio Rodrigues de Freitas

-

Paulo Gilvane Lopes Pena

Rita de Cássia Franco Rêgo

Cristiana Nascimento Carvalho

Aldina Barral

Jorge Luiz Andrade Bastos

José Valber Lima Meneses

Gildásio de Cerqueira Daltro

Mário Castro Carreiro

Vera Lobo

Olívia Lúcia Nunes Costa

Maria Margarida dos Santos Britto

André Luiz Peixinho

Ronaldo Ribeiro Jacobina

Lauro Antônio Porto

Wânia Márcia Aguiar

Antonio de Souza Andrade Filho

Aldina Maria Prado Barral

Daysi Maria Alcântara Jones

Edna Lucia Santos de Souza

Tereza Cristina Martins Vicente Robazzi

Lísia Marcílio Rabelo

Eleonora Lima Peixinho Guimarães

Maria das Graça Miranda Ribeiro

Márcio Alírio Silveira

Jundiára da Paz Paim

Deivisson Freitas da Silva

PROFESSORES TITULARES, EMÉRITOS E HONORÁRIOS DA FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

TITULARES

Edgar Marcelino de Carvalho Filho
Fernando Martins Carvalho
Lícia Maria Oliveira Moreira
Luciana Rodrigues Silva
Marcelo Benício dos Santos
Manoel Barral Netto
Oddone Braghiroli Neto
Reinaldo Pessôa Martinelli

EMÉRITOS^a

Zilton de Araújo Andrade
Adilson Peixoto Sampaio
Rodolfo dos Santos Teixeira
Eliane Azevêdo
Nelson Barros
Orlando Figueira Sales
Armênio Guimarães
Roberto Figueira Santos
Almério Machado
Alberto Luis Leal Serravalle
Sônia Gumes Andrade
Antonio Carlos Vieira Lopes
Achiléa Bittencourt
Roberto Lorens Marback^b

HONORÁRIOS

Antonio Carlos Nogueira Britto
Jorge Raimundo de Cerqueira e Silva
Lamartine de Andrade Lima
Maria José Rabello de Freitas
Sebastião Afonso Viana Macedo Neves
Philippe Hernigou (Univ. Paris XII, França)

^a Na ordem de indicação do título pela Congregação, e aprovação pelo Conselho Universitário (CONSUNI) da UFBA.

^b Ainda não aprovado pelo CONSUNI-UFBA.

DIRETORES DA FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

1808 – 1828	COLEGIO MÉDICO-CIRÚRGICO DA BAHIA (sem nomeação de Diretores pelo Governo Imperial)	1933 – 1936	20. José de Aguiar Costa Pinto
		1936 – 1946	21. Edgard Rego Santos
1829c – 1833	1. Jozé Avellino Barboza	1946 – 1950	22. José Olympio da Silva*
1832	Lei de 03 de Outubro de 1832, da Regência Trina, em nome do Imperador D. Pedro II, altera a denominação para Faculdade de Medicina da Bahia	1950	23. Francisco Peixoto de Magalhães Neto*
		1950 – 1953	24. Eduardo Lins Ferreira Araujo*
1833 – 1836	2. Jozé Lino Coutinho	1953 – 1955	25. Hosannah de Oliveira*
1836 – 1844	3. Francisco de Paula Araújo e Almeida	1955 – 1960	26. Rodrigo Bulcão D'Argollo Ferrão
1844 – 1855	4. João Francisco de Almeida	1960 – 1962	27. Benjamim da Rocha Salles
1855 – 1857	5. Jonathas Abbott*	1962 – 1965	28. Carlos Geraldo de Oliveira
1857 – 1871	6. João Baptista dos Anjos	1965 – 1968	29. Jorge Augusto Novis
1871 – 1874	7. Vicente Ferreira de Magalhães*	1968 – 1972	30. Rodrigo Bulcão D'Argollo Ferrão
1874 – 1881	8. Antônio Januário e Faria	1972 – 1977	31. Renato Tourinho Dantas
1881 – 1886	9. Francisco Rodrigues da Silva	1977 – 1980	32. Plínio Garcez de Senna
1886 – 1891	10. Ramiro Affonso Monteiro	1980 – 1984	33. Newton Alves Guimarães
1891 – 1895	11. Antônio de Cerqueira Pinto	1984	34. Fernando Visco Didier*
1895 – 1898	12. Antonio Pacifico Pereira	1984 – 1988	35. José Maria de Magalhães Netto
1898 – 1901	13. José Olympio de Azevêdo	1988 – 1992	36. Heonir de Jesus Pereira Rocha
1901 – 1908	14. Alfredo Thomé de Britto	1992 – 1996	37. Thomaz Rodrigues Porto da Cruz
1908 – 1912	15. Augusto César Vianna	1996 – 2000	38. José Antônio de Almeida Souza
1912 – 1913	16. Deocleciano Ramos	2000	39. Fernando Martins Carvalho*
1913 – 1914	17. Augusto César Vianna	2000 – 2003	40. Manoel Barral Netto
1915 – 1930	18. Aristidis Novis	2003	41. Orlando Figueira Sales*
1931 – 1932	19. Augusto César Vianna	2003 – 2011	42. José Tavares Carneiro Neto
1932 – 1933		2011	43. Lorene Louise Silva Pinto

^c O 1º Diretor foi escolhido pela Congregação na reunião de 16 de dezembro de 1829.

(*) Diretor Interino.

CORPO DOCENTE DA FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA, SEGUNDO A UNIDADE DEPARTAMENTAL

DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGIA E CIRURGIA (DAC)

- Adson Roberto Santos Neves
- Agnaldo da Silva Fonseca
- André Gusmão Cunha
- André Ney Menezes Freire
- Antônio Argolo Sampaio Filho
- Antônio Gilson Lapa Godinho
- Breno Machado Costa
- Cícero Fidelis Lopes
- Clotário Neptali Carrasco Cueva
- Durval Campos Kraychete
- Eduardo Freitas Viana
- Edvaldo Fahel
- Gervásio Batista Campos
- Heitor Carvalho Guimarães
- Jackson Brandão Lopes
- Jorge Luiz Andrade Bastos
- José Siqueira de Araújo Filho
- José Augusto Baucia
- José Válber Lima Meneses
- Juvenal Mascarenhas Nassri
- Leandro Publio da Silva Leite
- Luciano Santos Garrido
- Marcelo Sacramento Cunha
- Oddone Braghirolli Neto
- Paulo André Jesuino dos Santos
- Renê Mariano de Almeida
- Vítor Lúcio de Oliveira Alves

DEPARTAMENTO DE CIRURGIA EXPERIMENTAL ESPECIALIDADES CIRÚRGICAS (DCEEC)

- Alex Guedes
- André Barbosa Castelo Branco
- Antônio Marcos Ferracini
- Bruno Castelo Branco
- Danilo Cruz Sento Sé
- Edirionmar Peixoto Matos
- Edson Bastos Freitas
- Eduardo Ferrari Marback
- Gildásio de Cerqueira Daltro
- Juarez Araújo Andrade
- Lucas Teixeira Batista
- Luis Schiper
- Marcus Antonio de Mello Borba
- Marcus Miranda Lessa
- Maria de Lourdes Lima Falcão
- Mário Castro Carreiro
- Mário César Abreu
- Natasha Mascarenhas Andrade Braga
- Nilo César Leão Barreto de Souza
- Normand Araújo Moura
- Osório José de Oliveira Filho
- Paulo Afonso Batista Santos
- Pedro Hamilton Guimarães Macedo
- Ubirajara Barroso Júnior
- Venceslau dos Reis Souza Silva
- Vilson Ulian
- Virgínia Emília Café Cardoso

DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA, OBSTETRÍCIA E REPRODUÇÃO HUMANA (DGORH)

- Carlos Augusto Santos de Menezes
- Denise dos Santos Barata
- Edson O'Dwyer Junior
- Fortunato Trindade
- Hilton Pina
- Hugo da Silva Maia Filho
- James José de Carvalho Cadidê
- Kleber Pimentel Santos
- Manoel Alfredo Curvelo Sarno
- Marcelo de Amorim Aquino
- Márcia Sacramento Cunha
- Márcio Josbete Prado
- Maria da Purificação Paim Oliveira Burgos
- Nélia Maria Dourado Lima Barreto
- Nilma Antas Neves
- Olivia Lucia Nunes Costa
- Paula Oliveira
- Renata Lopes Britto
- Rone Peterson Cerqueira Oliveira
- Sandra Serapião Schindler
- Vera Lucia Rodrigues Lobo

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA E APOIO DIAGNÓSTICO (DEPMD)

- Alcina Maria Vinhaes Bittencourt
- Álvaro Augusto Souza da Cruz Filho
- Ana Cláudia Rebouças Ramalho
- André Castro Lyra
- André Luiz Peixinho
- André Vila Serra
- Antônio Alberto da Silva Lopes
- Antônio Carlos Moreira Lemos
- Antônio Raimundo Pinto de Almeida
- Argemiro D'Oliveira Júnior
- Aurea Angélica Paste
- Carlos Roberto Brites Alves
- Cesar Augusto de Araújo Neto
- Cristiane Machado Santana
- Edgar Marcelino de Carvalho Filho
- Edmundo José Nassri Câmara
- Elvira Barbosa Quadros Cortes
- Fernando Antônio Glasner da Rocha
- Francisco Hora de Oliveira Fontes
- Gilvandro de Almeida Rosa
- Hélio José Vieira Braga
- Helma Pinchemel Cotrim
- Igelmar Barreto Paes
- Iraci Lúcia Costa Oliveira
- Isabella Vargas de Souza Lima
- Jackson Noya Costa Lima
- Jacy Amaral Freire de Andrade
- Jorge Carvalho Guedes
- Jorge Luiz Pereira e Silva
- José Alberto Martins da Matta
- José Antônio de Almeida Souza
- José Tavares Carneiro Neto
- Juliana Dumêt Fernandes
- Leila Maria Batista Araújo
- Luiz Carlos Santana Passos

- Manuela Oliveira de Cerqueira Magalhães
- Marcelo Benício dos Santos
- Marco Aurélio Salvino
- Margarida Célia Lima Costa Neves
- Maria da Glória Bomfim Arruda
- Maria das Dores Acioli de Lima
- Maria Ermecília Almeida Melo
- Maria Georgina Barbosa
- Maria Margarida dos Santos Britto
- Murilo Pedreira Neves Júnior
- Octavio Henrique Coelho Messeder
- Paulo Novis Rocha
- Raymundo Paraná Ferreira Filho
- Régis de Albuquerque Campos
- Reinaldo Pessoa Martinelli
- Roberto José da Silva Badaró
- Romário Teixeira Braga Filho
- Roque Aras Júnior
- Rosa Vianna Dias da Silva Brim
- Valéria Gusmão Bittencourt
- Vitoria Regina Pedreira de Almeida Rego

DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA E SOCIAL (DMPS)

- Ana Angélica Martins da Trindade
- Annibal Muniz Silvano Neto
- Camila Vasconcelos
- Eduardo José Farias Borges dos Reis
- Fernando Martins Carvalho
- Lauro Antônio Porto
- Liliane Elze Falcão Lins Kusterer
- Lorene Louise Silva Pinto
- Marco Antônio Vasconcelos Rêgo
- Maria de Fátima Diz Fernandez da Cunha
- Mônica Angelim Gomes de Lima
- Paulo Gilvane Lopes Pena
- Rafaela Cordeiro Freire
- Rita de Cássia Franco Rêgo
- Rita de Cássia Pereira Fernandes
- Ronaldo Ribeiro Jacobina
- Sumaia Boaventura André
- Washington Luiz Abreu de Jesus

DEPARTAMENTO DE NEUROCIÊNCIAS E SAÚDE MENTAL (DNCSM)

- Ailton de Souza Melo
- Amanda C. Galvão Oliveira de Almeida
- Ângela Marisa de Aquino Miranda Scippa
- Antonio de Souza Andrade Filho
- Antonio Reinaldo Rabelo
- Arlúcia de Andrade Fauth
- Carlos Tadeu da Silva Lima
- Célia Nunes Silva
- Domingos Macedo Coutinho
- José Cortes Rolemberg Filho
- José Marcos Pondé Fraga Lima
- Lucas de Castro Quarantini
- Miriam Elza Gorender
- Rita de Cássia Saldanha de Lucena
- Roberto Miguel Corrêa da Silva
- Vitória Eugenia Ottoni Carvalho
- Wânia Márcia Aguiar
- William Azevedo Dunningham

DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL (DPML)

- Aldina Maria Prado Barral
- Antonio Nery Alves Filho
- Conceição Maria Passos de Queiroz
- Daysi Maria de Alcantara Jones
- Eduardo Antonio Goncalves Ramos
- Eduardo José Bittencourt Studart
- Iguaracyra Barreto de Oliveira Araujo
- Juliana Ribeiro de Freitas
- Luciano Espinheira Fonseca Junior
- Luis Carlos Cavalcante Galvão
- Luiz Antonio Rodrigues de Freitas
- Manoel Barral Netto
- Marco Antônio Cardoso de Almeida
- Mitermayer Galvão dos Reis
- Nathanael de Freitas Pinheiro Júnior
- Paulo Roberto Fontes Athanazio
- Raul Coelho Barreto Filho
- Renné Amorim dos Santos
- Victor Luiz Correia Nunes
- Viviane Sampaio Boaventura de Oliveira

DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA (DEP)

- Ana Cecília Travassos
- Angela Peixoto de Mattos
- Angelina Xavier Acosta
- Celso Eduardo Avelar Freire Sant'Anna
- Cibele Dantas
- Crésio de Aragão Dantas Alves
- Cristiana Maria Costa Nascimento de Carvalho
- Dulce Emilia Queiroz Moreira
- Edna Lucia Santos de Souza
- Hugo da Costa Ribeiro Junior
- Isabel Carmen Fontes da Fonseca
- Lara de Araújo Torreão
- Lícia Maria Oliveira Moreira
- Luciana Rodrigues Silva
- Luis Fernando Fernandes Adan
- Luiza Amélia Cabus Moreira
- Maria Betânia Pereira Toralles
- Maria do Socorro Heitz Fontoura
- Nayara Argôllo
- Patrícia Oliveira
- Priscila Pinheiro Ribeiro Lyra
- Regina Terse Trindade Ramos
- Rozana Teixeira
- Selma Alves Valente do Amaral Lopes
- Solange Tavares Rubim de Pinho
- Suzy Santana Cavalcante
- Tereza Cristina Martins Vicente Robazzi
- Vanda Maria Mota de Miranda

DEPARTAMENTO DE SAÚDE DA FAMÍLIA (DSF)

- Ana Thereza Rocha
- Caroline Fidalgo
- Edilton Costa e Silva
- Eleonora Lima Peixinho Guimarães
- João André Oliveira
- Leandro Dominguez Barretto
- Lilian Carvalho
- Lísia Marcílio Rabelo
- Lívia Santana
- Maria Suely Silva
- Miriam Marambaia
- Tânia Moraes Regis
- Tarcísio Matos de Andrade

GAZETA MÉDICA DA BAHIA

VOLUME 82

ISSN 0016-545X

SUPLEMENTO 1 • 2012

SUMÁRIO/CONTENTS

EDITORIAL	6
<i>Rejane Maria Lira-da-Silva</i>	
 ARTIGOS ORIGINAIS	
Uma Homenagem à Toxinologia Brasileira – Oswaldo Vital Brazil 02 de março de 1912 – 26 de outubro de 2008	8
<i>Júlia Prado-Franceschi, Érico Vital Brazil</i>	
Uma Homenagem à Herpetologia Brasileira – Alphonse Richard Hoge 05 de setembro de 1912 – 25 dezembro de 1982	14
<i>Sylvia Alma Romano Hoge, Érico Vital Brazil</i>	
Devemos Aplicar, na Literatura Médica, as Mudanças Recentes na Classificação das Serpentes?	28
<i>Henrique Caldeira Costa, Renato Silveira Bérnills</i>	
Divulgação Científica sobre Animais Peçonhentos no Brasil	33
<i>Giuseppe Puorto</i>	
Rede de Zoologia Interativa: É Possível uma Mudança no Perfil Conceitual de Estudantes do Ensino Médio sobre os Animais Peçonhentos?	40
<i>Maria Dulcinéia Sales dos Santos, Rejane M. Lira-da-Silva</i>	
Toxinas de Artrópodes com Potencial Aplicação em Saúde	46
<i>Maria Elena De Lima, Rosângela S. Lomeo, Ana Paula F. Gonçalves, Carolina N. Silva, Pablo V. M. Reis, Micheline Donato, Daniel M. Santos, Adriano M. C. Pimenta</i>	
Toxinas como Ferramentas Biotecnológicas e Farmacológicas	54
<i>Luciana L. Casais-e-Silva</i>	
Banco Referência Nacional de Veneno de Animais Peçonhentos	61
<i>Rui Seabra Ferreira Jr.</i>	
Sistemas Nacionais de Informação de Acidentes por Animais Peçonhentos	64
<i>Rosany Bochner</i>	
A Informação dos Acidentes Crotálicos no Estado do Rio de Janeiro, 2001 a 2010	78
<i>Claudio Machado, Rosany Bochner</i>	
Envenenamentos Ofídicos na Bahia, Brasil (2000-2006)	85
<i>Yukari Figueroa Mise, Fernando Martins Carvalho, Rejane Maria Lira-da-Silva</i>	
Notas sobre o Latrosectismo no Brasil	90
<i>Claudio Souza</i>	
Antivenenos e Imunodiagnóstico	97
<i>Katia C. Barbaro</i>	
La Situación de los Antivenenos Liofilizados en América Latina: Aspectos Tecnológicos y de Salud Pública	106
<i>José María Gutiérrez, María Herrera, Guillermo León</i>	
Rede Vital para o Brasil – Uma Experiência em Rede na Ofiologia e Animais Peçonhentos	110
<i>Tania K. Brazil</i>	
NORMAS PARA PUBLICAÇÃO	116

EDITORIAL

Este Suplemento Especial da *Gazeta Médica da Bahia* é mais uma Obra da Rede Vital para o Brasil – Rede Nacional de Informação Diálogo e Cooperação acerca dos Animais Peçonhentos, criada em 2010, com o objetivo de promover o diálogo e a cooperação entre as diversas instituições e profissionais desta área específica do conhecimento, dando suporte permanente à troca de informações e experiências, ao estímulo para a formação qualificada, para a preservação da memória e para a divulgação de conteúdo científico.

Só foi possível pelo apoio da Sociedade Brasileira de Zoologia, nas pessoas de Rodney Cavichioli e Rosana Rocha (Universidade Federal do Paraná); pela generosidade do amigo, Prof. Dr. José Tavares-Neto (Editor da GMB) a quem tenho muito apreço e admiração; pelos amigos Giuseppe Puerto (Instituto Butantan) e Rui Seabra Ferreira Júnior (Centro de Estudos e Venenos de Animais Peçonhentos, Universidade de São Paulo, Botucatu), Coordenadores do Simpósio sobre Animais Peçonhentos do Brasil, realizado em março deste ano na nossa cidade do Salvador, na ocasião do XXIX Congresso Brasileiro de Zoologia; pelo trabalho incansável da querida Silvanir Pereira Souza, Assessora da Rede Vital para o Brasil – Rede Nacional de Informação Diálogo e Cooperação acerca dos Animais Peçonhentos; pelo incentivo do Dr. Antônio Werneck, Diretor do Instituto Vital Brazil e pelos colegas que aceitaram mais este desafio e colaboraram com esta Edição através de seus artigos: Érico Vital Brazil (Casa de Vital Brazil), Júlia Prado-Franceschi (Universidade Estadual de Campinas), Kátia Barbaro (Instituto Butantan), Luciana Lyra Casais e Silva (Universidade Federal da Bahia e Universidade do Estado da Bahia), Maria Elena de Lima Perez Garcia (Universidade de Minas Gerais), Maria Dulcinéia Sales dos Santos (Universidade Federal da Bahia), Renato Silveira Bérnills (Universidade Federal do Espírito Santo), Rosany Bochner (Fundação Osvaldo Cruz, Rio de Janeiro), Sylvia Alma Hoge (Instituto Butantan), Tania Kobler Brazil (Universidade Federal da Bahia), Yukari Mise (Universidade Federal da Bahia) e ao estimado convidado estrangeiro, José Maria Gutiérrez (Instituto Clodomiro Picado, Costa Rica). Todos fazem parte da minha vida profissional e pessoal, contribuindo como orientadores, professores ou colegas.

Por isso, 2012 é um ano tão especial para mim.

Comemoro 20 anos como Professora do Instituto de Biologia da Universidade Federal da Bahia (BA), onde ingressei ainda como estudante em março de 1985 tendo concluído o curso de Ciências Biológicas em setembro de 1990. Percorri todos os níveis, de Professora Auxiliar até Associada, classe que me encontro hoje. Fiz o Mestrado também nesta Instituição, quando ingressei em março de 1995, no Programa de Pós-graduação de excelência, em Saúde Coletiva, tendo como orientador, o amigo Prof. Fernando Martins Carvalho e defendido a Dissertação sobre os acidentes pela jararaca-do-rabo-branco, *Bothrops leucurus*, em dezembro de 1996.

Comemoro, juntamente com as amigas e colegas da UFBA, Tania Kobler Brazil e Luciana Lyra Casais e Silva e com a hoje médica Tatiana Ribeiro Maciel, 25 anos do Núcleo de Ofiologia e Animais Peçonhentos da Bahia (NOAP/UFBA), uma vez que ele foi criado por nós em 13 de fevereiro de 1987. Comecei como estagiária e desde 1997 coordeno este laboratório que é um grupo de pesquisa cadastrado no Diretório de Grupos de Pesquisa do CNPq desde 1993. É a minha segunda casa, nele pude exercer a minha criatividade para a pesquisa, para o ensino, para a extensão e o desafio da administração de pessoas e projetos.

Fui tecendo meu presente com muito trabalho, dedicação e amor à profissão de Bióloga e Professora, sem saber que colheria tão bons frutos no futuro, pois para mim é uma honra, ser mais uma vez, Editora-convidada desta Revista e Presidente do XXIX Congresso Brasileiro de Zoologia (CBZ), onde o Simpósio sobre Animais Peçonhentos do Brasil, aconteceu no Centro de Convenções da Bahia, dias 06 e 07 de março deste ano e que deu origem a esta edição. Há 21 anos, ainda estudante, fui monitora do XVIII CBZ e jamais imaginava que presidiria um Congresso que marcou tanto a minha vida profissional, afinal, como muitos estudantes apaixonados por animais, me defini pela pesquisa na área de zoologia, participando dos CBZ na década de 80.

Agradeço a todos que conviveram e convivem comigo, aos colegas, estagiários e colaboradores. Agradeço ao esteio que me fez ter força interior para superar todas as adversidades, que foram muitas, a minha família, meus Pais (José Antônio e Maria José), meus irmãos (Ricardo, Rosimere e Rosely), à minha filha Alice e ao meu companheiro Luís Cláudio Madeira (estes eu tenho muito que agradecer pelas longas ausências, dentro ou fora de casa).

Finalmente, presto aqui a minha reverência aos homenageados deste Suplemento Especial da GMB:

Dr. Alphonse Richard Hoge, com quem infelizmente não tive o prazer de conhecer pessoalmente, mas o conheci através das histórias contadas por Tania Brazil, através dos seus trabalhos sobre sistemática de serpentes e através da maior coleção de serpentes neotropicais, que leva o seu nome, e infelizmente desapareceu nas cinzas de um incêndio em maio de 2010, no Instituto Butantan. Ele inspirou uma geração de herpetólogos e junto com a sua família aqui na Bahia, particularmente a sua esposa, Alma Hoge, pudemos saber mais sobre este homem e cientista.

Dr. Oswaldo Vital Brazil, com quem eu tive o privilégio de ser aluna, durante o Curso de Especialização em “Venenos Animais”, de julho a dezembro de 1991, no Instituto Butantan e agradeço pela carta de recomendação para participar da seleção deste Curso. Foi o professor mais mais brilhante que tive, pois me encantou ao ministrar uma aula sobre a ação neurotóxica do

veneno de serpentes, apenas com a sua sabedoria, a experiência, o quadro e o giz. Pude vê-lo trabalhar no seu laboratório no Departamento de Farmacologia, na Faculdade de Ciências Médicas, na UNICAMP, quando lá cursei o Doutorado em Ciências Médicas, de março de 1998 a fevereiro de 2001, e defendi a Tese sobre o veneno de *B. leucurus*, orientada pela sua orientada Dr^a. Júlia Prado-Franceschi. Fui algumas vezes à sua casa, juntamente com sua sobrinha Tania Brazil e assisti suas inúmeras conferências nos Congressos Brasileiros de Toxinologia nas décadas de 1990 e 2000.

Prestando as justas homenagens a estes seres humanos e cientistas é que tenho cada vez mais convicção na frase do genial Isaac Newton (1642-1727), “Se vi mais longe foi por estar de pé sobre ombros de gigantes”.

Rejâne Maria Lira-da-Silva¹

Editora convidada

¹ Coordenadora da Rede Vital para o Brasil – Rede Nacional de Informação Diálogo e Cooperação acerca dos Animais Peçonhentos (<http://redevitalparaobrasil.wordpress.com/>).

Professora Associada do Departamento de Zoologia, Instituto de Biologia, Universidade Federal da Bahia (<http://www.noap.ufba.br/>)

UMA HOMENAGEM À TOXINOLOGIA BRASILEIRA – OSWALDO VITAL BRAZIL

02 DE MARÇO DE 1912 – 26 DE OUTUBRO DE 2008

A TRIBUTE TO BRAZILIAN TOXINOLOGY

OSWALDO VITAL BRAZIL

02 MARCH 1912 - 26 OCTOBER 2008

Júlia Prado-Franceschi¹ e Érico Vital Brazil²

¹Unicamp - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo, Brasil. ²Casa de Vital Brazil, Campanha, Minas Gerais, Brasil

Esse artigo tem como objetivo, mesmo que de maneira concisa, apresentar dados biográficos do cientista belga-brasileiro Aphonse Richard Hoge (1912-1982), herpetólogo que legou uma obra científica da maior relevância para os estudos e pesquisas sobre animais peçonhentos no Brasil. Dr. Hoge começou seu trabalho com serpentes a partir de 1935, quando ainda estagiário da Cadeira de Zoologia na Ecole des Hautes Etudes, em Gent, na Bélgica, onde foi assistente do Prof. George G. Bobeau, mestre de Anatomia Patológica. Retornou ao Brasil em 1939 e logo nos primeiros anos trabalhou na Roche, no “Laboratórios Torres”, e em 1946, a convite do Dr. Otto Bier, ingressou no Instituto Butantan, onde trabalhou por 36 anos até se aposentar aos 70 anos de idade, em 1982. Ao longo de sua trajetória, Dr. Hoge publicou 114 artigos autorais e co-autorais, descreveu 29 espécies de serpentes e capitaneou inúmeras expedições científicas que, determinadamente, engrandeceram a maior coleção de serpentes neotropicais do mundo até o trágico incêndio que ocorreu, em 15 de maio de 2010, no Instituto Butantan. Em 2012, o célebre pesquisador completaria 100 anos, seu legado é referência na história da herpetologia, onde Dr. Hoge, ocupa lugar de destaque no cenário científico mundial.

Palavras-chave: Alphonse Richard Hoge, Herpetologia, Serpentes.

This article has as objective, even though concisely, presenting biographical Scientist Belgian-Brazilian Aphonse Richard Hoge (1912-1982), a herpetologist who bequeathed a work of great importance to scientific studies and research on venomous animals in Brazil. Dr. Hoge began his work with snakes from 1935, while still a trainee at the Chair of Zoology at the Ecole des Hautes Etudes in Gent, Belgium, where he was an assistant of the Professor: George G. Bobeau, master of Pathology. He returned to Brazil in 1939 and in the first years worked at Roche, “Laboratórios Torres” and in 1946, by the invitation of Dr. Otto Bier, joined the Butantan Institute, where he worked for 36 years until he retired at 70 years of age, 1982. Throughout his career, Dr. Hoge has published 114 articles and co-authorial copyright, described 29 species of snakes and captained numerous scientific expeditions that, determinedly, magnified the largest collection of neotropical snakes in the world until the tragic fire that occurred on 15 May 2010 in the Butantan Institute. In 2012, the famous researcher would complete 100 years, his legacy is a benchmark in the history of herpetology, where Dr. Hoge, occupies a prominent place in the scientific world.

Key words: Alphonse Richard Hoge, Herpetology, Snakes.

“Nasci no Instituto de Butantan, em 1912. Nessa época os filhos nasciam em casa e não nas maternidades. Meu pai quando foi para o Butantan, que naquela época era distante de São Paulo, fez a sua residência na sede da antiga fazenda e aí morou até 1919. Vivi então no Instituto Butantan durante sete anos. Minha mãe morreu quando eu tinha um ano de idade. Fui criado por uma irmã de meu pai que foi com o marido, um grande engenheiro, morar no Butantan para tomar conta dos filhos de seu irmão, Vital Brazil, que nessa época eram nove. Eu era o menor, fui criado como filho deste casal. Em 1919, fomos para o Rio de Janeiro, onde meu pai fundou o Instituto Vital Brazil, em Niterói.

Em São Paulo frequentei o Jardim da Infância da Praça da República; no Rio de Janeiro, o Colégio Rezende, muito conceituado na época. Aos treze anos de idade fui para os Estados Unidos, onde passei seis meses em um grande colégio americano, realmente extraordinário. Voltei e fiz todo meu curso ginasial no Colégio Salesiano, em Niterói. Terminado o ginásio, cursei o pré-médico durante um ano, que era dado na própria Faculdade de Medicina. Formei-me então pela Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, em 1939. A minha formação científica foi feita no Instituto Vital Brazil. Comecei a frequentar o Instituto regularmente quando eu estava no terceiro ano da faculdade. Ali aprendi todas as técnicas de laboratório, de microbiologia e de imunologia. Depois de formado, continuei trabalhando no Instituto. Inicialmente, como assistente, depois como chefe de seção e, a partir de 1945, durante alguns anos, ocupei a Direção Científica. Em fins de 1948, surgiu uma oportunidade para desenvolver pesquisas na Argentina. Recebi um convite de um rapaz que havia estagiado comigo no Instituto Vital Brazil e que, nesta

Recebido em 10/07/2012

Aceito em 10/09/2012

Endereço para correspondência: Érico Vital Brazil, Instituto Vital Brazil, Rua Maestro José Botelho, n. 64, Vital Brazil, Niterói, Rio de Janeiro, Brasil, 24.230-410. Tel(s): (71) 2711-9223/2711-9266. Fax: 2711-9092. E-mail: erico@vitalbrasil.net.

Gazeta Médica da Bahia

© 2012 Gazeta Médica da Bahia. Todos os direitos reservados.

ocasião, ocupava a Chefia da Seção de Peçonhas e de Herpetologia do Instituto Malbran, em Buenos Aires. Fui então para o Instituto de Fisiologia, onde trabalhei por um ano. Foi um período muito proveitoso, fiz numerosos estudos e trabalhei em pesquisas que mais tarde continuei no Brasil. De Buenos Aires fui para a Faculdade de Medicina da USP - Universidade de São Paulo, onde fui assistente do Departamento de Farmacologia. Neste departamento continuei minhas pesquisas no campo da farmacologia até fins de 1963, quando me candidatei a professor da recém fundada Faculdade de Medicina da Unicamp - Universidade Estadual de Campinas. Em 1964, me transferei definitivamente para Campinas, onde desenvolvi o Departamento de Farmacologia da Unicamp.”¹

Oswaldo Vital Brazil nasceu no Instituto Butantan, em São Paulo, onde residiam seus pais, Vital Brazil Mineiro da Campanha (1865-1950) e Maria da Conceição Philipina de Magalhães (1877-1913), Nhazinha, que faleceu um ano após seu nascimento. Com a morte prematura da mãe, em 8 de março de 1913, Oswaldo passou a ser criado por sua tia paterna Acácia Indígena Sensitiva de Caldas, Vidinha, que se mudou para o Instituto Butantan com seu marido, Manuel Guimarães Carneiro, a fim de auxiliar Vital Brazil na administração doméstica e na criação de seus nove filhos.

Em 1919, quando ocorreu a saída de Vital Brazil do Instituto Butantan, a família toda se mudou para o Estado do Rio de Janeiro, onde o cientista fundou outra instituição voltada para formação, pesquisa e produção na área da Saúde, o Instituto Vital Brazil, em Niterói.

Oswaldo cursou a Faculdade Nacional de Medicina do Rio de Janeiro, atualmente integrada a UFRJ - Universidade Federal do Rio de Janeiro, diplomando-se em 1939, e doutorou-se em 1963 na Faculdade de Medicina de São Paulo, hoje, inserida na USP - Universidade de São Paulo. Sua formação científica se deu no Instituto Vital Brazil, onde começou a trabalhar a partir de 1936. Nesta instituição, entre tantos outros aprendizados, familiarizou-se com as técnicas de microbiologia e de imunologia. A partir de 1941, iniciou seu primeiro trabalho de pesquisa que alcançou grande repercussão - o desenvolvimento de um sucedâneo do curare, para ser empregado como relaxante muscular nos seres humanos, o kondrocurare. Foi assistente, depois chefe de seção e, em 1945, assumiu por alguns anos a direção científica da instituição.

Em março de 1949, foi para Buenos Aires, Argentina, onde permaneceu um ano. Nessa ocasião, comparou os efeitos farmacológicos dos venenos obtidos de cascavéis brasileiros com aqueles colhidos de cascavéis da Argentina. Com base nas diferenças observadas publicou, com Avelino Barrio, o estudo dos efeitos neuromusculares dos dois tipos de venenos.

Ao retornar ao Brasil, ingressou na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, como assistente do Departamento de Farmacologia. Neste período trabalhou

com o veneno de *Micrurus*, tema de sua tese de doutorado. Junto com Alexandre Pinto Corrado, passou a estudar os efeitos neuromusculares dos antibióticos aminoglicosídeos neomicina e estreptomicina.

Em 1963, através de concurso, foi efetivado como Professor Titular de Farmacologia da Unicamp - Universidade Estadual de Campinas, recém-fundada. Meses depois, em abril de 1964, começou a organizar o Departamento de Farmacologia da Unicamp. Nesta primeira fase seus colaboradores foram: Maurício Gomes Lomba, farmacêutico e bioquímico, e Bernardo Boris Vargaftig, médico recém-formado. Neste mesmo ano, Julia Prado-Franceschi, formada em Ciências Naturais, integrou-se à equipe. Logo em seguida, em decorrência da ditadura militar, Bernardo Boris saiu do país. Nestes primeiros tempos, Oswaldo Vital Brazil, Maurício Lomba, Julia Franceschi e, à época, o auxiliar de laboratório, Nadim Heluany iniciaram o estudo dos componentes da peçonha crotálica: a crotoxina e a crotamina. Poucos anos depois, em 1967, publicaram artigo sobre uma fração que causava efeitos diferentes destas duas toxinas. A purificação desta fração resultou na separação de uma nova toxina do veneno da cascavel, denominada convulxina.

Optou por utilizar técnicas eletrofisiológicas, à época, ainda não empregadas no Brasil, para esclarecer o mecanismo do bloqueio produzido pela crotoxina na junção neuromuscular. Este estudo, feito no segundo semestre de 1969, Oswaldo realizou no Departamento de Fisiologia do Queen Elizabeth College da Universidade de Londres, Inglaterra, com o apoio da Dra. Barbara Excell Hawgood.

Ao longo de sua trajetória realizou dezenas de comunicações e conferências em congressos e simpósios nacionais e internacionais. Em 1975, em colaboração com Alberto Pellegrini Fº e Marcos Dias Fontana, Oswaldo apresentou pesquisa feita sobre a fisiopatologia e o tratamento do envenenamento experimental causado pela peçonha de *Micrurus frontalis* no Instituto Pasteur de Paris, França.

Pesquisador e mestre incansável, Oswaldo orientou numerosas teses, publicou dezenas de artigos em periódicos científicos de expressivo fator de impacto, escreveu alguns capítulos em obras coletivas, além de ter sido autor de dois livros: “Contribuição para a História da Ciência no Brasil”, 1989, editado pela Casa de Vital Brazil e “Vital Brazil e o Instituto Butantan”, 1996, editado pela Editora da Unicamp. Orientou dois filmes: em parceria com Julia Prado-Franceschi: “Ações farmacológicas da convulxina” e, em parceria com Alberto Pellegrini Fº, “Antagonistic effect produced by neostigmine on the paralysis caused by *Micrurus frontalis*”, em 1969 e 1976, respectivamente. Obteve o reconhecimento científico internacional através de mais de uma centena de citações em livros e revistas que tratam de farmacologia, fisiologia, bioquímica, biofísica, toxicologia, clínica médica, medicina tropical, anestesiologia, neurologia, cirurgia, pediatria, otologia, urologia e zoologia. Suas pesquisas também foram referendadas em mais de duas dezenas de teses de doutorado e mestrado, sendo que duas delas foram realizadas e defendidas em renomadas instituições: uma

¹ Trecho da entrevista com o Prof. Dr. Oswaldo Vital Brazil feita por Eliane Morelli Abrahão para o projeto Memória da Unicamp, Arquivos Históricos do CLE/ Unicamp, Campinas, SP, em 08/05/1991.

na Universidade de Paris VII e a outra no Queen's Elizabeth College - Universidade de Londres.

Entre as várias distinções recebidas em vida, consta a Medalha "Instituto Butantan" e o diploma com os seguintes dizeres:

"O Governo do Estado de São Paulo confere de acordo com o Decreto nº 16.650 de 12 de fevereiro de 1981 o presente diploma de outorga da medalha "Instituto Butantan" ao Prof. Oswaldo Vital Brazil pela sua contribuição para o engrandecimento do Instituto Butantan e para o progresso da ciência".

Em março de 1988, foi homenageado com a realização do XII Simpósio Anual da Academia de Ciências do Estado de São Paulo, que teve como tema "Toxinas Proteicas". Durante esse evento, Julia Prado-Franceschi fundou a SBTx - Sociedade Brasileira de Toxinologia e Oswaldo, por aclamação, foi eleito primeiro presidente da então recém criada associação. Em 1989, foi-lhe dedicado um número da *Acta Physiologica et Pharmacologica Latinoamericana*.

Atuou em quatro diferentes instituições ao longo de 63 anos dedicados à pesquisa e ao ensino, sendo também Presidente da Comissão Permanente de Dedicção Integral à Docência e à Pesquisa (CPDI) da Universidade Estadual de Campinas, de 1970 a 1972; Presidente da Comissão Científica do Instituto de Biologia em 1970; Presidente da Comissão de Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas a partir de 1976 até a data de sua aposentadoria compulsória, em dois de março de 1982; primeiro Diretor do Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental da Faculdade de Ciências Médicas entre 1978 e 1982, além de ter sido membro do grupo de trabalho para revisão da Farmacopéia Brasileira relativa aos soros antitóxicos e antipeçonhentos em 1977. Professor Emérito da Universidade Estadual de Campinas foi Sócio Honorário da Sociedade Brasileira de Farmacologia Terapêutica Experimental e da International Society on Toxinology.

Entre os seus colaboradores constam o médico e psiquiatra, João de Souza Campos; o médico e botânico, ex-Diretor do Museu Nacional Luiz Emygdio de Mello Filho; o médico Sebastião Ernani Bueno; o botânico J.C Kulhmann; João Mendes, funcionário do Instituto Vital Brazil; Tavares de Macedo e Mário Xavier, chefe e assistente respectivamente da Seção de Medicina Veterinária do Instituto Vital Brazil; Ugo Pinheiro Guimarães e Antônio Patury e Sousa, professor de Clínica Cirúrgica e anestesista da Faculdade Nacional de Medicina; o médico naturalista Avelino Barrio Hijo; o técnico de laboratório Otávio Smeler; os pesquisadores Armando Otávio Ramos, Alexandre Pinto Corrado, Maurício Gomes Lomba e Júlia Prado Franceschi; o biólogo, Nadim Farah Heluany; a fisiologista Bárbara Excell Hawgood; a médica Neusa J. P. Pavani; o bioquímico e farmacêutico, Marcos Dias Fontana, além dos bioquímicos Carlos Júlio Laure e Stephen Hyslop.

Oswaldo Vital Brazil, cujo centenário se comemora, foi um toxinologista que obteve o reconhecimento internacional pelos estudos que desenvolveu sobre os mecanismos da ação

dos venenos e toxinas. Seu legado científico inclui o estudo farmacológico de peçonhas de serpentes, tendo sido responsável pela identificação de novas toxinas presentes no veneno da cascavel, assim como pela descoberta da ação neuromuscular da estreptomicina e seu mecanismo bloqueador. Investigou, também, a farmacologia do veneno das principais espécies de aranhas e escorpiões que ocorrem no Brasil.

Casou-se, em 1935, com Stella Telles, com quem criou e educou duas filhas: Áurea e Rosa Vital Brazil. Faleceu, em 26 de outubro de 2008, já viúvo, aos 96 anos de idade. Mesmo aposentado como Professor Emérito da Universidade Estadual de Campinas continuou a ir frequentemente ao seu laboratório até pouco tempo antes de sua morte.

Entre os trabalhos de maior destaque publicados pelo cientista, constam:

1. Vital Brazil O, Seba RA, Campos JS. Obtenção e farmacologia do dimetil éter da metilbebeerina. *Bol. Inst. Vital Brazil*, 5(3):79, 1945.
2. Guimarães UP, Patury e Souza, Vital Brazil O. O Kondrocurare na anestesia por inalação. *Rev. Bras. Cirg.* 17: 45, 1948.
3. Vital Brazil O, Barrio A. Acción curarizante de las ponzañas de Elapidae. II Efectos de algunos antagonistas del curare. *Prensa Méd. Arg.* 37:1313, 1950.
4. Barrio A, Vital Brazil O. Ein neues Verfahren der Giftentnahme bei Spinnen. *Experientia*, 6:112, 1950.
5. Barrio A, Vital Brazil O. Neuromuscular action of the *Crotalus terrificus* (Laur) poisons". *Acta Physiol. Lat. Amer.*, 1: 291, 1951.
6. Vital Brazil O. Hiperpirose provocada pela peçonha de *Crotalus terrificus*. *An. Fac. Med. USP*, 28:159, 1954.
7. Vital Brazil O, Corrado AP. The curariform action of streptomycin. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 120:452, 1957.
8. Vital Brazil O, Corrado AP, Berti, FA. Neuromuscular block produced by streptomycin and some of its degradation products. In: Bovet, D, Bovet Nitti, F, Marini, Bettolo, SB. (eds.). *Curare and Curare-like Agents*. Elsevier, Amsterdam, p. 415, 1959.
9. Vital Brazil O. Streptomycin effect on the skeletal muscle stimulation produced by acetylcholine. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 130:136, 1961.
10. Vital Brazil O. Ação neuromuscular da peçonha de *Micrurus*. Tese de Doutorado. Faculdade de Medicina, USP, 1963. (publicado em *O Hospital* 68:969, 1965).
11. Vital Brazil O. Farmacologia neuromuscular. In: Corbett, C.E. (ed.). *Elementos de farmacodinâmica*, Fundo Editorial Prociencx, São Paulo, p.72. Publicado também nas edições posteriores de *Elementos de Farmacodinâmica*, 1964. (atualizado para publicação na sexta edição, 1982).
12. Vital Brazil O, Prado-Franceschi J, Waisbich E. Pharmacology of crystalline crotoxin. I Toxicity. *Mem. Inst. Butantan, Simp. Internac.*, 33:973, 1966.
13. Vital Brazil O. Pharmacology of crystalline crotoxin. II Neuromuscular blocking action. *Mem. Inst. Butantan, Simp. Internac.*, 33: 981, 1966.
14. Vital Brazil O, Fariña R, Yoshida L, Oliveira VA de. Pharmacology of crystalline crotoxin. III Cardiovascular and respiratory effects of crotoxin and *Crotalus durissus terrificus* venom". *J. Physiol.* 212: 34-35P, 1966.
15. Vital Brazil O, Franceschi JP. Fator neurotóxico na peçonha de *Crotalus durissus terrificus* diferente da crotoxina e da crotamina. *Ciência e Cultura*, 19:658, 1967.
16. Vital Brazil O, Prado-Franceschi J. The neuromuscular blocking action of gentamicin. *Arch. Inst. Pharmacodyn.*, 179:65, 1969.
17. Vital Brazil O, Prado-Franceschi J. The nature of the neuromuscular block produced by neomycin and gentamicin. *Arch. Inst. Pharmacodyn.*, 179:78, 1969.

18. Vital Brazil O, Eugênio AJB, Laszlo, GR. Origem da paralisia respiratória causada pela crotoxina. *Ciência e Cultura*, 25: 1165, 1973.
19. Vital Brazil O, Neder AC, Corrado A. Effects and mechanism of action of *Tityus serrulatus* venom on skeletal muscle. *Pharmacol. Res. Com.*, 5:137, 1973.
20. Vital Brazil O, Fontana MD, Pellegrini Filho A. Physiopathologie et thérapeutique de l'envenomation expérimentale causée par le venin de *Micrurus frontalis*. *Mem. Inst. Butantan*, 40/41:221, 1976/77.
21. Pellegrini Filho A, Vital Brazil O, Fontana MD, Laure CJ. The action of crotamine on skeletal muscle: an electrophysiological study. In: Rosenberg, P. (ed). *Toxins: Animal, Plant and Microbial*. Pergamon Press, Oxford, 375p, 1978.
22. Vital Brazil O, Prado-Franceschi J, Laure CJ. Repetitive muscle responses induced by crotamine. *Toxicon*, 17:61, 1979.
23. Prado-Franceschi J, Vital Brazil O. Convulxin, a new toxin from the venom of the South American rattlesnake *Crotalus durissus terrificus*. *Toxicon*, 19:875, 1981.
24. Vital Brazil O, Fontana MD, Pavani NJP. Effect of 4-aminopyridine on end-plate receptor desensitization caused by carbachol. *European J. Pharmacol.*, 86: 199, 1983.
25. Fontana MD, Vital Brazil O. Mode of action of *Phoneutria nigriventer* venom at the rat phrenic nerve diaphragm. *Brazilian J. Med. Biol. Res.*, 18:557, 1985.
26. Vital Brazil O, Fontana MD. Unequal depolarization of the membrane of the rat-diaphragm muscle fibres caused by veratrine. *Pflügers Arch.*, 404:45, 1985.
27. Vital Brazil O. History of the primordial of snake bite accident serotherapy. *Mem. Inst. Butantan*, 49:7, 1987.
28. Vital Brazil O, Bernardo-Leite G, Fontana MD. Modo de ação da peçonha da aranha armadeira (*Phoneutria nigriventer*) na aurícula isolada de cobra. *Ciência e Cultura*, 40:181, 1988.
29. Vital Brazil O, Fontana MD, Pavani NP. Effect of 4-aminopyridine on the postsynaptic action of polymyxin B. *European J. Pharmacol.*, 159:47, 1989.
30. Vital Brazil O, Fontana MD. Toxins as tools in the study of sodium-channel distribution in the muscle fibre membrane. *Toxicon*, 31:1085, 1993.
31. Vital Brazil O, Fontana MD, Heluany N F. Mode of action of the coral snake *Micrurus spixii* at the neuromuscular junction. *J. Natural Toxins*, 4:19, 1995.
32. Vital Brazil O, Vieira RJ. Neostigmine in the treatment of snake accidents caused by *Micrurus frontalis*: Report of two cases. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 38: 61, 1996.
33. Fontana MD, Heleno MG, Vital Brazil O. Mode of action of Duvernoy's gland extracts from the colubrid *Dryadophis bifossatus* in the chick biventer cervicis nerve-muscle preparation. *Toxicon*, 34: 1187, 1996.



Foto 1 – Dr. Oswaldo Vital Brazil e sua esposa Stela Vital Brazil (década de 1930).



Foto 2 – Dr. Oswaldo Vital Brazil na Universidade de São Paulo (década de 1940).



Foto 3 – Ao centro da foto, Dr. Oswaldo Vital Brazil em visita ao Instituto Vital Brazil em 22 de maio de 1948.

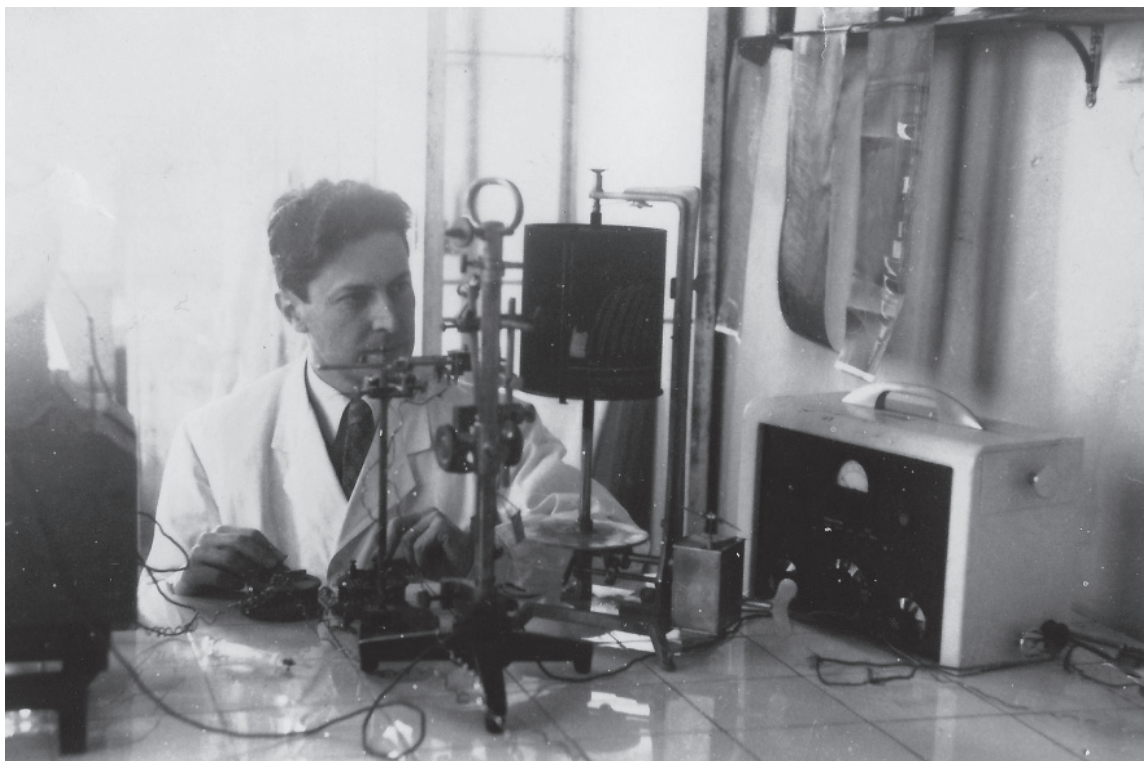


Foto 3 – Dr. Oswaldo Vital Brazil na Universidade de Campinas (década de 1960).



Foto 4 – Dr. Oswaldo Vital Brazil, Departamento de Farmacologia da UNICAMP, 1969. Ao lado direito a Dr^a. Júlia Prado-Franceschi.

UMA HOMENAGEM À HERPETOLOGIA BRASILEIRA – ALPHONSE RICHARD HOGE

05 DE SETEMBRO DE 1912 – 25 DE DEZEMBRO DE 1982

A TRIBUTE TO BRAZILIAN HERPETOLOGY

ALPHONSE RICHARD HOGE

05 SEPTEMBER 1912 - 25 DECEMBER 2008

Sylvia Alma Romano Hoge¹ e Érico Vital Brazil²

¹Instituto Butantan, São Paulo, São Paulo, Brasil, ²Casa de Vital Brazil, Campanha, Minas Gerais, Brasil

Esse artigo tem como objetivo, mesmo que de maneira concisa, apresentar dados biográficos do cientista belga-brasileiro Alphonse Richard Hoge (1912-1982), herpetólogo que legou uma obra científica da maior relevância para os estudos e pesquisas sobre animais peçonhentos no Brasil. Dr. Hoge começou seu trabalho com serpentes a partir de 1935, quando ainda estagiário da Cadeira de Zoologia na Ecole des Hautes Etudes, em Gent, na Bélgica, onde foi assistente do Prof. George G. Bobeau, mestre de Anatomia Patológica. Retornou ao Brasil em 1939 e logo nos primeiros anos trabalhou na Roche, no “Laboratórios Torres”, e em 1946, a convite do Dr. Otto Bier, ingressou no Instituto Butantan, onde trabalhou por 36 anos até se aposentar aos 70 anos de idade, em 1982. Ao longo de sua trajetória, Dr. Hoge publicou 114 artigos autorais e co-autorais, descreveu 29 espécies de serpentes e capitaneou inúmeras expedições científicas que, determinantemente, engrandeceram a maior coleção de serpentes neotropicais do mundo até o trágico incêndio que ocorreu, em 15 de maio de 2010, no Instituto Butantan. Em 2012, o célebre pesquisador completaria 100 anos, seu legado é referência na história da herpetologia, onde Dr. Hoge, ocupa lugar de destaque no cenário científico mundial. **Palavra-Chave:** Alphonse Richard Hoge, Herpetologia, Serpentes.

*This article has as objective, even though concisely, presenting biographical Scientist Belgian-Brazilian Alphonse Richard Hoge (1912-1982), a herpetologist who bequeathed a work of great importance to scientific studies and research on venomous animals in Brazil. Dr. Hoge began his work with snakes from 1935, while still a trainee at the Chair of Zoology at the Ecole des Hautes Etudes in Gent, Belgium, where he was an assistant of the Professor. George G. Bobeau, master of Pathology. He returned to Brazil in 1939 and in the first years worked at Roche, “Laboratórios Torres” and in 1946, by the invitation of Dr. Otto Bier, joined the Butantan Institute, where he worked for 36 years until he retired at 70 years of age, 1982. Throughout his career, Dr. Hoge has published 114 articles and co-authorial copyright, described 29 species of snakes and captained numerous scientific expeditions that, determinedly, magnified the largest collection of neotropical snakes in the world until the tragic fire that occurred on 15 May 2010 in the Butantan Institute. In 2012, the famous researcher would complete 100 years, his legacy is a benchmark in the history of herpetology, where Dr. Hoge, occupies a prominent place in the scientific world. **Key words:** Alphonse Richard Hoge, Herpetology, Snakes.*

Em 1906, Alphonsius Mauritius Hoge veio da Bélgica para o Brasil como representante da *Compagnie Auxiliaire de Chemin de Fer du Brésil*, tendo sido o responsável pela montagem das primeiras pontes metálicas no sul do país. Em junho de 1911, retornou à Bélgica a fim de buscar a sua esposa, Seraphine Thérèse Provoost. Seu único filho, Alphonse Richard Hoge, nasceu então na cidade de Umbú-Cacequi, no Rio Grande do Sul, a 5 de setembro de 1912. Um ano depois, em 1913, a família Hoge embarcou de volta para a cidade de Gent, na Bélgica, onde Alphonse viveu até 1939, quando se mudou para o Brasil, aos 27 anos de idade.

Apesar dos conflitos causados pela I Guerra Mundial, Alphonse cresceu em meio a um cenário estimulante: seu pai, esportista e campeão europeu em diferentes modalidades, o incentivava às práticas esportivas - ambos velejavam, nadavam e praticavam alpinismo. Sua mãe, por outro lado, o motivava para o mundo das artes, na adolescência teve aulas de desenho e de música. Pintou uma dezena de quadros e tocava piano.

A partir de 1929, frequentou o Curso de Ciências Naturais da Universidade de Gent; transferindo-se após dois anos, em 1931, para a Ecole des Hautes Etudes, onde cursou Ciências da Medicina. Foi estagiário da Cadeira de Zoologia e, de 1935 a 1939, assistente particular do Prof. George G. Bobeau, mestre de Anatomia Patológica. O incentivo inicial de Alphonse para o estudo da Sistemática das Serpentes ocorreu nesse período. O Dr. Bobeau realizava pesquisas sobre a utilização da peçonha no tratamento do câncer e necessitava de alguém que se ocupasse da identificação das serpentes asiáticas e africanas, com cujos venenos trabalhava.

Recebido em 14/09/2012

Aceito em 10/10/2012

Endereço para correspondência: Érico Vital Brazil, Instituto Vital Brazil, Rua Maestro José Botelho, n. 64, Vital Brazil, Niterói, Rio de Janeiro, Brasil, 24.230-410. Tel(s): (71) 2711-9223/2711-9266. Fax: 2711-9092. E-mail: erico@vitalbrazil.net.

Gazeta Médica da Bahia

© 2012 Gazeta Médica da Bahia. Todos os direitos reservados.

Os rumores e indícios da II Guerra Mundial tomavam a Europa no final da década de 1930 e isso motivou, ainda mais, a vinda de Alphonse Hoge para o Brasil. Há muito queria conhecer sua terra natal e o renomado Instituto Butantan, em São Paulo. Em 10 de outubro de 1939, a bordo do navio Cuiabá, chegou ao Rio de Janeiro.

Nos primeiros anos em terras brasileiras trabalhou como colaborador científico na Roche e, em seguida, de 1943 a 1946, no “Laboratórios Torres”, onde conheceu o Dr. Otto Bier que o convidou para ingressar no Instituto Butantan. Como estagiário, não remunerado, começou oficialmente a colaborar com a seção de ofiologia em 13 de dezembro de 1946, à época, sob a direção do Dr Alcides Prado. Foi efetivado no Instituto Butantan, como biólogo, em 11 de março de 1947.

Seu primeiro trabalho publicado foi sobre uma excursão à Ilha de Santo Amaro, São Paulo, para o estudo dos sambaquis, feita antes de ingressar no Instituto Butantan. Embora as célebres expedições de Alphonse Hoge à Ilha da Queimada Grande, litoral sul do Estado de São Paulo, tenham iniciado em 1946, somente após dois anos é que ele, efetivamente, as tornou regulares. Ao todo, ao longo de 35 anos, foram 16 idas à Ilha com finalidade de pesquisar *in loco* as *Bothrops insularis* e coletar o maior número possível de exemplares, seja para a coleção de ofídios, para comparações entre a espécie ilha e as do Continente, seja para outros trabalhos como variações e distribuições geográficas. As viagens sempre foram difíceis, quer pelas péssimas condições de acesso, quer pela periculosidade. Além da coleta de exemplares para as coleções e pesquisas, estas expedições resultaram em 8 trabalhos publicados sobre *Bothrops insularis*.

Organizou, também, expedições às Ilhas dos Alcatrazes, Anchieta, do Arvoredo, Comprida, Bom Abrigo, da Trindade; do Bananal e do Marajó. Esteve, ainda, em missões científicas na Serra do Roncador e nos estados do Amazonas, Rondônia e Amapá. Chefiou três viagens pelo Projeto Rondon: Iaretê, Alto do Rio Negro, Amazonas; Campus Avançado da USP em Marabá, Pará e Campus Avançado da USP em Humaitá, Amazonas. Como resultado destas atividades de campo e de sua incansável disposição na área da Sistemática, descreveu um novo tipo de lagarto - *Mabuya macrorhyncha* e 29 espécies e/ou subespécies de serpentes, sendo que a primeira foi em homenagem a Vital Brazil, *Bothrops brazili*, com a menção: “dedicada ao fundador do Instituto Butantan”. Designou, ainda, os neótipos de *Crotalus durissus* e *Crotalus durissus terrificus*, assim como o alótipo de *Phalotris nasutus*.

Em 1947, publicou com Alcides Prado dois trabalhos sobre Serpentes do Perú, com a descrição de uma nova espécie, *Sibynomorphus macedoi*. A espécie *Bothrops pradoi*, hoje *Bothrops leucurus*, foi descrita, neste mesmo ano, em homenagem a este que se tornou um de seus melhores amigos.

Em tempos ditatoriais, corajosamente, marcou posição em algumas causas ambientalistas, assim como apoiou reivindicações da população indígena, em especial dos Xavantes.

Não por acaso a Coleção Herpetológica do Instituto Butantan se chama Alphonse Richard Hoge. Ele contribuiu significativamente para preservação, manutenção, engran-

decimento e valorização de um bem público que esteve sob a sua responsabilidade durante décadas. De 1947 a 1982, se empenhou em ampliar e reorganizar este acervo que era considerado o mais completo banco de dados de serpentes tropicais do mundo até o trágico incêndio da manhã do dia 15 de maio de 2010. Desde os tempos de seu idealizador, Vital Brazil, esta coleção científica despertou o interesse e a curiosidade de visitantes ilustres que passavam pelo país. Acima de tudo, este conjunto de exemplares de serpentes conservadas em frascos de vidro, agregou pessoas, somou estímulos e multiplicou conhecimento por mais de um século. Alphonse Hoge atuou, determinantemente, durante décadas, em prol deste patrimônio que a humanidade perdeu.

Ao longo de 36 anos de trabalho no Instituto Butantan exerceu diferentes funções: Encarregado da Seção de Ofiologia; Chefe da Seção de Herpetologia (antiga Ofiologia); Diretor Técnico de Serviço de Animais Peçonhentos; Diretor da Divisão de Biologia. Participou de vários grupos de trabalho e de comissões permanentes que decidiam os rumos da instituição, entre estas, o seu Conselho Superior. Orientou, em outros países, a implantação de institutos de pesquisa similares ao Butantan. Propôs uma nova técnica à Sistemática, o estudo microscópico da ultraestrutura das escamas, através do qual descreveu um novo gênero *Protobothrops*. Publicou 114 artigos com diferentes colaboradores. Fez escola, além de nortear a formação de técnicos e pesquisadores, organizou continuamente cursos, palestras e seminários de grande relevância. Representou o Instituto em acordos de cooperação científica, cerimônias, eventos e congressos nacionais e internacionais. Recebeu, em vida, algumas importantes manifestações de reconhecimento. Diante de seu legado científico e humano, sobram motivos e multiplicam-se razões para celebrar o centenário de seu nascimento.

Em 1954, casou-se com Sylvia Alma Romano, com quem teve dois filhos, Alphonse e Alma, seis netos e dois bisnetos.

Poucos meses depois de sua aposentadoria, Alphonse Richard Hoge faleceu, aos 70 anos de idade, em 25 de dezembro de 1982, em São Paulo.

Serpentes descritas por Alphonse Richard Hoge

	Nomenclatura taxonômica atual^{1,2}	Nomenclatura taxonômica original
1	<i>Bothriopsis bilineata smaragdina</i> Hoge, 1966	<i>Bothriopsis bilineata smaragdina</i> Hoge, 1966
2	<i>Rhinocerocephis fonsecai</i> Hoge & Belluomini, 1959	<i>Bothrops fonsecai</i> Hoge & Belluomini, 1959
3	<i>Bothrops marajoensis</i> Hoge, 1966	<i>Bothrops marajoensis</i> Hoge, 1966
4	<i>Bothrops moojeni</i> Hoge, 1966	<i>Bothrops moojeni</i> Hoge, 1966
5	<i>Bothrops sanctaerucis</i> Hoge, 1966	<i>Bothrops sanctaerucis</i> Hoge, 1966
6	<i>Crotalus durissus</i> Linnaeus, 1758	<i>Crotalus durissus marajoensis</i> Hoge, 1966
7	<i>Crotalus durissus</i> Linnaeus, 1758	<i>Crotalus durissus ruruima</i> Hoge, 1965
8	<i>Dipsas albifrons</i> Sauvage, 1884	<i>Dipsas albifrons cavaleiroi</i> Hoge, 1950
9	<i>Dipsas indica petersi</i> Hoge, 1975	<i>Dipsas indica petersi</i> Hoge, 1975
10	<i>Bothrops brazili</i> Hoge, 1954	<i>Bothrops brazili</i> Hoge, 1954
11	<i>Mastigodryas bifossatus</i> Raddi, 1820	<i>Dryadophis bifossatus vellei</i> Hoge, 1952
12	<i>Phalotris mertensi</i> Hoge, 1955	<i>Elapomorphus mertensi</i> Hoge, 1955
13	<i>Hydrodynastes bicinctus schultzi</i> Hoge, 1966	<i>Hydrodynastes bicinctus schultzi</i> Hoge, 1966
14	<i>Lachesis muta</i> Linnaeus, 1766	<i>Lachesis muta noctivaga</i> Hoge, 1966
15	<i>Lachesis muta</i> Linnaeus, 1766	<i>Lachesis muta rhombeata</i> Hoge & Romano, 1978
16	<i>Liophis reginae</i> Linnaeus, 1758	<i>Leimadophis reginae maculicauda</i> Hoge, 1954
17	<i>Liophis reginae</i> Linnaeus, 1758	<i>Leimadophis reginae macrosoma</i> Hoge 1959
18	<i>Micrurus scutiventris</i> Cope, 1869	<i>Leptomicrurus schmidtii</i> Hoge & Romano-Hoge, 1966
19	<i>Micrurus scutiventris</i> Cope, 1869	<i>Micrurus karlschmidtii</i> Hoge & Romano-Hoge, 1972
20	<i>Liophis mossoroensis</i> Hoge & Lima-Verde, 1972	<i>Liophis mossoroensis</i> Hoge & Lima-Verde, 1972
21	<i>Liophis paucidens</i> Hoge, 1953	<i>Lygophis paucidens</i> Hoge, 1953
22	<i>Micrurus paraensis</i> Cunha & Nascimento, 1973	<i>Micrurus psyches donosoi</i> Hoge, Cordeiro & Romano, 1976
23	<i>Micrurus tricolor</i> Hoge, 1956	<i>Micrurus tricolor</i> Hoge, 1956
24	<i>Oxyrhopus guibei</i> Hoge & Romano, 1977	<i>Oxyrhopus trigeminus guibei</i> Hoge & Romano, 1977
25	<i>Oxyrhopus rhombifer</i> Duméril, Bibron & Duméril, 1854	<i>Pseudoboa ornata</i> Hoge & Mertens 1955
26	<i>Sibynomorphus mikanii</i> Schlegel, 1837	<i>Sibynomorphus mikanii septentrionalis</i> Cunha, Nascimento & Hoge, 1980
27	<i>Bothrops leucurus</i> Wagler, 1824	<i>Trimeresurus pradoi</i> Hoge 1948
28	<i>Corallus cropanii</i> Hoge, 1953	<i>Xenoboa cropanii</i> Hoge, 1953
29	<i>Chironius multiventris</i> Schmidt & Walker, 1943	<i>Chironius multiventris cochraniae</i> Hoge & Romano 1969

¹ Bérnils, R. S. (org.). 2010. *Brazilian reptiles – List of species*. Accessible at <http://www.sbherpetologia.org.br/>. Sociedade Brasileira de Herpetologia.² Uetz, P. (ed.), The Reptile Database, <http://www.reptile-database.org>, acessado em 14 de setembro, 2012**Principais Viagens de Pesquisa e/ou Coleta de Material Zoológico**

Período	Localidade
Agosto de 1946	Ilha de Santo Amaro – Guarujá – SP
1946	Ilha da Queimada Grande – SP
Março de 1947	Santos e Pinhal – SP
Abril de 1947	Ilha da Queimada Grande – SP
Setembro a Outubro de 1947	Ilha da Queimada Grande e Ilha da Queimada Pequena – SP
Outubro de 1947	Ilha da Queimada Grande – SP
Novembro de 1947	Iguape – SP
Fevereiro de 1948	Ilha dos Alcatrazes – SP
Abril de 1948	Ilha da Queimada Grande – SP
Julho de 1948	Ilha da Queimada Grande – SP
1948	Ilha do Bananal – GO

Período	Localidade
1949	Região da Serra do Roncador – MT
Outubro de 1951	Ilha Anchieta – SP
Dezembro de 1951	Ponta de Paranapuã – SP
Março de 1952	Ilha da Queimada Grande – SP
Maio de 1952	Região da Serra do Roncador – MT
Agosto de 1952	Amazonas
Março de 1954	Ilha do Bom Abrigo – SP
Julho de 1954	Ilha da Queimada Grande – SP
Novembro a Dezembro de 1954	Ilha da Queimada Grande – SP e Ilha do Arvoredo – SC
Dezembro de 1954	Ponta de Paranapuã – SP
1954	Serra do Mar – SC/ES
Agosto de 1957	Ilha da Trindade – ES
Outubro de 1957	Jacareacanga - PA
Outubro a Dezembro de 1958	Ilha do Marajó – PA
Setembro a Dezembro de 1959	Ilha da Queimada Grande - SP
Janeiro a Fevereiro de 1960	Pedro de Toledo – SP
Março de 1960	Monaguá – SP
Novembro a Dezembro de 1960	Nordeste
Fevereiro de 1961	Pedro de Toledo – SP
Maio de 1961	Ilha do Bananal – GO
Agosto de 1961	Fundação Zoobotânica – DF
1962	Belém – PA/ Manaus – AM
1962	Piraju, Usina Jurumirim – SP
1962	Maranhão
1964	Conceição do Araguaia – GO
Agosto a Setembro de 1964	Roraima
1965	Amapá
Março de 1969	Ilha da Queimada Grande – SP
Agosto de 1969	Ilha da Queimada Grande – SP
Setembro de 1969	Ilha da Queimada Grande – SP
agosto 1970	Ilha Da Queimada Grande – SP
Janeiro de 1971	Operação Rondon VII
Novembro de 1971 –	Operação Rondon VIII/ Marabá, Transamazônica, Universidade de São Paulo
1972 – janeiro	Operação Rondon IX
Julho a Agosto 1972	Humaitá, Manicoré, Manaus – AM
Janeiro de 1973	Manaus – AM
Dezembro de 1974	Manaus – AM
Novembro de 1981	Ilha da Queimada Grande – SP
1982	Itaipu Binacional – PR

Trabalhos Publicados

- Hoge AR. Um novo lagarto da Ilha da Queimada Grande. Mem. Inst. Butantan, 19:241-248 + 6 figs., 1946.
- Hoge AR. Notas erpetológicas. 2 Dimorfismo sexual nos Boídeos. Mem. Inst. Butantan, 20:181-187 + 4 figs., 1947.
- Biocca E, Hoge AR, Schreiber G. Contribuições ao estudo de alguns Sambaquis na Ilha de Santo Amaro (Estado de São Paulo). Rev. Museu Paul. NS., 1:153-68 + 44 fig., 1947.
- Hoge AR. Notas erpetológicas. 3 Uma nova espécie de *Trimeresurus*. Mem. Inst. Butantan, 20:193-202 + 6 figs. 2 Tab. 1947.
- Prado A, Hoge AR. Notas ofiológicas. Observações sobre serpentes do Peru. Mem. Inst. Butantan, 20:283-295 + 1 mapa, 4 figs. 1947.
- Prado A, Hoge AR. Notas ofiológicas. Observações sobre serpentes do Peru com descrição de uma nova espécie. Ciência, 8:180 + 1 fig., 1947 (publicação mexicana), Rev. Hispano americana de Ciências Puras y Aplicadas, 8:180, 1947.
- Hoge AR. Notas erpetológicas. 7 Sobre a ocorrência de *Trimeresurus* *hyoprora* (Amaral) no Brasil. Boletim do Museu Paraensi E. Goeldi, 10:325-329 + 1 graf., 1 tab., 1948.
- Hoge AR, Garcia, A. Notas erpetológicas. 4 Sobre caracteres sexuais secundários nas serpentes. Mem. Inst. Butantan, 21:55-66 + 2 graf., figs., 1949.
- Hoge AR, Garcia, A. Notas erpetológicas. 5 Notas sobre *Elaeophis nasutus* Gomes 1915. Mem. Inst. Butantan, 21: 67-76 + 2 mapas, 1 tab., 4 figs., 1949.
- Hoge AR. Notas erpetológicas. Fauna erpetológica da Ilha da Queimada Grande. Mem. Inst. Butantan, 22:151-171 + 4 tab., 14 figs., 1950.
- Hoge AR. Notas erpetológicas. Revalidação da *Thamnodynastes strigatus* (Günther) 1858. Mem. Inst. Butantan, 24(2):171-177 + 13 figs., 1952.
- Hoge AR. Notas erpetológicas. Contribuição ao conhecimento dos Testudinata do Brasil. Mem. Inst. Butantan, 24(2):173-177 + 2 tab. 1952.
- Hoge AR. Notas erpetológicas. 1ª Contribuição ao conhecimento

- dos ofídios do Brasil Central. Mem. Inst. Butantan, 24(2):179-214 + 2 tab., 14 figs., 1 mapa, 1952.
14. Hoge AR. Notas erpetológicas. 2ª Contribuição ao conhecimento dos ofídios do Brasil Central. Mem. Inst. Butantan, 24(2):215-223 + 1 mapa, 1952.
 15. Hoge AR. Snakes from Uaupés region. Mem. Inst. Butantan, 24(2):225-230 + 1 mapa, 1952.
 16. Hoge AR. Notas erpetológicas. Revalidação de *Bothrops lanceolatus* (Lacépède). Mem. Inst. Butantan, 24(2):237-240, 1952.
 17. Hoge AR. Notas erpetológicas. Anomalia na lepidose e pigmentação das escamas dorsais em *Bothrops jararaca* e *Bothrops alternatus*. Mem. Inst. Butantan, 24(2):237-240, 1952.
 18. Hoge AR. Notas erpetológicas. Uma nova subespécie de *Leimadophis reginae*. Mem. Inst. Butantan, 24(2):241 + 1 tab. 1952.
 19. Hoge AR. Notes on *Lygophis* Fitzinger wint revalidation of two subspecies. Mem. Inst. Butantan, 24(2):245-268 + 10 figs., 1 mapa, 1952.
 20. Hoge AR. Herpetologische notizen, Farbenaberrationen bei Brasilianischen Schlangen. Mem. Inst. Butantan, 24(2):269-270, 1952.
 21. Hoge AR, Souza Santos P. Submicroscopic struture of "Stratum corneum" of Snakes. Science, 118(3067):410-411 + 4 figs., 1953.
 22. Santos PS, Edwards GA, Hoge AR, Sawaya P. Estudos do músculo estriado de reptilian com o microscópio eletrônico. Ciência e Cultura, 5:208, 1953.
 23. Santos PS, Edwards GA, Hoge AR, Sawaya P. Microscopia eletrônica de fibras colágenas. Ciência e Cultura, 5:209, 1953.
 24. Hoge AR, Souza Santos P. Estudos com o microscópio eletrônico da superfície do "Stratum corneum" de *Constrictor constrictor amarali* Stull, 1952. Ciência e Cultura, 5(4), 1953.
 25. Hoge AR. A new *Bothrops* from Brazil, *Bothrops brazili* sp. nov. Mem. Inst. Butantan, 25(1):15-22 + 10 figs., 1953.
 26. Hoge AR. A new genus of Boiinae from Brazil, *Xenoboa cropanii* gen. nov. sp. nov. Mem. Inst. Butantan, 25(1):27-34 + 8 figs., 1953.
 27. Hoge AR, Belluomini HE, Schreiber G. Intersexuality in a highly isolated population of Snakes. Atti del IX Congresso Internazionale do Genetica. Cariologia, 1:964-965, 1954.
 28. Edwards GA, Souza Santos P, Santos, HLS, Hoge AR, Sawaya P, Vallejo-Freire A. Estudos electromicroscópios de músculos estriado de répteis. Mem. Inst. Butantan, 26:169-190 + 8 figs., 1954.
 29. Souza Santos P, Souza Santos H, Edwards GA, Hoge AR, Sawaya P. Uma contribuição ao conhecimento da estrutura ultrafina e das propriedades químicas de fibrilas do tecido conjuntivo animal. Mem. Inst. Butantan, 27:1-39 + 2 tab., 22 figs., 1954.
 30. Mendes EG, Hoge AR. Sobre as atividades succinoides hidrogenásicas e citocromoxidásicas do músculo retrator do hemipênis da jibóia. Ciência e Cultura, 7(3):150, 1955.
 31. Hoge AR. Eine neue Schlenger der Gattung *Elapomorphus* aus Brasilien. Senck. Biol., 36(3/6):301 + 4 figs., 1 tab., 1955.
 32. Hoge AR, Mertens R. Eine neue Schlenger der Gattung *Pseudoboa* aus dem State Mato Grosso, Brasilien. Senck. Biol., 36(5/6):305-308 + 4 figs., 1955.
 33. Hoge AR. Uma nova espécie de *Micrurus* (Serpentes – Elapidae) do Brasil. Mem. Inst. Butantan, 27:67-72 + 1 tab., 6 figs., 1955 (1956).
 34. Hoge AR. Die systematique stelling Von *Xenodon punctatus* Peters 1880 and *Philodryas taeniatus* Hensel 1868. Mit. Aus dem Zoolog. Mus. In. Berlin, 34(1):49-56 + 9 figs., 1958.
 35. Hoge AR. Três notas sobre serpentes brasileiras: 1 – Sobre a posição genérica de *Coluber bicinctus* Hermann, 1804 e *Xenodon gigas* Duméril, 1853. (Colubridae). 2 – Sobre a posição sistemática de *Enicognathus joberti* Sauvage, (Colubridae): 224, 1958. 3 – Dimorfismo sexual em *Micrurus s. surinamensis* (Curvier 1817), Elapidae:233, 1958. Pap. Av. do Dep. Zool. 13(17):221-225 + 4 figs., 1958.
 36. Hoge AR. Notes sur la position systematique de *Opisthophis degener* Peters 1882 et *Leimadophis regina macrosoma* Amaral 1935 (Serpentes). Mem. Inst. Butantan, 28:67-72 + 2 figs., 1957/1959.
 37. Hoge AR. Étude sur *Apostolepis coronata* (Sauvage, 1877) et *Apostolepis quinquelineata* Boulenger, 1896 (Serpentes). Mem. Inst. Butantan, 28:73-76 + 5 figs., 1957/1959.
 38. Hoge AR. Note sur la position systematique de *Trigonocephalus* (*Bothrops*) *pubescens* Cope 1869. Mem. Inst. Butantan, 28:83-84, 1957/1959.
 39. Belluomini HE, Hoge AR. Um caso de cópula entre *Bothrops* e *Crotalus* (Serpentes). Mem. Inst. Butantan, 28: 91 + 3 figs., 1957/1959.
 40. Belluomini HE, Hoge AR. Aberrações cromáticas em Serpentes Brasileiras. Mem. Inst. Butantan, 28:95-98, 1957/1959.
 41. Belluomini HE, Hoge AR. Operação cesariana realizada em *Eunectes murinus* (Linnaeus 1758) Serpentes. Mem. Inst. Butantan, 28:187-194 + 3 figs., 1957.
 42. Belluomini HE, Hoge AR. Uma nova espécie de *Bothrops* do Brasil (Serpentes). Mem. Inst. Butantan, 28:195-206 + 10 figs., 1957 (1959).
 43. Belluomini HE, Hoge AR. Contribuição à Biologia de *Eunectes murinus* (Linnaeus 1758) Serpentes. Mem. Inst. Butantan, 28:207-216 + 4 figs., (1959).
 44. Hoge AR. Sur la position systematique de *Coluber quinquelineatus* Raddi 1820. Mem. Inst. Butantan, 28:267-274 + 5 figs., 1957 (1959).
 45. Hoge AR. Étude sur *Uromacerina ricardinii* (Peracca) (Serpente). Mem. Inst. Butantan, 28:77-82 + 2 figs., 1957 (1959).
 46. Schreiber G, Hoge AR, Belluomini HE, Penha AM. Further researches in intersuality in a highly isolated population of snakes. In: X International Congress of Genetics, Montreal, 1958, II:254-255.
 47. Hoge AR, Belluomini HE, Schreiber G, Penha AM. Sexual abnormalities in *Bothrops insularis* (Amaral 1921). Mem. Inst. Butantan, 29:17-88 + 1 mapa, 18 figs., 15 pl. 1959 (1960).
 48. Belluomini HE, Maranhão Nina AF, Hoge AR. Contribuição à biologia do gênero *Eunectes* Wagler 1830 (Serpentes, Boidae). Estudo de seis ninhadas. Mem. Inst. Butantan, 29:165-174 + 1 graf., 1959 (1960).
 49. Hoge AR. Note sobre *Micrurus surinamensis nattereri* Schmidt e *Micrurus pyrrhocryptus* Cope. Mem. Inst. Butantan, 29:9-13 + 1 mapa e 2 figs., 1959 (1960).
 50. Hoge AR, Belluomini HE. Serpentes coletadas em Jacareacanga, Estado do Pará, Brasil. Mem. Inst. Butantan, 29:15-16, 1959 (1960).
 51. Hoge AR, Mertens R. Eine neue Gattung Opisthoglipher Natter aus Brasilien. Senck. Biol., 40(5/6): 241-243 + 2 figs., 1959.
 52. Hoge AR, Lancini AR. Notas sobre la ubicacion de la Terra Typica de várias espécies de "Serpentes" coletadas por M. Beauperthuis em la "Cote Ferme" y la "Province de Venezuela". Bol. de Mus. Cienc. Nat. :58-62, 1960.
 53. Hoge AR. Anormalidades sexuais de los ofídios. Luz, 9:241, 1961.
 54. Hoge AR, Belluomini HE, Schreiber G, Penha AM. Anomalias sexuais em *Bothrops insularis* (A). 1921. (Serp. Crot.). Análise estatística da 3.ª amostra. Desdobramento e comparação com as duas amostras anteriores. Anais da Acad. Brasil. De Cienc., 33(2):259-264 + 1 graf., 1961.
 55. Hoge AR, Lancini AR. Sinopsis de las Serpientes Venenosas de Venezuela. Publ.Oc. del Mus. de Cienc. Nat. Venez. Zool., 1(1):1-23, 1962.
 56. Hoge AR, Maranhão Nina AC. Serpentes coletadas pelo Instituto nacional de Pesquisas da Amazônia. Mem. Inst. Butantan, 30:71-96 + 32 figs., 1960/62 (1964).
 57. Hoge AR, Belluomini HE. Notas sobre *Bothrops fonsecai* Hoge e Belluomini, *Bothrops alternatus* Duméril, Bibron et Duméril e *Bothrops cotiara* Gomes. Mem. Inst. Butantan, 30:97-102 + 1 mapa, 2 graf., 1960/62 (1964).
 58. Hoge AR. Serpentes da Fundação Surinaams Museum. Mem. Inst. Butantan, 30:51-64 + 1 mapa, 1960/62 (1964).
 59. Hoge AR. Notes sur *Xenodon schotti* Schlegel (Serpentes). Mem. Inst. Butantan, 30:65-70, 1960/62 (1964).
 60. Hoge AR. Notas sobre *Xenopeltis unicolor*, Reinhardt 1827. Mem. Inst. Butantan, 30:20-27 + 4 figs., 1960/62 (1964).
 61. Hoge AR. Sur la position systematique de quelques serpents du genre *Siphophis*. Mem. Inst. Butantan, 30:35-50, 1960/62, dist. 1964.
 62. Hoge AR. Posição sistemática de *Natrix sexcarinata* Wagler, 1824. Mem. Inst. Butantan, 30:27-30, 1960/62, dist. 1964.
 63. Hoge AR, Romano SARWL. *Leptomicrurus* in Brazil (Serpentes – Elapidae). Mem. Inst. Butantan, 32:1-8, 1965.
 64. Hoge AR. Preliminary account on Neotropical Crotalinae Serpentes – Viperidae. Mem. Inst. Butantan, 32:109-184 + 10 mapas, 20 pl., 1965.
 65. Soerensen B, Amaral JP do, Belluomini HE, Saliba AM, Corrêa HS,

- Hoge AR. Gota úrica visceral em *Crotalus durissus terrificus* (Serpentes). In: Anais do 2.º Congresso Latino Americano de Zool. II, 1965.
66. Hoge AR, Gans G. A first recorded for an Amazonian Snake similar to the Eastern Brazilian. *Liophis miliaris*. Copéia, 4:511-512 + 6 figs., 1969.
 67. Hoge AR. Notes on *Hydrodynastes* (Serpentes, Colubridae). Ciência e Cultura, 21(2):453, 1969.
 68. Latifi M, Hoge AR, Eleazan M. The poisonous snakes of Iran. Mem. Inst. Butantan, 33(3):735-744 + 1 graf., 1 mapa, 1966.
 69. Hoge AR. Serpentes do Território Federal do Amapá. Atas do Simpósio sobre a Biota Amazônica, 5 (zool. 217-223 + 1 mapa, 1967.
 70. Hoge AR, Romano SARWL. Nota sobre *Siphophis* e *Ptychophis*. Ciência e Cultura, 21(2):453, 1969.
 71. Hoge AR, Romano SARWL. Espécies registradas para o Brasil. (Serpentes). Ciência e Cultura, 21(2):454, 1969.
 72. Hoge AR. Um novo *Trimeresurus* de Simalur, Sumatra (Serpentes Viperidae). Ciência e Cultura, 21(2):459-460, 1969.
 73. Hoge AR. *Chironius scurulus* (Wagler) recorded from Venezuela. Mem. Inst. Butantan, 34:85, 1969.
 74. Hoge AR, Romano SARWL. Notes on the holotype of *Dipsas indica cisticeps* (Boettger) (Serpentes) – Dipsadinae. Mem. Inst. Butantan, 34:87-88, 1969.
 75. Hoge AR. Notes on *Pseustes disperinckii* (Schlegel) Serpentes. Mem. Inst. Butantan, 34:89-92 + 2 figs., 1969.
 76. Hoge AR. A new species of *Chironius* (Serpentes-Colubridae). Mem. Inst. Butantan, 34:93 + 2 figs., 1969.
 77. Hoge AR, Romano SARWL. Neotropical Pit Vipers, Sea Snakes and Coral Snakes. In: Bucherl W. Venomous Animals and their venoms. New York, Academic Press, 1971, v. 2, p. 211-293 + 12 figs.
 78. Hoge AR, Romano SARWL. *Micrurus hemprichii hemprichii* recorded for Brazil (Serpentes, Elapidae). Mem. Inst. Butantan, 35:107-109, 1971.
 79. Hoge AR, Romano SARWL. Sinopsis das Serpentes peçonhentas do Brasil. (Serpentes, Elapidae e Viperidae). Mem. Inst. Butantan, 36:109-208 + 57 pl. 1972 (1973).
 80. Hoge AR, Lima-Verde JS. *Liophis mossoroensis* nov. sp. do Brasil. (Serpentes Colubridae). Mem. Inst. Butantan, 36:215-220 + 1 tab., 1 graf., 2 figs., 1972 (1973).
 81. Romano SARWL, Hoge AR. Notas sobre *Xenodon* e *Ophis* (Serpentes Colubridae). Mem. Inst. Butantan, 36:209-214 + 15 figs., 1972 (1973).
 82. Hoge AR, Santos NP, Heitor C, Lopes LA, Souza, IM de. Serpentes coletadas pelo projeto Rondon VII em Iauaretê, Brasil. Mem. Inst. Butantan, 36:221-232 + 3 tab., 1972 (1973).
 83. Cordeiro CL, Hoge AR. Contribuição ao conhecimento das Serpentes do Estado de Pernambuco. Mem. Inst. Butantan, 37:261-290, 1973.
 84. Hoge AR, Federsoni JR. PA. Notes on *Xenopholis* Peters and *Paroxyrhopus* Schenkel (Serpentes Colubridae). Mem. Inst. Butantan, 37:261-290, 1973.
 85. Hoge AR, Romano SARWL. Notes on *Trimeresurus brongersmai* Hoge 1969 (Serp. Vip. Crot.). Mem. Inst. Butantan, 38:147-158 + 14 figs., 1974 (1975).
 86. Hoge AR, Romano SARWL, Federsoni JR. PA, Cordeiro CL. Nota Prévia. Lista das espécies de serpentes coletadas na região da Usina Hidroelétrica de ilha Solteira, Brasil. Mem. Inst. Butantan, 38:167-178, 1974.
 87. Nahas L, Kamiguti AS, Hoge AR, Goris C. Characterization of the coagulation of the coagulant activity or the aglyphous. *Rabdophis tigrinus* snake. In: International Symposium on Animal, Plant and Microbial Toxins, v. 1, Biochemistry. New York, Plenum Press, 1974.
 88. Hoge AR, Cordeiro CL, Romano SARWL. A new species of *Micrurus* from Brazil (Serpentes – Elapidae). Ciência e Cultura, 28 (7): 417-418, julho de 1976.
 89. Cordeiro CL, Hoge AR. Biologia de *Crotalus durissus cascavella* (Serpentes: Viperidae). Ciência e Cultura, 28(7):417, julho/1976.
 90. Federsoni JR PA, Hoge AR. Revisão sistemática das serpentes do gênero *Epicrates* do território brasileiro (Serpentes Boidae, Boinae). Ciência e Cultura, 28(7): 435, julho/1976.
 91. Hoge AR, Cordeiro CL, Romano SARWL. Posição taxonômica de *Lystrophis nattereri* (Steindachner) (Serpentes : Colubridae). Mem. Inst. Butantan, 39:37-50, 1975.
 92. Hoge AR, Romano SARWL. A new subspecies of *Dipsas indica* from Brazil. (Serpentes: Colubridae, Dipsadinae). Mem. Inst. Butantan, 39:51-60, 1975.
 93. Hoge AR, Belluomini HE, Fernandes W. Variação do número de placas ventrais de *Bothrops jararaca* em função dos climas (Serpentes: Viperidae, Crotalinae). Mem. Inst. Butantan, 40/41:11-17, 1976/77.
 94. Hoge AR, Federsoni JR. PA. Observações sobre uma ninhada de *Bothrops atrox* (Serpentes: Viperidae, Crotalinae). Mem. Inst. Butantan, 40/41:19-36, 1976/77.
 95. Hoge AR, Romano SARWL, Cordeiro CL. Contribuição ao conhecimento das serpentes do Maranhão, Brasil. (Serpentes: Boidae, Colubridae e Viperidae). Mem. Inst. Butantan, 40/41:37-52, 1976/77.
 96. Hoge AR, Romano SARWL. *Lachesis muta muta* (Serpentes: Viperidae, Crotalinae). Mem. Inst. Butantan, 40/41:53-54, 1976/77.
 97. Hoge AR, Romano SARWL. Description of a new subsp. de *Oxyrhopus* Wagler (Serpentes: Colubridae). Mem. Inst. Butantan, 40/41:55-62, 1976/77.
 98. Hoge AR, Romano SARWL. Redescription and Range of *Sordellina punctata* (Peters) (Serpentes: Colubridae). Mem. Inst. Butantan, 40/41:63-70, 1976/77.
 99. Hoge AR, Cordeiro CL, Romano SARWL. Redescription of *Micrurus donosoi* (Serpentes: Elapinae). Mem. Inst. Butantan, 40/41:71-73, 1976/77.
 100. Hoge AR, Romano SARWL, Cordeiro CL. Posição nomenclatural de *Leimadophis poecilopyrus amazônicos* Amaral. (Serpentes: Colubridae). Mem. Inst. Butantan, 40/41:75-78, 1976/77.
 101. Belluomini HE, Veinert T, Dismann F, Hoge AR, Penha AM. Notas biológicas a respeito do gênero *Eunectes* Wagler 1830 “Scuris”. (Serpentes: Boinae). Mem. Inst. Butantan, 40/41:79-115, 1976/77.
 102. Biasi P de, Belluomini HE Hoge AR, Puerto G. Uso do gás carbônico na extração de venenos de serpentes. Mem. Inst. Butantan, 40/41:167-172, 1976/77.
 103. Hoge AR et alii. Preliminary list of vertebrates of the world Amphibians and Reptiles Section Gainesville Field Station National Fish and Reptiles Section Gainesville USA: 1-77, 1978. HOGE, - Viperidae (24 colaboradores), HOGE – revisor do trabalho com outros 11 revisores.
 104. Hoge AR. Distribuição e Dispersão de *Crotalus durissus*. An. Acad. Brás. Ciênc., 51(3):570-571, 1979.
 105. Hoge AR et alii. Ofídios da Amazônia – Uma subespécie nova de *Sibynomorphus mikanii* do Noroeste do Maranhão (Ophidia: Colubridae, Dipsadinae). Boletim do Museu Paraense Emílio Goeldi – Zoologia (103):1-15, 1980.
 106. Hoge AR, et alii. Snakes collected by the Projeto Rondon XXII to Piauí, Brazil. Mem. Inst. Butantan, 42/43:87-94, 1978/79.
 107. Hoge AR, Laporta IL, Romano-Hoge SARWL. Notes on *Sibynomorphus mikanii* Schlegel 1837. Mem. Inst. Butantan, 42/43:175-178, 1978/79.
 108. Hoge AR, Romano-Hoge SARWL. Poisonous snakes of the world Part I – Check list of the Pit Vipers – Viperidae, Crotalinae. Mem. Inst. Butantan, 42/43:179-309, 1978/79.
 109. Hoge AR, Romano-Hoge SARWL. Sinopse das Serpentes peçonhentas do Brasil – 2ª Edição. Mem. Inst. Butantan, 42/43:373-500, 1978/79.
 110. Cordeiro CLS, Hoge AR, Sawaia P. Criação de Serpentes em Cativeiro. Revista Biotérios, 1:25-30, 1981.
 111. Hoge AR, Federsoni JR. PA. Manutenção e Criação de Serpentes em Cativeiro. Revista Biotérios, 1:63-73, 1981.
 112. Hoge AR, Ferreira ILL. Manutenção em Cativeiro de Serpentes do gênero *Dipsas* e *Sibynomorphus*. Revista Biotérios, 1:75-81, 1981.
 113. Cintra ASD, Oliveira B, Laure CJ, Hoge AR, Giglio JR. Peptídeos pontenciadores da bradicina no veneno de *Bothrops insularis*. Arq. Biol. Technol, 26(2), 1983.
 114. Selistre HS, Oliveira B, Hoge AR, Laure CJ, Giglio JR. Isolamento de um fator coagulante de *Bothrops insularis*. Arq. Biol. Technol, 26(2), 1983..



Foto 1 – Dr. Alphonse R. Hoge no Instituto Butantã, São Paulo, SP (década de 1950).



Foto 2 – Dr. Alphonse R. Hoge no Instituto Butantã, São Paulo, SP (década de 1960).



Foto 3 – Dr. Alphonse R. Hoge no Instituto Butantã, São Paulo, SP (década de 1970).



Foto 4 – Dr. Alphonse R. Hoge no Instituto Butantã, São Paulo, SP (década de 1950).



Foto 5 – Dr. Alphonse R. Hoge na Expedição à Ilha da Queimada Grande, São Paulo, SP (década de 1940).



Foto 6 – Dr. Alphonse R. Hoge na Expedição à Ilha da Queimada Grande, São Paulo, SP (década de 1940).



Foto 7 – Dr. Alphonse R. Hoge na Expedição à Ilha da Queimada Grande, São Paulo, SP (década de 1940).



Foto 8 – Dr. Alphonse R. Hoge na Expedição à Ilha da Queimada Grande, São Paulo, SP (década de 1940).



Foto 9 – Dr. Alphonse R. Hoge na Expedição à Ilha da Queimada Grande, São Paulo, SP (década de 1940).



Foto 10 – Dr. Alphonse R. Hoge na Expedição à Ilha da Queimada Grande, São Paulo, SP (década de 1940).



Foto 11 – Dr. Alphonse R. Hoge na Expedição à Ilha da Queimada Grande, São Paulo, SP (década de 1940).



Foto 12 – Dr. Alphonse R. Hoge na Expedição à Ilha da Queimada Grande, São Paulo, SP (década de 1940).



Foto 13 – Dr. Alphonse R. Hoge na Expedição à Ilha da Queimada Grande, São Paulo, SP (década de 1940).



Foto 14 – Dr. Alphonse R. Hoge na Expedição à Ilha da Queimada Grande, São Paulo, SP (década de 1940).



Foto 15 – Dr. Alphonse R. Hoge na Expedição à Ilha da Queimada Grande, São Paulo, SP (década de 1940).

DEVEMOS APLICAR, NA LITERATURA MÉDICA, AS MUDANÇAS RECENTES NA CLASSIFICAÇÃO DAS SERPENTES?

SHOULD WE APPLY THE NEWEST CHANGES IN SNAKE CLASSIFICATION TO THE MEDICAL LITERATURE?

Henrique Caldeira Costa¹ e Renato Silveira Bérnills²

¹Universidade Federal de Viçosa, Departamento de Biologia Animal, Museu de Zoologia João Moojen, Viçosa, Minas Gerais, Brasil;

²Universidade Federal do Espírito Santo, Centro Universitário Norte do Espírito Santo, Departamento de Ciências Agrárias e Biológicas. 29932-540. São Mateus, Espírito Santo, Brasil

A taxonomia das serpentes brasileiras tem experimentado mudanças em sua nomenclatura, as quais foram resumizadas aos profissionais da área médica por Bernarde⁽⁵⁾, com enfoque nas formas peçonhentas. No presente trabalho apresentamos argumentos contra a aplicação na literatura médica de tais mudanças nomenclaturais recentes (exceto aquelas em nível de espécie), como: o conhecimento incipiente das relações filogenéticas das serpentes, que tem levado à publicação de propostas distintas em um ou vários aspectos; a confusão que a assimilação dessas alterações pode causar entre profissionais não familiarizados com taxonomia; a possibilidade de gastos financeiros para republicação de documentos, materiais educativos, bancos de dados, etc.; a já existente não aplicação das regras rígidas da taxonomia animal pelos profissionais da área médica para com seus objetos de pesquisa. Por fim, salientamos também o cuidado que deve ser tomado com a aplicação de nomes “populares” para se referir às espécies de serpentes brasileiras. **Palavras-chave:** taxonomia, ofidismo, serpentes peçonhentas, nomenclatura zoológica.

The taxonomy of Brazilian snakes has been experiencing nomenclatural changes, which were summarized to professionals from medical areas by Bernarde⁽⁵⁾, focusing on venomous snakes. In the current work we present data against the use of those nomenclatural changes in the medical literature (except at species level), such as: the emerging knowledge of the phylogenetic relationships among the species of snakes, which has led to the publication of studies with distinct taxonomic proposals in one or more aspects; for those who taxonomy is not routinely, comprehension of these changes can be extremely tricky; the potential financial implications for updating and republishing documents, educational materials, and databases and the existing issue of misapplication of the animal taxonomy strict rules by professionals from medical areas to their research objects. Finally, we also stress that the usage of “popular” names to refer to Brazilian snakes must be taken with care.

Key words: taxonomy, snakebite, venomous snakes, zoological nomenclature.

O nome científico traz a identidade de um grupo de organismos (táxon), sendo utilizado por pesquisadores de todo o mundo. Desta maneira, uma nomenclatura científica universal impede que nomes distintos sejam aplicados ao mesmo táxon ou que diversos táxons recebam um mesmo nome, evitando o que tradicionalmente ocorre com os nomes comuns ou vernaculares, que variam de acordo com a região, a cultura ou a época⁽³⁶⁾. Para garantir alguma estabilidade e universalidade aos nomes científicos aplicados a animais, uma série de regras foi estabelecida pelo Código Internacional de Nomenclatura Zoológica⁽²⁰⁾, que é seguido e respeitado há mais de um século por zoólogos de todos os países.

Mudanças taxonômicas comumente propõem alterações nomenclaturais, por exemplo, criando novos nomes a partir da divisão de um táxon em vários, ou invalidando nomes por meio do reconhecimento de dois ou mais táxons distintos como sendo um só. Isso afeta a estabilidade da nomenclatura zoológica, mas faz parte do processo de descoberta de

novas espécies, de revisões de estudos antigos, da aplicação de novas tecnologias e de aprofundamento do conhecimento estabelecido. A instabilidade nomenclatural se agrava, contudo, quando decisões aparentemente prematuras são tomadas. Como exemplo, Frost et al.⁽¹⁶⁾, numa grande revisão de todos os anfíbios, propuseram o táxon Thoropidae para abarcar o gênero *Thoropa* (até então alocado em Leptodactylidae). Cinco meses depois, a decisão foi invalidada por Grant et al.⁽¹⁸⁾, que transferiram *Thoropa* para a família Cycloramphidae (decisão que ainda se mantém), em trabalho do qual participaram alguns dos autores da publicação anterior.

Nos últimos anos, a taxonomia das serpentes brasileiras também tem experimentado grandes (e controversas) mudanças em sua nomenclatura. Recentemente, o Dr. Paulo Sérgio Bernarde, nesta Gazeta Médica da Bahia, resumizou as principais dessas alterações aos profissionais da área médica, dando enfoque às serpentes peçonhentas, visando “auxiliar a assimilação e penetração dessas novas mudanças taxonômicas na literatura biomédica e também no ensino sobre animais peçonhentos (...)”⁽⁵⁾. Embora valorizemos a iniciativa do autor em apresentar as alterações a que a nomenclatura das serpentes brasileiras vem sendo submetida, a um público tradicionalmente não familiarizado com o tema, nós tememos que suas sugestões amplifiquem a confusão em torno do assunto. Assim, apresentamos a seguir argumentos contrários

Recebido em 10/01/2012

Aceito em 10/03/2012

Endereço para correspondência: Renato Silveira Bérnills, Universidade Federal do Espírito Santo, Centro Universitário Norte do Espírito Santo, Departamento de Ciências Agrárias e Biológicas. 29932-540. São Mateus, ES, Brasil. E-mail: renatobernills@gmail.com.

Gazeta Médica da Bahia

© 2012 Gazeta Médica da Bahia. Todos os direitos reservados.

ao uso, na literatura médica, da nomenclatura de gêneros e famílias sumarizada pelo Dr. Bernarde, uma vez que a mesma continua como foco de novos estudos, com alterações ainda mais recentes já propostas, e outras passíveis de ocorrer em curto prazo.

Colubridae e Dipsadidae

Corretamente, Bernarde⁽⁵⁾ informou que estudos filogenéticos dividiram os “colubrídeos” que ocorrem no Brasil em duas famílias, Colubridae e Dipsadidae, citando uma das principais publicações a defender tal ideia⁽⁴⁸⁾, que, todavia, já havia sido proposta⁽⁴⁰⁾. Desde então, Dipsadidae tem sido reconhecida como família distinta em trabalhos com enfoque taxonômico^(14, 28) ou em notas de distribuição geográfica, história natural e listas de espécies^(1, 9, 10, 17, 39). Contudo, em publicação recente, Pyron et al.⁽³²⁾ apresentaram novo ponto de vista sobre a aplicação do nome Dipsadidae; com base em dados moleculares, esses autores indicaram que seu uso interfere desnecessariamente na estabilidade nomenclatural e propuseram a manutenção do status de Colubridae que era usado até então (as alterações por eles sugeridas se dão em níveis abaixo de família). Desta forma, no Brasil, o nome Colubridae deveria retornar ao seu uso tradicional, sem necessidade de reconhecer Dipsadidae como uma família à parte.

Crotalus X Caudisona

Ao longo de praticamente meio século, o nome *Crotalus durissus* (Linnaeus, 1758) foi aplicado à espécie sulamericana vulgarmente conhecida como cascavel – o nome *Crotalus terrificus* (Laurenti, 1768), porém, foi bastante difundido nas primeiras décadas do século 20⁽³⁸⁾. Em 2009, numa tentativa de reclassificação das espécies de cascavéis, o herpetólogo australiano Raymond Hoser propôs diversas alterações em sua nomenclatura, incluindo o uso do nome *Caudisona durissa* no lugar de *Crotalus durissus*. Apesar de recomendações contrárias⁽⁴⁸⁾, suas propostas acabaram se difundindo entre muitos pesquisadores brasileiros, que adotaram *Caudisona durissa* para as cascavéis aqui ocorrentes. Todavia, conforme o exposto em Wüster & Bérnills⁽⁴⁴⁾, os nomes propostos por Hoser não têm validade perante o Código Internacional de Nomenclatura Zoológica e, portanto, foi recomendada a manutenção do nome *Crotalus durissus* para as cascavéis sulamericanas.

Complexo *Bothrops*

Fenwick et al.⁽¹²⁾, utilizando dados morfológicos e moleculares, forneceram uma reclassificação de 47 espécies de jararacas que vinham sendo atribuídas aos gêneros *Bothriopsis*, *Bothrocophias* e, principalmente, *Bothrops*⁽⁸⁾. Além de reconhecer esses três gêneros, aqueles autores⁽¹²⁾ propuseram dividir *Bothrops* em três grupos distintos, revalidando o gênero *Rhinocerocephis* e criando *Bothropoides*. Esta nova proposta, que ainda se mantém válida, foi apresentada por

Bernarde⁽⁵⁾. A árvore filogenética apresentada por Fenwick et al.⁽¹²⁾ se assemelha às de outros autores^(26, 45), e as análises de todos esses autores concordam que *Bothrocophias* é um gênero válido, no qual se alocam algumas espécies raras do noroeste amazônico, e que as espécies de *Bothriopsis* formam um grupo reconhecível dentro de *Bothrops*. A partir deste ponto, porém, os autores tomam decisões distintas. Wüster et al.⁽⁴⁵⁾ optaram por invalidar o nome *Bothriopsis*, reconhecendo apenas os gêneros *Bothrocophias* e *Bothrops* (o qual passa a incluir também as espécies de *Bothriopsis*), enquanto Parkinson et al.⁽²⁶⁾ preferem não realizar mudanças que afetem a nomenclatura, argumentando que estudos mais robustos seriam necessários antes de se tomar qualquer decisão deste tipo – mas afirmam que múltiplas linhagens evolutivas existem dentro de *Bothrops*, e que uma futura divisão do gênero é recomendada. Essa foi a postura adotada por Fenwick et al.⁽¹²⁾ em sua reclassificação, mas estes autores não tiveram como analisar nove das espécies envolvidas e também não conseguiram alocar quatro outras em nenhum dos gêneros por eles propostos. Assim, embora algumas relações entre as espécies do complexo *Bothrops* pareçam bem resolvidas, estudos mais completos (que abordem mais espécies e/ou indivíduos) deverão elucidar novas questões e possivelmente trarão novas mudanças na nomenclatura destas serpentes. Desta forma, seria mais prudente, sob nosso ponto de vista, que a comunidade médica mantenha a nomenclatura tradicional para as espécies do complexo *Bothrops* (i.e., sem o reconhecimento dos gêneros *Bothriopsis*, *Bothropoides* e *Rhinocerocephis*).

Nomes populares

Outro aspecto que demanda muito cuidado por parte de todos os profissionais que, de alguma forma, lidam com animais peçonhentos, diz respeito ao uso de nomes “populares” para se referir às espécies. Como exemplo, o nome cobra-coral é usado de forma indiscriminada para todas as 27 espécies de Elapidae (gêneros *Leptomicrurus* e *Micrurus*) até então registradas para o Brasil⁽⁶⁾, mas esse mesmo termo é também aplicado a espécies não peçonhentas de Aniliidae e Colubridae, como nos gêneros *Anilius*, *Atractus*, *Clelia*, *Erythrolamprus*, *Oxyrhopus*, *Pliocercus* e *Simophis*, entre outros^(15, 21, 22). Numa tentativa artificial de diferenciar formas perigosas de não perigosas, cunhou-se termos como “corais venenosos” ou “corais verdadeiras” para as primeiras, e “corais não venenosos” ou “corais falsas” para as demais^(3, 4, 7). Essa distinção, porém, é difícil para os não familiarizados com esses animais, de modo que esses nomes pouco têm de “populares”, dada sua inaplicabilidade no cotidiano das pessoas. Situação semelhante ocorre entre as Viperidae (víboras com venenos botrópicos, laquéuticos e crotálicos), pois há grande variação geográfica, cultural e até individual no emprego de vocábulos “populares” a essas serpentes⁽³⁾. Com base em nossas experiências pessoais e após análise de vasta literatura ofiológica brasileira, podemos afirmar que nomes

como jararaca, jararacão, jaracuçu, jararacuçu, jararaca-pintada, jararaca-ilhoa (não ilhoa), caçaca (não caissaca), rabo-branco, cotiara, quatiara, urutu, cruzeira, surucucu e tantos outros, são desordenada e inespecificamente aplicados por leigos e profissionais, muitas vezes referindo-se inclusive a espécies não peçonhentas ou moderadamente peçonhentas dos gêneros *Dipsas*, *Sibynomorphus*, *Thamnodynastes*, *Tomodon*, *Tropidodryas* e *Xenodon*, entre outros.

Outras considerações

Independente da validade taxonômica das propostas que alteraram (ou venham a alterar) a nomenclatura das serpentes peçonhentas do Brasil, nossa opinião é a de que as mesmas não devem ser adotadas de imediato pela comunidade médica no que tange a descrições e/ou revalidações de táxons acima de espécie, como gêneros e famílias. O motivo é claro: o ritmo de novas publicações envolvendo sistemática de serpentes de interesse médico tem crescido rapidamente, com propostas distintas em um ou vários aspectos sendo publicadas cada vez com maior frequência^(11, 12, 13, 19, 24, 26, 27, 35, 45, 46, 47).

Situação similar à apresentada aqui ocorreu há poucos anos, após propostas de mudanças na nomenclatura dos mosquitos Aedini, em que se enquadraram espécies de importância médica. Inicialmente, a maioria das espécies e subgêneros de *Aedes* foi transferida para *Ochlerotatus*, cujo status de gênero foi então revalidado⁽³³⁾. Em trabalho posterior se propôs considerar mais de 50 subgêneros de *Aedes* e *Ochlerotatus* como gêneros plenos⁽³⁴⁾. Desta maneira, *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) e *Aedes albopictus* (Skuse, 1894), vetores da dengue e da febre-amarela, passariam a ser reconhecidos como *Stegomyia aegypti* (Linnaeus, 1762) e *Stegomyia albopictus* (Skuse, 1894). Tal resultado repercutiu com impacto na comunidade científica, a ponto de alguns periódicos encorajarem seus autores a não utilizarem a nova nomenclatura^(31, 42). Um dos principais argumentos contra a alteração da nomenclatura de táxons considerados de importância médica, vetores de doenças ou pestes, refere-se ao trabalho extra despendido quando tais propostas são feitas⁽³¹⁾. Como há disponível grande quantidade de literatura antiga referente a tais espécies, essas mudanças inevitavelmente criariam considerável confusão entre professores, alunos e pesquisadores⁽⁴²⁾, especialmente aos não familiarizados com taxonomia. Adicionalmente, haveria gastos financeiros para execução de mudanças na documentação legislativa referente a diversos tópicos e na republicação de materiais educativos, chaves, catálogos, bancos de dados etc.^(31, 42).

Um exemplo de como os profissionais da área médica lidam sem problemas com seus objetos de pesquisa, sem necessariamente seguir as regras rígidas da taxonomia animal, está na história nomenclatural dos causadores da teníase e da cisticercose. Desde o século 19 se sabe que os vermes *Taenia solium* Linnaeus, 1758 e *T. saginata* Goeze, 1782 são as formas adultas, respectivamente, de *Cysticercus cellulosae* Gmelin, 1789 e *C. bovis* Cobbold, 1866⁽²³⁾. Isso significa que,

do ponto de vista estritamente zoológico, os dois últimos são sinônimos juniores dos dois primeiros, já que suas descrições formais foram posteriores às descrições das espécies de *Taenia*^(23, 30). Nem por isso os médicos, veterinários, enfermeiros e laboratoristas deixaram de se referir às formas jovens por seus nomes latinos originais, já que as doenças por elas causadas (cisticercoses) apresentam etiologias distintas das doenças causadas pelos respectivos adultos (teníases). Em outras palavras, a simultaneidade de dois nomes para uma mesma espécie, condição inaceitável para o zoólogo taxônomo, é banal e perfeitamente aceita pelos profissionais da área médica sem que isso cause qualquer perturbação ao seu trabalho ou aos seus resultados.

Outro exemplo nesse sentido, dentro do tema serpentes peçonhentas, está no emprego do vocábulo “soro antielápidico”. Ele remete ao gênero *Elaps*, que antes comportava as cobras-coraís hoje alocadas no gênero *Micrurus*, e não precisou ser atualizado para soro “antimicrúrico”, apesar dessa alteração taxonômica já contar com mais de 80 anos⁽²⁾.

Sob nosso ponto de vista, o problema maior das sugestões do Dr. Bernarde está no fato de que o conhecimento sobre as relações filogenéticas das serpentes ainda é incipiente, com frequente apresentação de novas propostas, muitas vezes conflitantes^(32, 41) e a descoberta anual de dezenas de novas espécies^(25, 37). Como a taxonomia de serpentes passa por um período de relativa instabilidade, não é necessário partilhá-la com os profissionais da área médica, pois a adoção prematura dos nomes propostos nos estudos taxonômicos citados acabaria por gerar mais confusão do que compreensão. É inegável que a estabilidade nomenclatural absoluta é indesejada na taxonomia, uma vez que prejudicaria o objetivo científico de compreender as relações evolutivas entre os táxons⁽²⁹⁾, mas consideramos ineficaz e desnecessário aplicar a constante instabilidade presenciada atualmente em outras áreas de estudo.

Comentários finais

Em função do caos gerado pela aplicação de nomes populares, a utilização exclusiva da nomenclatura científica deveria ser norma em todos os ambientes de trabalho que buscam [e necessitam de] informações precisas, como na produção de laudos técnicos, perícias, diagnósticos etc. Isso implicaria, contudo, em médicos, enfermeiros e técnicos de enfermagem e de laboratório com domínio sempre atualizado de taxonomia e identificação de todos os animais de interesse médico, ou com suporte constante de um taxonomista capacitado, o que é absolutamente inexequível. Assim, a recomendação de que profissionais não zoólogos evitem aplicar e assumir mudanças taxonômicas como as recentemente observadas entre serpentes que ocorrem no Brasil, deve ser encarada como atitude prudente e cautelosa, recomendável até que a nomenclatura se estabilize satisfatoriamente (talvez dentro de algumas décadas). Ou simplesmente continuar usando uma nomenclatura paralela à zoológica, caso não haja qualquer malefício interpretativo, no espírito do “em time que está

ganhando, não se mexe”, a exemplo das situações citadas para mosquitos *Aedes*, cisticercoses/teníases e soros antielapídicos.

Embora tenhamos aqui nos dedicado a apresentar argumentos contrários aos do Dr. Bernarde, algumas das informações por ele apresentadas são de grande relevância e devem ser compartilhadas com os profissionais da área médica, como sua lista de espécies descritas ou revalidadas nos últimos anos⁽⁵⁾. Uma vez que até entre indivíduos de uma mesma população pode haver variação na composição do veneno⁽⁴³⁾, esses profissionais devem se manter a par das novidades taxonômicas a nível de espécie. Este é um ponto inicial para a correta identificação de venenos e serpentes em pesquisas toxicológicas, e garante uma melhor comunicação entre a área médica e a sistemática zoológica⁽⁴³⁾.

Referências Bibliográficas

- Almeida TO, Machado FC, Costa HC. Exchanging carrion for fresh meat: the vulture *Cathartes burrovianus* (Aves, Cathartidae) preys on the snake *Xenodon merremii* (Serpentes, Dipsadidae) in southeastern Brazil. *Biotemas* 177: 180, 2010.
- Amaral A. Notas de ophiologia. 1ª nota de nomenclatura ophiologica. Sobre o emprego do nome genérico *Micrurus* em vez de *Elaps*. *Rev Mus Paulista* 14: 3-6, 1926a.
- Amaral A. Nomes vulgares de ofídios do Brasil. *Bol Mus Nac* 2: 1-111, 1926b.
- Amaral A. Serpentes do Brasil – Iconografia colorida. São Paulo: Melhoramentos; 1978.
- Bernarde PS. Mudanças na classificação de serpentes peçonhentas brasileiras e suas implicações na literatura médica. *Gaz Med Bahia* 81: 55-63, 2011.
- Bérnills RS, Costa HC. Brazilian reptiles – List of species. Disponível em http://www.sberpetologia.org.br/?page_id=629. Sociedade Brasileira de Herpetologia. Acessado em 07/dezembro/2011; 2011.
- Brazil V. A defesa contra o ophidismo. São Paulo: Pocai & Weiss; 1911.
- Campbell JA, Lamar WW. The Venomous Reptiles of Latin America. Ithaca: Comstock Publ. /Cornell University; 2004.
- Costa HC, Pantoja DL, Pontes JL, Feio RN. Serpentes do município de Viçosa, Mata Atlântica do Sudeste do Brasil. *Biota Neotrop* 10: 353-377, 2010a.
- Costa HC, São-Pedro V, Feio RN. A new record of the poorly known Amazonian snake *Siphophis worontzowi*. *Herpet Notes* 3: 097-100, 2010b.
- Echeverrigaray S, Grazziotin G, Grazziotin F, Agostini G. Random amplified polymorphisms between two South American subspecies of Rattlesnakes (*Crotalus durissus collilineatus* and *Crotalus durissus terrificus*). *Braz Arch Biol Techn* 44: 313-317, 2001.
- Fenwick AM, Gutberlet Jr RL, Evans JA, Parkinson CL. Morphological and molecular evidence for phylogeny and classification of South American Pitvipers, genera *Bothrops*, *Bothriopsis*, and *Bothrocophias* (Serpentes: Viperidae). *Zool J Linn Soc* 156: 617-640, 2009.
- Fernandes DS, Franco FL, Fernandes R. Systematic revision of the genus *Lachesis* Daudin, 1803 (Serpentes, Viperidae). *Herpetologica* 60: 245-260, 2004.
- Fernandes DS, Marques OAV, Argôlo AJS. A new species of *Dipsas* Laurenti from the Atlantic Forest of Brazil (Serpentes: Dipsadidae). *Zootaxa* 2691: 57-66, 2010.
- Freitas MA. Guia ilustrado dos animais venenosos e peçonhentos no Brasil. Pelotas: USEB; 2011.
- Frost DR, Grant T, Faivovich J, Bain RH, Haas A, Haddad CFB, De Sá R, Channing A, Wilkinson M, Donnellan SC, Raxworthy CJ, Campbell JA, Blotto BL, Moler P, Drewes RC, Nussbaum RA, Lynch JD, Green DM, Wheeler WC. Amphibian Tree of Life. *Bul. Am Mus Nat Hist* 297: 1-370, 2006.
- Ghizoni-Jr. IR, Kunz TS, Cherem JJ, Bérnills RS. Registros notáveis de répteis de áreas abertas naturais do planalto e litoral do estado de Santa Catarina, sul do Brasil. *Biotemas* 22: 129-141.
- Grant T, Frost DR, Caldwell JP, Gagliardo R, Haddad CFB, Kok PJR, Means DB, Noonan BP, Schargel WE, Wheeler WC. Phylogenetic systematics of Dart-Poison frogs and their relatives (Amphibia: Athesphatanura: Dendrobatidae). *Bul. Am Mus Nat Hist* 299: 1-262, 2006.
- Gutberlet Jr RL, Campbell JA. Generic recognition for a neglected lineage of South American Pitvipers (Squamata: Viperidae: Crotalinae), with the description of a new species from the Colombian Chocó. *Am Mus Novitates* 3316: 1-15, 2001.
- ICZN (International Commission on Zoological Nomenclature). International Code of Zoological Nomenclature. 4th ed. Disponível em <http://www.nhm.ac.uk/hosted-sites/iczn/code/>. Acessado em 28/novembro/2011, 1999.
- Marques OAV, Eterovic A, Sazima I. Serpentes da Mata Atlântica – Guia ilustrado para a Serra do Mar. Ribeirão Preto: Holos; 2001.
- Melgarejo AR. Serpentes peçonhentas do Brasil. In: Cardoso JLC, França OSF, Wen FH, Málague CMS, Haddad Jr V (org.). Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes. São Paulo: Sarvier, p. 33-61; 2003.
- Mönnig HO. Veterinary helminthology and entomology. 3th ed. London: Bailliere, Tindall, and Cox; 1950.
- Murphy, RW, Fu J, Lathrop A, Feltham JV, Kovac V. Phylogeny of the rattlesnakes (*Crotalus* and *Sistrurus*) inferred from sequences of five mitochondrial DNA genes. In: Schuett GW, HöggrenM, Douglas ME, Greene HW (ed.). Biology of the vipers. Eagle Mountain Publ., p. 69-92; 2002.
- Paglia A, Bérnills RS, Develey P. A luta pela proteção dos vertebrados terrestres. *Sci Am Bras* 39: 48-53, 2010.
- Parkinson CL, Campbell JA, Chippindale PT. 2002. Multigene phylogenetic analysis of Pitvipers, with comments on their biogeography. In: Schuett GW, HöggrenM, Douglas ME, Greene HW (ed.). Biology of the vipers. Eagle Mountain Publ., p. 93-110; 2002.
- Passos P, Fernandes R. Variation and taxonomic status of the Aquatic Coral snake *Micrurus surinamensis* (Cuvier, 1817) (Serpentes: Elapidae). *Zootaxa* 953: 1-14, 2005.
- Passos P, Fernandes R, Bérnills RS, Moura-Leite, JC. Taxonomic revision of the Brazilian Atlantic Forest *Atractus* (Reptilia: Serpentes: Dipsadidae). *Zootaxa* 2364: 1-63, 2010.
- Pauly GB, Hillis DM, Cannatella DC. Taxonomic freedom and the role of official lists of species names. *Herpetologica* 65: 115-128, 2009.
- Pessôa SB. Parasitologia médica. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1958.
- Polaszek A. Two words colliding: resistance to changes in the scientific names of animals – *Aedes* vs *Stegomyia*. *Trends Parasitol* 22: 8-9, 2005.
- Pyron RA, Burbrink FT, Colli GR, Oca ANM, Vitt LJ, Kuczynski CA, Wiens JJ. The phylogeny of advanced snakes (Colubroidea), with discovery of a new subfamily and comparison of support methods for likelihood trees. *Mol Phylogenet Evol* 58: 329-342.
- Reinert JF. New classification for the composite genus *Aedes* (Diptera: Culicidae: Aedini), elevation of subgenus *Ochlerotatus* to generic rank, reclassification of the other subgenera, and notes on certain subgenera and species. *J Am Mosq Control Assoc* 16: 175-188, 2000.
- Reinert JF, Harbach RE, Kitching IJ. Phylogeny and classification of Aedini (Diptera: Culicidae), based on morphological characters of all life stages. *Zool J Linnean Soc* 142: 289-368, 2004.
- Rippa D. The Bushmasters (Genus *Lachesis* Daudin, 1803): Morphology in evolution and behavior. 2nd ed. Wilmington: Cape Fear Serpenterium; 2002.
- Samyn Y, Kerr A, O’Loughlin M, Massin C, Pawson DL, Rowe FWE, Smiley S, Solis-Marin F, Thandar AS, VandenSpiegel D, Paulay G. Using sea cucumbers to illustrate the basics of zoological nomenclature. *SPC Beche-de-mer Infor Bull* 30: 33-40, 2010.
- Uetz P, Hošek J, Hallerman J. The Reptile Database. Disponível em <http://www.reptile-database.org/>. Peter Uetz. Acessado em 28/Novembro/2011, 2011.

38. Vanzolini, PE, Callefo MEV. A taxonomic bibliography of the South American snakes of the *Crotalus durissus* complex (Serpentes, Viperidae). *An Acad Bras Cienc* 74: 37-83, 2002.
39. Vasconcelos TS, Santos TG. Reptilia, Serpentes, Dipsadidae, *Phalotris lativittatus*: Distribution extension and geographic distribution map. *Check List* 5: 5-7.
40. Vidal N, Delmas A-S, David P, Cruaud C, Couloux A, Hedges SB. The phylogeny and classification of Caenophidian snakes inferred from seven nuclear protein coding genes. *Compt Rend Biologies* 330: 182-187, 2007.
41. Vidal N, Rage J-C, Couloux A, Hedges SB. Snakes (Serpentes). In: Hedges SB, Kumar S (ed.). *The time tree of life*. New York: Oxford University, p. 390-397; 2009.
42. Weaver S. Journal policy on names of Aedine Mosquito genera and subgenera. *Am J Trop Med Hyg* 73: 481, 2005.
43. Wüster W, McCarthy CJ. Venomous snake systematics: Implications for snake bite treatment and toxynology. In: Bon C, Goyffon M (ed.). *Envenomings and their Treatments*. Lyon: Fondation Mérieux, p. 13-23; 1996.
44. Wüster W, Bérnils RS. On the generic classification of the Rattlesnakes, with special reference to the Neotropical *Crotalus durissus* complex (Squamata: Viperidae). *Zoologia* 28: 417-419, 2011.
45. Wüster W, Salomão MG, Quijada-Mascareñas JA, Thorpe RS, BBBSP. Origins and evolution of the South American Pitviper fauna: Evidence from mitochondrial DNA sequence analysis. In: Schuett GW, Höggren M, Douglas ME, Greene HW (ed.). *Biology of the vipers*. Eagle Mountain Publ., p. 111-128; 2002.
46. Wüster, W, Ferguson JE, Quijada-Mascareñas JA, Pook CE, Salomão MG, Thorpe RS. Tracing an invasion: Landbridges, refugia, and the phylogeography of the Neotropical Rattlesnake (Serpentes: Viperidae: *Crotalus durissus*). *Mol Ecol* 14: 1095-1108, 2005.
47. Xavier-da-Silva V, Rodrigues MT. Taxonomic revision of the *Bothrops neuwiedi* complex (Serpentes, Viperidae) with description of a new species. *Phyllomedusa* 7: 45-90, 2008.
48. Zaher H, Grazziotin FG, Cadle JE, Murphy RW, Moura-Leite JC, Bonatto SL. Molecular phylogeny of advanced snakes (Serpentes, Caenophidia) with an emphasis on South American Xenodontines: a revised classification and descriptions of new taxa. *Pap Avulsos Zool* 49: 115-153, 2009.

DIVULGAÇÃO CIENTÍFICA SOBRE ANIMAIS PEÇONHENTOS NO BRASIL

SCIENCE DIVULGATION ON VENOMOUS ANIMALS IN BRAZIL

Giuseppe Puerto

Museu Biológico do Instituto Butantan, São Paulo, São Paulo, Brasil

Acidentes com animais peçonhentos ainda são um problema de saúde pública, principalmente pelas sequelas que podem deixar. O grupo dos escorpiões é o que apresenta o maior número de acidentes, mas são as serpentes onde o número de óbitos é mais elevado e o que apresenta a maior rejeição pela população. O folclore e as crenças populares prejudicam os primeiros socorros em caso de acidentes, mesmo quando o agente causador não é peçonhento. Divulgar informações básicas sobre animais peçonhentos e estimular ações educativas são ferramentas que ajudam a população a entender que animais peçonhentos também fazem parte da natureza.

Palavras-chave: Animais peçonhentos, divulgação, educação não formal.

Accidents with venomous animals are still a public health problem mainly due to the caused sequel. Scorpions are the group causing the largest number of accidents, however snakes respond for higher number of deaths and greatest rejection by the population. The folklore and popular beliefs impair the first aid in accidents even when the causative agent is not venomous. Divulging information on venomous animals and stimulating educational actions are tools that help population to understand that the venomous animals are also part of the nature.

Key words: Venomous animals, science divulgation, non-formal education.

Introdução

O século XXI é o século do conhecimento. A revolução tecnológica oferece ferramentas que auxiliam o acesso a praticamente todas as áreas do conhecimento. Sem dúvida, saúde e educação usufruem destes mecanismos para dinamização de suas atuações. E o mito, o folclore, as lendas, as histórias passadas de gerações a gerações, a interpretação errônea dos fatos naturais, como ficam?

A serpente é, sem dúvida, um dos principais animais presentes no imaginário humano, carregando uma série de simbologias de acordo com a cultura local e a época, o que não elimina o caráter universal de determinados símbolos associados: monstro matador, tentação, traição, magia, poder, virilidade, símbolo fálico e sabedoria.

Historicamente as relações entre os homens e as serpentes sempre foram críticas. Interpretações erradas de fatos corriqueiros observados a partir do comportamento natural destes animais alimentaram o imaginário popular de lendas, crendices e de histórias bizarras e sem fundamento prejudicando inclusive, procedimentos naturais de prevenção de acidentes e de primeiros socorros.

As serpentes, como outros animais peçonhentos, fazem parte do meio ambiente e participam da cadeia alimentar como predadores e presas. Seu repertório de táticas defensivas foi desenvolvido ao longo da evolução para driblar seus inimigos naturais e se protegerem. Geralmente não atacam, se defendem!

Um dos desafios atuais é o conhecimento adquirido sobre animais peçonhentos alcançar os mais afetados ou os disseminadores, auxiliando os primeiros socorros, a conservação e a importância destes grupos zoológicos.

Animais peçonhentos

Em meio à grande biodiversidade encontrada no Brasil, existe um grupo de animais que se destaca por produzir veneno – são os animais peçonhentos. Essa característica faz parte de seu mecanismo de caça e defesa e aumenta suas chances de sobreviver na natureza. Para os humanos, o contato com esses animais pode ser perigoso. Entre os venenosos envolvidos com humanos podemos destacar as serpentes, as aranhas e os escorpiões.

Acidentes com animais peçonhentos são um problema de saúde não só pela frequência, mas, principalmente, pela gravidade e seqüela que podem provocar. Em alguns grupos, o número de ocorrências nos últimos anos vem aumentando, principalmente com escorpiões. Mas muitas vezes o tema é tratado com certo exagero, muito do que se fala a respeito são apenas mitos e falsas histórias, que são contadas e reproduzidas pela população e até por professores e mesmo alguns profissionais de saúde. A verdade é que a maioria dos animais assemelhados aos peçonhentos não produz veneno ou apenas produz de baixa toxicidade.

Não é de hoje que o homem procura conhecer melhor esses animais. Já na época da colonização do Brasil, o jesuíta José de Anchieta, em correspondência dirigida aos seus superiores, a “Carta de São Vicente”, datada de 31 de maio de 1560, relatava suas observações sobre o comportamento e a ação do veneno de algumas espécies de cobras, entre elas a jararaca, a cascavel e a coral, e também de aranhas.

Recebido em 27/11/2011

Aceito em 10/03/2012

Endereço para correspondência: Giuseppe Puerto, Instituto Butantan – Museu Biológico. Av. Vital Brasil, 1.500 – São Paulo – SP, Cep: 05503-900, e-mail: g.puerto@butantan.gov.br

Gazeta Médica da Bahia

© 2012 Gazeta Médica da Bahia. Todos os direitos reservados.

Atualmente a ciência avançou bastante e acumulou um vasto conhecimento sobre o assunto. Procuramos reunir aqui as informações mais importantes e úteis que as pessoas precisam ter sobre esse universo. Essas informações devem subsidiar o professor na educação formal, o educador ou divulgador na educação não formal, na abordagem do tema com seus alunos ou ouvintes, mostrando, por exemplo, qual o papel desses animais na natureza e por que é importante conservar essas espécies, a sua utilidade para a ciência, como prevenir acidentes e o que fazer quando eles acontecem.

Veneno e peçonha

Os venenos são substâncias tóxicas que podem ter origem animal, vegetal ou mineral, capazes de comprometer parcial ou completamente as funções vitais do organismo. O veneno de origem animal normalmente é produzido por células especializadas, podendo ser encontrado na parte externa ou interna do corpo dos animais. Pode estar armazenado em bolsas ou espalhado na superfície da pele. O termo peçonha é empregado apenas para os venenos de origem animal, aquele produzido e armazenado em glândulas especializadas, ou glândulas de veneno.

Venenosos e peçonhentos

Para obter seus alimentos, alguns animais desenvolvem no decorrer da evolução, certas táticas de caça envolvendo o uso de veneno. Essa substância pode ser produzida, armazenada e utilizada de diferentes maneiras, mas o objetivo é sempre o mesmo: paralisar ou abater suas presas. O veneno também faz parte de seus mecanismos de defesa e é usado quando o animal é atacado por outro. E é justamente essa tática de defesa que pode provocar os acidentes com seres humanos.

É importante saber diferenciar animais venenosos de animais peçonhentos. Venenosos são aqueles que produzem substância tóxica, veneno, mas não apresentam aparelho especializado para inocular a substância em suas vítimas. O envenenamento ocorre de forma passiva, por contato ou ingestão. É o que acontece com alguns anfíbios que apresentam substâncias tóxicas na superfície da pele; ou peixes como o baiacu, que precisa ser ingerido para causar envenenamento.

Já os animais peçonhentos são aqueles que apresentam estruturas produtoras e armazenadoras de substância tóxica, o veneno, e um aparato especializado para inoculá-lo. Nesse caso, o envenenamento é ativo. Os principais animais peçonhentos são as serpentes jararacas, cascavel, surucucu e corais, a aranha-armadeira, a aranha-marrom, o escorpião-amarelo, o escorpião-marrom, as arraias, abelhas, vespas e alguns tipos de peixes.

Vale ressaltar que nem todo acidente com esses animais leva ao envenenamento. Tudo vai depender da quantidade de veneno injetada e da forma como aconteceu o acidente. O grau de envenenamento pode variar de acordo com diferentes fatores e se manifesta no acidentado pelo seu quadro clínico.

Por que os acidentes acontecem?

Os Biomas brasileiros são muito ricos. Estima-se, por exemplo, que na Mata Atlântica existam cerca de 1,6 milhões de espécies animais. Ao mesmo tempo, nesse domínio está a maior parte da população brasileira, principalmente no Sul e Sudeste. E quanto maior a população, de mais espaço e alimento ela precisa. Quanto mais espaço é destinado às pessoas e as suas atividades, menos espaço resta à vida silvestre. É dessa forma que o encontro entre pessoas e animais aumenta e, proporcionalmente, cresce o número de acidentes envolvendo os peçonhentos. Nos últimos anos, foram constatadas inclusive mudanças no perfil dos acidentes, como acontece com os escorpídeos, que passaram a ser muito mais urbanos do que rurais.

Os grupos e as espécies

Répteis - Serpentes

No período Cretáceo Inferior, há cerca de 125 milhões de anos, quando os grandes dinossauros estavam em fase de extinção, gradualmente surgiram as primeiras serpentes como répteis distintos, com o corpo coberto por escamas e sem membros locomotores. Segundo as hipóteses mais aceitas atualmente, os Sauria (grupo de lagarto ancestral) deram origem aos ancestrais dos Archosauria e dos Lepidosauria (Sphenodontia e Squamata).

Os Squamata incluem os lagartos, anfisbenídeos (cobra-de-duas-cabeças) e as serpentes. Esse grupo apresenta como característica exclusiva um par de hemipênis (órgão copulador do macho) invertidos, quando em repouso, ficam alojados internamente à cauda.

Apesar das controvérsias sobre o grupo do qual as serpentes se originaram, a hipótese atual mais aceita é a de que elas podem ter derivado de um grupo de lagartos de vida subterrânea, corpo muito alongado, patas reduzidas e olhos atrofiados, que caçavam por meio de órgãos quimiossensores (língua bifida + Órgão de Jacobson).

Esse formato de corpo seria mais adequado para explorar e caçar em ambientes criptozóicos, isto é, entre pedras, em tocas, galerias do solo ou entre o folhicho depositado sobre o solo. Ao mesmo tempo, esses ambientes com pouca ou nenhuma luz teriam favorecido o desenvolvimento de olhos menores e bem mais protegidos, com pálpebras fixas, um olho simples inclusive estruturalmente. Posteriormente as serpentes teriam retornado à superfície, mas para viver fora das galerias foi necessário desenvolver um novo olho, com diferenças estruturais em comparação aos dos outros Squamata.

Algumas características comuns às serpentes, como o corpo alongado e a ausência ou redução dos membros locomotores, não são exclusivas e podem ser encontradas em outros grupos que são associados erroneamente às cobras.

O Brasil apresenta uma das maiores biodiversidades da Terra, e isso também se aplica aos répteis e particularmente às serpentes, cujo número de espécies só perde para a Austrália e o México. Em relação à fauna ofídica, o Brasil apresenta cerca de 10% das espécies conhecidas no mundo, ou seja,

371 espécies (SBH, maio 2011). Destas, 54 (14,8%) são peçonhentas e 317 (85,2%) não peçonhentas. Este universo ofídico está dividido em dez famílias.

A função venenosa nas serpentes é uma associação entre glândulas produtoras de veneno e dentes inoculadores; de modo geral, as serpentes estão agrupadas de acordo com a dentição em:

Não Peçonhentas

Áglifa: *A* = ausência; *Glifós* = canal

Presença de dentes maciços, nenhum ligado à glândula de veneno.

Opistóglifa: *Opistós* = posterior; *Glifós* = canal

Além dos dentes maciços, há um par de dentes sulcados na parte posterior da boca. Raramente mordem com os dentes de trás, por isso essas serpentes são consideradas não peçonhentas. Mas há casos de acidentes com inoculação de veneno por meio dos dentes posteriores.

Peçonhentas

Proteróglifa: *Protero* = anterior; *Glifós* = canal

Apresenta um par de dentes pequenos, bem sulcados e fixos na região anterior da boca. Os representantes no Brasil são as corais.

Solenóglifa: *Soleno* = móvel; *Glifós* = canal

Apresenta, na região anterior da boca, um par de grandes dentes móveis,

semelhantes a agulhas de injeção, que são projetados para a frente no momento do bote, inoculando assim, o veneno. Os representantes no Brasil são a jararaca, a cascavel e a surucucu.

A identificação prática entre peçonhentas e não peçonhentas é feita pela presença da Fosseta Loreal (orifício entre o olho e a narina), associada ao tipo de dentição. As únicas exceções são as corais.

A Fosseta Loreal é um órgão termorreceptor, que permite às serpentes captar variações mínimas de temperatura no ambiente próximo a elas, de modo que podem perceber a aproximação de animais de corpo quente mesmo na escuridão da noite.

Toda serpente que apresentar fosseta loreal e dentição solenóglifa ou colorido vermelho, preto, branco ou amarelado sob a forma de anéis no corpo, com presas situadas na parte anterior da boca, dentição proteróglifa, são peçonhentas, com exceção das falsas corais.

Família Elapidae

Gênero *Micrurus* – coral verdadeira

Nome popular: boicorá, bocorá, cobra-coral, coral, coral-verdadeira e ibiboboca.

Corais verdadeiras estão presentes em todo território brasileiro, apresentam coloração vermelha, preta e branca sob a forma de anéis completos. Na Amazônia algumas espécies apresentam melanismo acentuado ou com ausência de anel dorsal vermelho, sendo esta cor visível no dorso sob a forma

de manchas. A cabeça é ovalada e recoberta de placas. Os olhos são pequenos e pretos, geralmente protegidos por uma faixa ou mancha preta. O corpo é cilíndrico, as escamas são lisas e a cauda é curta.

Apresentam atividade diurna, sendo mais ativas no início da manhã e no final da tarde. Possuem hábitos terrícolas e semi-fossoriais. Sua principal defesa é o colorido vermelho, de advertência, denominado de aposemático, que caracteriza um aviso aos predadores por se tratarem de espécies extremamente venenosas. Quando em perigo, assustadas ou molestadas, achatam a parte posterior do corpo, escondem a cabeça, enrodilham e levantam a cauda, e mudam rapidamente de posição, em movimentos erráticos.

As corais verdadeiras não apresentam fosseta loreal e possuem dentição proteróglifa. Alimentam-se de serpentes não peçonhentas e cobras-de-duas-cabeças ou cobras-cegas. São ovíparas e podem botar de dois a dez ovos. Não dão bote. Os acidentes são raros e geralmente ocorrem quando manuseadas ou pisadas.

Micrurus corallinus

Ocorrência: na Mata Atlântica, do Sul da Bahia a Santa Catarina.

Comprimento médio em adultos: 65 a 85 cm.

Família Viperidae – Subfamília Crotalinae

Grupo *Bothrops* – jararacas

Nome popular: caiçaca, combóia, cotiara, jararaca, jararacuçu, jararaca-pintada, surucucu, urutu.

As espécies do grupo *Bothrops* são encontradas em todo o Brasil, vivendo em quase todos os tipos de habitat e ambientes, em áreas preservadas ou modificadas pela ação do homem. São encontradas também em algumas ilhas, e duas espécies são endêmicas de ilhas do litoral paulista, encontradas exclusivamente nesses locais: *Bothropoides alcatraz*, na ilha de Alcatrazes, e *Bothropoides insularis*, na ilha da Queimada Grande.

São vivíparas, e em todas as espécies do grupo, quando adultas, as fêmeas são maiores e mais pesadas do que os machos. Por isso, as fêmeas podem causar acidentes mais graves considerando que serpentes maiores possuem cabeças maiores, presas inoculadoras de veneno mais compridas e produzem mais veneno.

As jararacas apresentam fosseta loreal e dentição do tipo solenóglifa. As principais táticas defensivas são a camuflagem e, quando uma ameaça se aproxima muito, o bote. O grupo jararaca é responsável por cerca de 90% dos acidentes ofídicos no Estado de São Paulo.

Bothropoides jararaca

Nome popular: jararaca, jararaca-do-rabo-branco, jararaca-do-campo, jararaca-do-cerrado, jararaca-dormideira, jararaca-preguiçosa.

Ocorrência: todo o Estado de São Paulo. Na Mata Atlântica, principalmente na faixa litorânea paulista. Na Serra do Mar e Vale do Ribeira. São encontradas também na ilha de São Sebastião (Ilhabela), ilha Comprida e ilha do Cardoso. No planalto, ocorre na área da Grande São Paulo.

Comprimento médio em adultos: 100 cm.

Serpente encontrada em diversos ambientes de mata, áreas mais abertas, em áreas cultivadas e próximas a habitações humanas, inclusive em áreas urbanizadas e altamente antropizadas (modificadas pelo homem). Animal abundante causa a maioria dos acidentes ofídicos do Estado de São Paulo. Ao longo da distribuição apresenta variação de coloração. Tem hábitos terrícolas, mas pode também ser encontrada sobre vegetação arbustiva. Costuma se locomover principalmente durante o crepúsculo e o início da noite, e pode ser encontrada ocasionalmente em atividade durante o dia.

As fêmeas podem atingir mais de 150 cm de comprimento, e os machos geralmente não passam de 100 cm. Possui padrão de colorido bastante variável, com manchas triangulares que vão do castanho-escuro ao marrom-claro ou levemente amareladas.

Os jovens alimentam-se preferencialmente de anfíbios, lagartos, artrópodes e, com menor frequência, de pequenos roedores. Os adultos ingerem principalmente roedores e eventualmente aves e lagartos.

Suas ninhadas costumam ser numerosas, com média de 20 filhotes. Em uma mesma ninhada, os filhotes podem nascer com diferentes padrões de coloração e apresentar a ponta da cauda branca ou amarelada, característica que muda quando os filhotes atingem a maturidade. A cauda branca dos jovens é usada como isca para atrair pequenos lagartos, tática conhecida por “engodo caudal”.

Bothrops jararacussu

Nome popular: jararacuçu, surucucu dourado, urutu amarelo.

Ocorrência: áreas úmidas do Estado de São Paulo. Na Mata Atlântica, é frequente na Serra do Mar e principalmente na faixa litorânea paulista, além do Vale do Ribeira. São encontradas também na ilha de São Sebastião (Ilhabela), ilha Comprida, ilha do Cardoso e ilha Anchieta. No planalto, ocorre na área da Grande São Paulo.

Comprimento médio em adultos: 100 a 120 cm.

Serpente de grande porte pode ultrapassar 150 cm de comprimento, sendo que as fêmeas podem atingir até 220 cm. O corpo tem coloração negra, com manchas em forma de V amarelas nas fêmeas ou marrom-claro nos machos.

De hábitos terrícolas e noturnos, também podem ser encontradas em atividade durante o dia. Os jovens alimentam-se principalmente de anfíbios e lagartos, enquanto os adultos preferem roedores e ocasionalmente lagartos e aves. As fêmeas grandes podem ter de 20 a 35 filhotes.

Por se tratar de animais de grande porte, os adultos produzem uma grande quantidade de veneno, e os acidentes costumam ser graves.

Família Viperidae – Subfamília Crotalinae

Gênero *Crotalus* – cascavel

Nome popular: boicininga, cascavel, maracabóia

O grupo é facilmente reconhecido devido à presença do chocalho ou guizo na ponta da cauda usado em situações defensivas. Quando ameaçadas vibram a cauda produzindo, através do guizo, um ruído característico de chocalho anunciando sua presença. Talvez por esta tática defensiva os acidentes, apesar de mais graves, são menos frequentes. O guizo é formado por anéis de queratina formados a cada troca de pele, não caracterizando idade!

Originalmente são encontradas no Cerrado e Caatinga, nas savanas de Roraima, campos abertos de Humaitá, Serra do Cachimbo, Santarém e Ilha do Marajó. Nos últimos anos têm se tornado espécie invasora de áreas originalmente de Mata Atlântica e Amazônica em função do avanço do desmatamento, em função da agricultura, pecuária, industrialização, áreas urbanizadas, entre outras atividades humanas.

Serpentes terrícolas, de hábitos crepusculares e noturnos, alimentam-se preferencialmente de pequenos mamíferos. Possuem dentição solenóglifa e apresentam fosseta loreal.

Crotalus durissus collilineatus

Comprimento médio em adultos: 100 a 150cm

Família Viperidae – Subfamília Crotalinae

Gênero *Lachesis*

Nome popular: pico-de-jaca, surucucu, surucucu-de-fogo, surucucu-pico-de-jaca, surucutinga.

Encontrada na Mata Atlântica, do Norte do Rio de Janeiro ao Nordeste e na Amazônia. É a maior serpente peçonhenta das Américas chegando a 3m de comprimento. São terrícolas de hábitos crepusculares e noturnos.

Aranhas

As aranhas e os escorpiões pertencem ao filo Arthropoda (*arthro* = articulada + *podos* = pés), classe Arachnida, apresentando oito pernas. O esqueleto é externo, composto principalmente por quitina. O exoesqueleto proporciona sustentação e reduz a perda de água.

Aranhas são animais que habitam praticamente todas as regiões da Terra, com exceção das áreas com gelo eterno, como a Antártica. Já foram descritas mais de 36 mil espécies. A maioria tem hábitos solitários, mas algumas espécies são sociais, vivendo em colônias.

Muitas espécies vivem em teias geométricas ou irregulares, em buracos que cavam no solo e revestem de teia, entre troncos e pedras, em árvores e arbustos, em bromélias, grutas, no interior de cupinzeiros, no solo, dentro das casas, no entorno das moradias, enfim, em praticamente qualquer lugar.

São essencialmente carnívoras. Alimentam-se principalmente de insetos. Dependendo da espécie, podem comer outras aranhas, pequenos mamíferos e lagartos, anfíbios e até filhotes de aves. Seus predadores naturais são outras aranhas, pássaros, lagartos, serpentes, anfíbios e escorpiões. O homem é um dos seus principais inimigos, pois destrói cada vez mais suas áreas naturais e as matas indiscriminadamente, principalmente das inofensivas caranguejeiras.

No Brasil são encontradas apenas três espécies de interesse médico: a aranha-armadeira, a aranha-marrom e a viúva-negra.

As aranhas caranguejeiras, muito mais pela sua aparência, são estigmatizadas pelo cinema, mas na realidade são inofensivas. O veneno de baixa toxicidade provoca acidentes sem gravidade para o homem. Quando manipuladas, irritadas ou ameaçadas, liberam cerdas que, ao atingir a pele, provocam irritação e/ou alergia. Esse quadro também pode variar de pessoa para pessoa.

Phoneutria nigriventer

Nome popular: aranha-armadeira, aranha-das-bananas.

Tamanho: corpo 3 cm, total com as pernas 15 cm, nos adultos.

São ativas à noite. Durante o dia, ficam escondidas sob troncos, pedras, em bananeiras, palmeiras e bromélias. Nas moradias, em lugares escuros, dentro de sapatos, atrás de móveis, cortinas. No quintal, em entulhos, telhas, tijolos, madeiras.

Não vivem em teias e não fogem quando são surpreendidas – ao contrário, ficam em posição de ataque, apoiando-se nas pernas traseiras e erguendo a dianteira, prontas para picar.

Loxosceles gaucho

Nome popular: aranha-marrom.

Tamanho: corpo 1 cm, total com as pernas 3 cm, nos adultos.

São ativas à noite. Vivem em teias irregulares que revestem fendas de barrancos, buracos em troncos, em cascas de árvore, entre raízes, sob folhas de palmeiras, em cavernas e grutas, entre pedras. No interior das moradias, escondem-se atrás de móveis e quadros, em cantos pouco mexidos e até no meio das roupas. No entorno, abrigam-se em entulhos de telhas, tijolos, madeiras. Não são agressivas e picam somente quando espremidas contra o corpo.

Escorpiões

Os escorpiões são animais extremamente antigos, originados há mais de 400 milhões de anos. Sua grande capacidade adaptativa lhes permitiu viver em diferentes tipos de habitat, de áreas abertas como os desertos às florestas tropicais. Encontraram também excelentes condições de vida em áreas antropizadas, causando uma série de problemas de saúde pública. Nas vilas e cidades, encontram abrigo e alimento junto às residências, sob dormentes de ferrovias e cemitérios.

São animais carnívoros. Em áreas silvestres, alimentam-se de insetos e aranhas, e em áreas urbanizadas seu principal alimento são as baratas. Seus predadores são seriemas, corujas, galinhas, quatis, macacos, ratos, sapos, lagartos, lacraias, formigas, algumas aranhas e escorpiões.

São vivíparos, com aproximadamente 20 filhotes por gestação. Ao nascer, os filhotes sobem no dorso da fêmea e ali permanecem até a primeira troca de pele, quando a abandonam e se tornam independentes. Uma espécie, *Tityus serrulatus*, se reproduz por partenogênese, só existem fêmeas. Quando atingem a maturidade, parem seus filhotes.

No Brasil, existem cerca de 160 espécies de escorpiões, mas poucas delas são de interesse para a saúde, sendo as crianças o grupo principal de risco. Na Mata Atlântica, podemos destacar *Tityus serrulatus* e *T. bahiensis*. Na Amazônia *T. obscurus*. No Nordeste *T. stigmurus*.

Tityus serrulatus

Nome popular: escorpião-amarelo.

Ocorrência: comum em Minas Gerais, onde era restrito. Em virtude da reprodução partenogenética e de sua facilidade de adaptação, atualmente é encontrado em diversos estados. Em São Paulo, são cada vez mais comuns.

Tamanho: até 7 cm quando adulto.

São ativos à noite. Durante o dia ficam escondidos. São os escorpiões que apresentam veneno com grande toxicidade e, portanto, causam os acidentes mais importantes.

Conservação

A biodiversidade é importante para a espécie humana e dela depende nossa sobrevivência sadia. Estima-se que perdemos milhares de espécies por ano. Muitas delas, nem chegamos a conhecer, outras, acompanhamos seu decréscimo populacional e ficamos felizes quando um programa bem-sucedido é levado adiante com resultados positivos, como é o caso do projeto Mico Leão e do projeto Tamar para as tartarugas marinhas. Nesses casos, trata-se de dois animais de forte apelo popular. Mas o que dizer daqueles que não gozam de grande simpatia por parte da população, como as serpentes, as aranhas e os escorpiões?

No Brasil, temos algumas serpentes ameaçadas de extinção. Só em São Paulo, a jararaca-ilhoa (*Bothropoides insularis*) e a jararaca-de-alcatrazes (*Bothropoides alcatraz*) correm risco por serem endêmicas de duas ilhas do litoral paulista, respectivamente ilha da Queimada Grande e ilha de Alcatrazes. Como habitam um território pequeno, são extremamente vulneráveis a possíveis alterações ambientais e ações humanas. Talvez a proteção a estes animais possa vir por meio de projetos educativos, projetos que preservem suas áreas de ocorrência e/ou programas de ocupação racional.

Mas por que é tão importante preservar serpentes, aranhas e escorpiões? Simplesmente porque eles também fazem parte da biodiversidade, integram a cadeia alimentar e ajudam

a manter o equilíbrio ecológico. Além disso, as substâncias que compõem o veneno dos animais peçonhentos têm grande potencial farmacêutico e podem trazer enormes benefícios ao ser humano. Se essas espécies forem extintas, provavelmente perderemos a chance de desenvolver medicamentos para várias doenças que atingem a espécie humana.

O veneno que pode matar, se bem empregado, também pode curar. A natureza guarda muitas riquezas e mistérios, e um dos motivos da preservação é não deixar que essas espécies desapareçam sem ao menos tomarmos conhecimento delas e de seu real potencial.

Prevenção de acidentes

Algumas medidas simples podem prevenir acidentes com animais peçonhentos e salvar vidas. Veja o que fazer:

1. O uso de botas de cano alto ou botinas e sapatos com perneiras de couro evita cerca de 80% dos acidentes com serpentes;
2. O uso de luvas de raspa de couro para manipular folhas secas, lixo, lenha, palhas, entulho (principalmente aqueles amontoados há muito tempo), evita cerca de 15% dos acidentes com serpentes; para aranhas e escorpiões o índice também é relevante;
3. Não colocar as mãos diretamente em buracos ou tocas de animais, usar um pedaço de pau;
4. Cuidado ao revirar cupinzeiros, pois suas galerias oferecem abrigos às serpentes, aranhas e escorpiões;
5. Cuidado ao mexer em pilhas de lenha, palhadas de feijão, milho ou cana, pois podem oferecer abrigo a peçonhentos e suas presas;
6. Limpar paióis, terreiros, celeiros e tulhas regularmente para evitar serpentes e suas presas, entre elas os ratos, principal alimento das peçonhentas;
7. Fechar frestas de portas, fechar buracos nos muros, paredes e no chão ao lado das casas. Evitar acúmulo de lixo, entulho, pedras, tijolos, telhas, madeiras, assim como mato alto ou grama alta próximo às residências, pois oferecem abrigo para serpentes, aranhas, escorpiões e suas respectivas presas;
8. Preservar os predadores naturais das serpentes, como corujas, gaviões, seriemas, gambás, cachorros-do-mato, gatos-do-mato, cobra-muçurana;
9. A ocupação do meio ambiente deve ser feita de maneira criteriosa, evitando-se o desmatamento desnecessário e queimadas sem controle.

Primeiros socorros

Em caso de acidente com animais peçonhentos, é importante saber o que você deve e o que não deve fazer.

O que fazer:

- Mantenha o acidentado calmo;
- Se possível, lave o local atingido com água e sabão;

- Se possível, mantenha o membro atingido mais elevado e em posição confortável;
- Remova o acidentado para o serviço médico mais próximo.

O que não fazer:

- Não ofereça bebidas alcoólicas;
- Não corte ou fure o ferimento;
- Não sugue;
- Não use torniquete (garrote).

Fique atento!

- Nem todo acidente com animal peçonhento provoca envenenamento;
- Não fazer uso de práticas caseiras (remédios caseiros, benzedeiras, garrafadas);
- Nos envenenamentos com serpentes peçonhentas, o soro antiofídico específico é o único tratamento eficaz;
- Nos envenenamentos com aranhas e escorpiões nem sempre o soro específico é necessário;
- Todo acidente com animal peçonhento deverá ser avaliado em um serviço médico;
- O uso do soro, quando necessário, deverá ser conduzido por profissional qualificado e em ambiente hospitalar.

Divulgação

De posse destas informações básicas sobre os principais animais peçonhentos é possível, a um educador, decodificar as questões técnicas e trabalhar o assunto com os diferentes setores da sociedade através da educação não formal.

A Educação Não formal com animais peçonhentos, principalmente as serpentes, não é um pioneirismo dos últimos anos. O Butantan foi oficialmente instituído no começo do século XX. Em curto espaço de tempo as pesquisas desenvolvidas se tornaram conhecidas e consolidaram o prestígio do Instituto internacionalmente. Nesta época Vital Brazil já promovia visitas monitoradas ao Instituto, popularmente conhecido por “Fazenda das Cobras”.

A participação da comunidade também acontecia quando o Dr. Vital promovia cursos sobre Ofidismo e Educação Sanitária para os moradores do Estado de São Paulo. Esta atividade era realizada em uma sala do prédio principal, onde podiam ser contemplados alguns exemplares de serpentes empalhadas, couros, esqueletos e tudo o que pudesse chamar a atenção do público. Muito provavelmente é nesta fase que nasce o embrião do atual Museu Biológico. É nesta época também que tem início às primeiras atividades educativas com estes animais. Podemos afirmar que Vital Brazil já fazia Educação Ambiental com Animais Peçonhentos nos primeiros anos do século passado.

Como trabalhar um assunto que é tabu, com animais que tem um forte apelo negativo junto à população, que

são associados ao mal, que são desprezados, que são pouco trabalhados nas escolas superiores, que são um problema de saúde pública, que são mortos sem piedade?

O Museu Biológico do Instituto Butantan apresenta em sua exposição permanente serpentes peçonhentas e não peçonhentas, aranhas, escorpiões, anfíbios e lagartos. Estes animais vivos estão expostos em dioramas. Placas e painéis informam sobre identificação e contém informações básicas. É uma exposição auto-explicativa. Educadores e monitores estão à disposição do público para esclarecer dúvidas e conduzir grupos.

Oficina “Saiba Mais”: desenvolvida para até vinte participantes. Consta de um carrinho com peças biológicas (peles, ecdises, guizo, crânios, vértebras, costelas, ovos, hemipênis, aranhas, escorpiões, etc); réplicas (serpentes, cabeças, tijolos com aranhas e escorpiões, quadro com aranha marrom, cobra de biscoito alimentada, garrafa de pinga, barbante, etc).

O educador pode trabalhar o assunto peçonhentos com diferentes focos dependendo do grupo. A finalização muitas vezes se dá com a manipulação de uma serpente viva.

Esta oficina é desenvolvida para grupos após a visita à exposição; grupos agendados; como atividade de férias e feriados; em escolas e em comunidades da região de Santarém. Tempo de execução uma hora.

Atividade “Animais Perigosos”: desenvolvida para no máximo vinte e cinco participantes. Tem como objetivos apresentar os animais peçonhentos como parte integrante da diversidade dos seres vivos; compreender as toxinas produzidas pelos animais como estratégias de captura de alimento e defesa do animal no meio ambiente; discutir em que circunstâncias acontece o acidente com animais peçonhentos e como agir diante do ocorrido, a prevenção e os primeiros socorros.

Nesta atividade, promovemos o contato dos participantes com diversas peças biológicas, como peles, exúvias, animais em via seca e taxidermizados, além de réplicas. Acompanhados por dois educadores, os alunos poderão tocar, observar e fazer anotações sobre os materiais e discutir quais são os critérios para identificar animais peçonhentos.

São trabalhados os seguintes conteúdos: diversidade animal; importância das toxinas para sobrevivência de alguns animais; diferenças entre os animais venenosos e peçonhentos e como evitar acidentes com estes animais.

Nesta atividade, os animais peçonhentos são trabalhados a partir das características que podem ser observadas pelos participantes e o acidente é tratado como uma das interações possíveis com estes animais. A linguagem e o conteúdo são adaptados à faixa etária e nível de escolaridade.

Bibliografia Consultada

1. Brasil, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos**. FUNASA, Brasília, p. 131, 1999.
2. Brasil, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de controle de escorpiões**. Brasília, (Série B. Textos Básicos de Saúde. p. 72, il., 2009.
3. Brazil, V. **A defesa contra o ophidismo**. São Paulo. 1911.
4. Brazy, V. **Autobiografia**. Anais Paulistas de Medicina e Cirurgia, vol. LX, nº 5, 1950.
5. Brazil, L. V. **Vital Brazil – vida e obra 1865-1950**. Instituto Vital Brazil S.A., 2001.
6. CAMPBELL, J. A. & LAMAR, W.W. **The venomous reptiles of Western Hemisphere**. Vol. I e II. Comstock / Cornell Univ. Press, Ithaca, p. 870, 2004.
7. CANTER, H.M.; PUERTO, G. & SANTOS, M.F. **O Butantan e as serpentes do Brasil**. Cd-Rom, Instituto Butantan e Itaútec Philco S.A., 1996.
8. CARDOSO, J. L. C., FRANÇA, F.O.S.; WEN, F. H.; MÁLAQUE, C. M. S. & HADDAD JR., VIDAL **Animais Peçonhentos no Brasil: Biologia, Clínica e Terapêutica dos Acidentes**. São Paulo: Sarvier, p.468, 2003.
9. Donato, H. **Vital Brazil o vencedor das serpentes**. Ed. Melhoramentos. 1959.
10. JORGE DA SILVA JR., N. & SITES, J.W. JR. **Revision of the *Micrurus frontalis* complex (Serpentes: Elapidae)**. Herpetological Monographs, 13: 142-194, 1999.
11. MARQUES, O.A.V.; ETEROVIC, A. & SAZIMA, I. **Serpentes da Mata Atlântica. Guia ilustrado para a Serra do Mar**. Holos, Ed. Ltda. – ME, p. 184, 2001.
12. PUERTO, G. **Serpentes Brasileiras de Importância Médica in SCHVARTSMAN, S. (ed) Plantas venenosas e animais peçonhentos**: 143-149. Sarvier, p. 288, 1992.
13. Puerto, G. **O Museu do Instituto Butantan**. In Educação para a Ciência: curso para treinamento em centros e museus de ciências. Silverio Crestana (coord.) – São Paulo: Editora Livraria da Física, 2001.
14. Puerto, G. **Vital Brazil e a Educação**. in A defesa contra o ophidismo: 100 anos depois: comentários. Instituto Vital Brazil; Casa de Vital Brazil; Fundação Butantan. Niterói: Instituto Vital Brazil, 2011.
15. Rosa, N. S. S. **Vital Brazil**. Ed. Duna Duetto, São Paulo, 2006
16. Vaz. E. **Fundamentos da história do Instituto Butantan – seu desenvolvimento**. São Paulo, 1949.

REDE DE ZOOLOGIA INTERATIVA: É POSSÍVEL UMA MUDANÇA NO PERFIL CONCEITUAL DE ESTUDANTES DO ENSINO MÉDIO SOBRE OS ANIMAIS PEÇONHENTOS?

INTERACTIVE NETWORK OF ZOOLOGY: IS IT POSSIBLE A SOCIAL CONCEPTUAL CHANGE IN HIGH SCHOOL STUDENTS ABOUT VENOMOUS ANIMALS?

Maria Dulcinéia Sales dos Santos^{1,2} e Rejane M. Lira-da-Silva^{1,2}

¹Universidade Federal da Bahia, Departamento de Zoologia, Instituto de Biologia, Núcleo de Ofiologia e Animais Peçonhentos;

²Programa Institucional de Bolsas de Iniciação à Docência (PIBID-CAPES-UFBA-Biologia, Salvador, Bahia, Brasil.

Este trabalho é uma pesquisa-ação com aplicação de questionários semi-estruturados antes e depois da intervenção de ações educativas da Rede de Zoologia Interativa (REDEZOO). Os objetivos foram investigar possíveis mudanças de perfil conceitual sobre animais peçonhentos, de 263 estudantes da 2ª série do ensino médio de uma escola pública da cidade de Salvador, Bahia. A maioria dos estudantes apresentou erros conceituais sobre esses animais peçonhentos, predominando o senso comum. As intervenções conduzidas ampliaram os conceitos dos estudantes sobre a biologia, prevenção e tratamento envolvendo animais peçonhentos. Consideramos que a noção de perfil conceitual ajuda a explicar que mesmo depois do ensino de noções científicas, as ideias prévias podem permanecer e conviver com as ideias científicas, cada uma sendo usada em contextos apropriados. No entanto, o perfil conceitual do indivíduo jamais será o mesmo de antes, pois, seu espectro de ideias se ampliou.

Palavras-chave: Mudança conceitual, Animais peçonhentos, Ensino de Zoologia.

This work is an action research with application of semi-structured questionnaires before and after the educational intervention Interactive Network of Zoology (REDEZOO). The objectives were to investigate possible changes in the conceptual profile about venomous animals, of 263 students of 2nd grade of secondary education at a public school in Salvador, Bahia. Most students had misconceptions about these venomous animals, prevailing common sense. Led interventions increased students' concepts about the biology, prevention and treatment involving venomous animals. We consider that the notion of conceptual profile helps to explain that even after the teaching of scientific concepts, the previous ideas can stay and live together with scientific ideas, each one being used in appropriate contexts. However, the conceptual profile of the individual will never be the same as before, therefore, its expanded spectrum of ideas.

Key words: Conceptual change, Venomous animals, Teaching Zoology.

O desafio de pôr o saber científico ao alcance de um público escolar, em escala sem precedentes, não pode ser enfrentado com as mesmas práticas docentes das décadas anteriores. A razão disso é que não só o contingente estudantil aumentou, mas também porque a socialização, as formas de expressão, as crenças, os valores, as expectativas e a contextualização sociofamiliar dos alunos são outros ⁽⁴⁾. Por isso, a importância dos espaços educacionais não formais e informais ampliou-se decorrente da necessidade de “alfabetizar” cientificamente os diversos extratos sociais ⁽¹¹⁾.

Os estudos das concepções dos alunos sobre temas científicos proliferaram a partir da década de oitenta, tornando-se muito numerosos. Em situações de ensino, as concepções dos alunos se mostraram mais resistentes do que se supunha e muitas das experiências que buscaram mudanças conceituais

não tiveram o êxito esperado ⁽¹⁰⁾. Essas dificuldades foram apresentadas por diversos pesquisadores que tentaram substituir as concepções alternativas - ideias dos estudantes, estáveis e resistentes à mudanças, por concepções científicas, já que perceberam que esta iniciativa tornou-se ainda mais complexa, pois, verificaram que, mesmo quando ocorria aprendizagem por parte do aluno, as concepções prévias continuavam sendo utilizadas em momentos específicos do cotidiano ⁽¹²⁾.

Apesar de propostas de diferentes estratégias para abandonar pré-concepções, Mortimer ^(12,13,14), sob a perspectiva do Perfil Conceitual, propõe um modelo no qual um conceito pode ter diferentes definições para um mesmo indivíduo, um ideal que se diferencia do Modelo de Posner et al. ⁽¹⁵⁾, de Mudança Conceitual, entre outros aspectos, por não demandar um rompimento dos alunos com suas concepções prévias. Essa noção foi inspirada pelo perfil epistemológico de Bachelard (1978), mas apresenta diferenças importantes em relação a este, conforme discutido por Mortimer ⁽¹⁴⁾. Entre essas diferenças, encontra-se a de que o perfil conceitual não se limita a aspectos epistemológicos, como na ideia original de Bachelard. Cada zona do perfil de um conceito pode ser tanto epistemológica quanto ontologicamente diferente de outras, já que essas duas características podem mudar à medida que nos movemos ao longo do perfil ⁽³⁾.

Recebido em 19/09/2012

Aceito em 15/10/2002

Endereço para correspondência: Rejane Maria Lira-da-Silva, Núcleo de Ofiologia e Animais Peçonhentos da Bahia, Instituto de Biologia, Universidade Federal da Bahia, Av. Barão de Geremoabo, s/n., Campus Universitário de Ondina, Salvador, Bahia, Brasil, 40170-210, Tel.: (71) 3283-6564, Fax.: (71) 3283-6511. E-mail: rejane@ufba.br

Gazeta Médica da Bahia

© 2012 Gazeta Médica da Bahia. Todos os direitos reservados.

Nesta perspectiva, o perfil conceitual se constitui em um instrumento para a compreensão das relações entre os novos significados que são gerados em sala de aula e aqueles que já existiam em função da vivência cotidiana dos alunos⁽¹⁾. Contudo, devido à inviabilidade de se trabalhar com a utilização de análises individuais no ensino-aprendizagem quando, na realidade, a escola possui salas de aula com muitos alunos em cada turma, na nossa pesquisa não houve a elaboração de perfis sob a ótica epistemológica e ontológica e, portanto, os dados incluíram noções cotidianas dos estudantes, e visaram à verificação da evolução do *status* científico após um conjunto de intervenções.

As intervenções foram elaboradas a partir de um conjunto de ações educativas da Rede de Zoologia Interativa (REDEZOO), Projeto que atua favorecendo a reflexão sobre mitos, conceitos espontâneos, senso comum e conhecimento científico sobre os animais peçonhentos, particularmente serpentes, aranhas e escorpiões, e para tanto são realizadas ações integradas não formais de ensino, pesquisa e extensão, com palestras e exposições com o objetivo de divulgar o conhecimento científico, sensibilizar a comunidade em geral para a importância do equilíbrio do planeta e o respeito a todas as formas de vida (www.redezoo.ufba.br).

Dados preliminares indicam, ainda, que acidentes com esses animais foram responsáveis por 309 mortes no Brasil neste ano (Brasil – Ministério da Saúde em 10/02/2010: dados não-publicados). Em 2010 a Organização Mundial da Saúde (OMS) indicou que os envenenamentos por animais peçonhentos constituem nova classe de doenças negligenciadas. A maioria dos óbitos é evitável, pois ocorre pela deficiência na distribuição do antiveneno específico, pelo retardo na sua administração ou pelo uso incorreto do produto. Os acidentes afetam quase exclusivamente pessoas pobres e desprovidas de poder político das áreas rurais de países tropicais com baixa renda per capita⁽¹⁸⁾. A falta de conhecimento e instrução da população agrava ainda mais este quadro. Além disso, os animais peçonhentos envolvem muito fascínio e medo o que contribui para a propagação de conceitos errôneos, além dos vinculados, principalmente, pela mídia, manuais de primeiros socorros e até livros didáticos^(8,16).

Diante deste cenário, os objetivos desta pesquisa foram: 1) Investigar os erros conceituais, acerca dos animais peçonhentos e 2) Inferir sobre as mudanças ocorridas entre o perfil inicial e o final e novas ancoragens no conhecimento sobre este tema, de estudantes do Ensino Médio do Colégio Estadual Odorico Tavares.

Material e Métodos

O Projeto Rede de Zoologia Interativa (REDEZOO)

A Rede de Zoologia Interativa (REDEZOO) é um programa de produção de conhecimento, divulgação e popularização da Zoologia, através de ações educativas por meio de exposições itinerantes, que incluem kits zoológicos (Zookits), terrários com animais vivos (Zoologia viva), jogos sobre zo-

ologia (Zooteca), palestras e teatro de fantoches, conduzido pelo Núcleo Regional de Ofiologia e Animais Peçonhentos da Universidade Federal da Bahia (NOAP/UFBA). Em 2008 foi reconhecido como Museu pelo Instituto de Patrimônio Artístico e Cultural (IPHAN – Ministério da Cultura).

Coleta e Análise dos Dados

Esta pesquisa-ação, de natureza quali-quantitativa, foi conduzida de Setembro a Novembro de 2010, em oito turmas do Ensino Médio do Colégio Estadual Odorico Tavares, Salvador – BA, no âmbito do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação a Docência – PIBID/CAPES da Universidade Federal da Bahia, que tem como objetivo integrar os alunos da Licenciatura em Biologia com as Escolas da rede pública. Participaram como sujeitos da pesquisa 263 estudantes, todos voluntários, da 2ª série do Ensino Médio do turno matutino. O grupo foi composto por 183 meninas e 80 meninos, com idade de 15 a 19 anos, moradores de diferentes bairros de Salvador-BA.

Para organização das atividades de ensino, foi importante conhecer as concepções dos alunos a respeito do tema científico a ser trabalho, e esta fase permitiu o levantamento de elementos para o trabalho em grupo^(5,10). Os dados foram coletados através de questionário semi-estruturado, aplicado por um dos autores (Santos, identificado como Mediadora, M), antes e depois da implantação de um conjunto de ações educativas da REDEZOO com os estudantes.

A pesquisa foi conduzida em quatro etapas, durante as aulas de Biologia de uma Professora da Escola e que supervisionou todo o trabalho. Na primeira etapa, foi aplicado um questionário com 20 questões, das quais 17 envolviam a biologia, morfologia e importância dos animais peçonhentos, bem como prevenção dos acidentes, e as demais se referiam à identificação do respondente. As intervenções sobre os aracnídeos (aranhas e escorpiões) e serpentes constituíram, respectivamente, a 2ª e 3ª etapas desta pesquisa, onde foram ministradas palestras e executadas aulas práticas sobre estes animais. Todos os assuntos trabalhados durante as intervenções foram avaliados pela professora, e os roteiros das aulas práticas foram utilizadas para obtenção de nota na 3ª Unidade. Para a última etapa, aplicou-se praticamente o mesmo questionário da primeira, já que houve a troca de apenas duas questões, pois, achamos relevantes para obtenção dos resultados deste estudo.

Os questionários foram confeccionados com base nos utilizados por Smania-Marques et al.⁽¹⁷⁾. A escolha deste método de pesquisa baseou-se na necessidade de um instrumento que permitisse a obtenção de dados precisos dos sujeitos e o reconhecimento das suas opiniões acerca do tema abordado e que oferecesse a possibilidade de inquirir um grande número de pessoas quase em simultâneo, economizando tempo (Chagas ATR em 20/06/2010: dados não-publicados). Além disso, é um método que permite integrar a pesquisa qualitativa e quantitativa⁽⁹⁾.

A investigação foi feita por meio de análises de respostas aos questionários, utilizando estatística simples (porcentagem) para inferir sobre as mudanças ocorridas entre o perfil inicial

e o final. As respostas dos estudantes para os questionários foram categorizadas em “Ignorado”, para aquelas que estavam “em branco” ou cuja oração não correspondia ao que foi perguntado; “Não sabe” quando os estudantes respondiam que não sabiam; e as demais categorias utilizadas foram elaboradas de acordo com os termos que se encontravam mais frequentes nas respostas.

Resultados

A intervenção realizada através da REDEZOO no Colégio Estadual Odorico Tavares ampliou a concepção de que os animais peçonhentos são importantes, de 64,7% (n=154) para 77,2% (n=163) dos estudantes que responderam os questionários pré e pós-intervenção, respectivamente. Foram altos os percentuais dos estudantes que disseram, no primeiro questionário, que os animais peçonhentos não têm importância (25,6%, n=61) e baixos entre os que apontaram a sua importância para o equilíbrio do ecossistema (4,2%, n=10); em relação ao segundo questionário, após as intervenções, estes percentuais caíram significativamente, entre os que disseram que animais peçonhentos não têm importância (6,6%, n=14) e aumentou entre os que falaram da sua importância para o equilíbrio do ecossistema (27%, n=57), perfil conceitual bem mais integrado com os conceitos de Ecologia do Ensino Médio. Houve também uma diminuição de percentual da visão antropocêntrica da importância destes animais, com a diminuição da visão de que estes animais servem para fabricar soro (1,3%, n=3) ou para o controle de pragas, noções de útil e nocivo, cadeia alimentar ou que são inofensivos (5,9%, n=14) no primeiro questionário, que caíram para zero no segundo questionário.

Quando perguntados em que local vivem as serpentes, a maioria dos estudantes no primeiro questionário, respondeu “nas matas” (52,9%, n=117), incluindo quase todas as combinações de respostas. Sabemos que estes animais podem ser encontrados nos mais diferentes *habitats*, inclusive em ambientes urbanos, indicados por apenas 2,3% dos estudantes (n=5). Com base nestes dados, durante as intervenções, trabalhamos discutindo os diversos *habitats* em que as serpentes podem viver, e isso se refletiu no 2º questionário, porque o número de estudantes que respondeu “em matas e florestas” diminuiu para 28,3% (n=56); “matas com rios” e “mares” aumentou para 36,9% (n=73), demonstrando que os estudantes compreenderam que as serpentes vivem tanto em ambientes terrestres como aquáticos. Além disso, nas categorias “terra, água, embaixo da terra, árvores” e “Regiões Temperadas e Tropicais”, não houve citação no 1º questionário, mas apareceu em 20,7% (n=41) e 5,0% (n=10) das respostas, respectivamente, do segundo questionário. Chamou a atenção que todos os estudantes souberam responder à pergunta do segundo questionário, contra 3,2% (n=7) e 1,4% (n=3) dos que não sabiam ou ignoravam a pergunta no primeiro questionário, respectivamente.

Com a mesma pergunta para aranhas e escorpiões, “as matas” também estiveram em primeiro lugar, 21,8% (n=59) no primeiro questionário, mas em um número menor que

para as serpentes, porque em segundo lugar ficou dentro de casa, 15,5% (n=42), talvez porque seja comum aranhas e escorpiões dentro de casas na Cidade do Salvador. No segundo questionário, “matas e florestas” também foi a resposta mais frequente (25,4%, n=77), mas outros locais foram mais citados pelos estudantes, como, “lugares sujos, com entulho e lixo” que passou de 6,9% (n=21) para 16,8% (n=51); “dentro de casa” passou de 15,5% (n=42) para 16,8% (n=51). Novamente, houve uma diminuição no percentual dos estudantes que não tinham uma opinião sobre a pergunta (“não sabiam” e “ignoravam”), cujo percentual caiu, respectivamente, de 13% (n=35) para zero e 3,7% (n=10) para 2,0% (n=6).

Quando perguntados do que as cobras se alimentam, no primeiro questionário, a maioria dos estudantes respondeu “ratos” (34,2%, n=90), mas ainda assim 12 estudantes referiram que o homem também é alimento das serpentes. No segundo questionário, apenas 1 estudante permaneceu com o conceito prévio de que cobras comem pessoas. O número de estudantes que responderam “não sabe” também caiu, de 13,3% (n=35) para zero.

A mesma pergunta do parágrafo anterior foi feita para aranhas e escorpiões e a maioria dos estudantes respondeu “insetos”. Para aranhas a intervenção aumentou o percentual desta categoria de 69,2% (n=182) no primeiro questionário, para 90,6% (n=164) no segundo questionário. O mesmo foi observado para os escorpiões, cuja resposta para esta categoria aumentou de 25% (n=66) para 60,5% (n=132). O percentual de estudantes sem opinião sobre a pergunta (“não sabe”) caiu de 57,8% (n=152) para 1,8% (n=4).

Quando perguntados no 1º questionário quais cobras eram perigosas (Tabela 01), 27,1% (n=102) responderam erroneamente “sucuri, anaconda e jibóia”, serpentes que nem apresentam peçonha, as cascáveis que são as serpentes que mais matam no Brasil, ficaram em 2º lugar, com 20,7% (n=78) das respostas. No segundo questionário, quando perguntados se todas as cobras são venenosas, a maioria disse que “não” (50,7%, n=167) e que a identificação correta deve ser pela dentição (27,65%, n=91).

Tabela 1: Respostas à pergunta “Para você quais cobras são perigosas para o Ser Humano?” dos entrevistados do 2º ano do Colégio Estadual Odorico Tavares, Salvador, BA.

Respostas	Nº.	%
Sucuri, jibóia, anaconda	102	27,1
Cascavel	78	20,7
Coral	47	12,5
Naja	26	6,9
Jararaca	6	1,6
Não sabe	36	9,6
Todas/ venenosas/peçonhentas	67	17,8
Surucucu	4	1,1
Outros (cobra de cores, de duas cabeças, de grande porte, que vivem no lago)	6	1,6
Ignorado/não obtido	4	1,1
Total	376	100,0

Quando perguntados quais aranhas eram perigosas (Tabela 2) a maioria respondeu erroneamente “caranguejeira” (39,1%, n=117), pois essas aranhas não são consideradas de importância médica; as viúvas-negras, que são as de fato de maior importância médica da Bahia, ficaram em segundo lugar (11,7%, n=35). Chamou a atenção o percentual de estudantes que sequer souberam responder a esta questão (16,4%, n=49). Para o segundo questionário esta pergunta foi substituída por “As caranguejeiras são perigosas? Por quê?” (Tabela 3) e mesmo após a intervenção, não houve mudança no perfil conceitual dos estudantes, cuja maioria respondeu que “sim” (43,5%, n=143). Apenas 1,8% (n=6) dos estudantes compreenderam que “seu veneno não mata o homem”.

Tabela 2: Respostas à pergunta “Para você quais aranhas são perigosas para o Ser Humano?” para o 1º questionário dos entrevistados, do ensino médio, do Colégio Estadual Odorico Tavares.

Respostas	Nº.	%
Caranguejeira	117	39,1
Não sabe	49	16,4
Viúva-negra	35	11,7
Aranha-marron	23	7,7
Armadeira	5	1,7
Todas	21	7,0
Venenosas/peçonhentas	15	5,0
Outros (grandes, pequenas, pretas)	22	7,4
Ignorado/não obtido	12	4,0
Total	299	100,0

Tabela 3: Respostas à pergunta “As aranhas caranguejeiras são perigosas? Por quê?” para o 2º questionário dos entrevistados do 2º ano Colégio Estadual Odorico Tavares, Salvador, BA.

Respostas	Nº.	%
SIM	143	43,5
Libera pelos, causa alergia	47	14,3
Possui veneno	71	21,6
Porque pode matar	2	0,6
Picada dolorida	6	1,8
Porque ataca quando ameaçada	6	1,8
NÃO	23	9,6
Seu veneno não mata o Homem	6	1,8
Não é de importância médica	2	0,6
Não tem veneno	8	2,4
Não sabe	3	0,9
Ignorado	12	3,6
Total	329	100,0

Sobre como evitar acidentes por serpentes (Tabela 4) a maioria dos estudantes respondeu corretamente (47,2%, n=124) no primeiro questionário, “Não se aproximar”. Chamou a atenção o percentual de estudantes que não souberam esta resposta (15,2%, n=42). A intervenção refletiu positivamente nas respostas do segundo questionário, uma vez que todos os estudantes responderam à pergunta e respostas

relativas ao uso de medidas preventivas como “usar botas” aumentou de 10,3% (n=27) para 15,6% (n=37); “manter o ambiente limpo ao redor de casa para evitar a presença, por exemplo, dos ratos”, aumentou de 1,9% (n=5) para 10,1% (n=24). “Não se aproximar” foi uma resposta ainda frequente com 37,5% (n=89).

Tabela 4: Respostas à pergunta “Como evitar acidente por cobras?” dos entrevistados, do Ensino Médio, do Colégio Estadual Odorico Tavares.

Respostas	I Questionário		II Questionário	
	Nº.	%	Nº.	%
Não se aproximar	124	47,2	89	37,5
Não andar na mata ou em locais em que elas vivem	53	20,2	54	22,8
Usar botas, calça comprida, ficar atento	27	10,3	37	15,6
Matando-a	2	0,8	0	0
Mantendo seus predadores naturais	0	0	6	2,5
Acabando com os ratos	0	0	3	1,3
Não sabe	40	15,2	0	0
Ignorado/Não Obtido	12	4,6	24	10,1
Total	263	100,0	237	100,0

A mesma pergunta para aranhas e escorpiões (Tabela 05) e a maioria (34,2%, n=90) também respondeu “não se aproximar”. Com as intervenções este número aumentou para 44,9% (n=94), pois, eles entenderam quais são as principais medidas de prevenção, como “olhar roupas e calçados”, que passou de zero para 12,4% (n=26) e o número de estudantes que responderam “não sabe” caiu de 28,5% (n=75) para zero.

Tabela 5: Respostas à pergunta “Como evitar acidente por aranhas e escorpiões?” dos entrevistados, do Ensino Médio, do Colégio Estadual Odorico Tavares, Salvador, BA.

Respostas	I Questionário		II Questionário	
	Nº.	%	Nº.	%
Não se aproximar	90	34,2	31	14,8
Não andar na mata ou em locais em que elas vivem	38	14,4	12	5,7
Mantendo o ambiente limpo e arejado	18	6,8	94	45
Usar botas, calça comprida, ficar atento	18	6,8	21	10,0
Olhar sapatos, roupas, lençóis	0	0	26	12,4
Mantendo seus predadores naturais	0	0	2	1,0
Tampar frestas e buracos nas paredes	0	0	9	4,3
Não sabe	75	28,5	0	0
Ignorado/Não Obtido	24	9,1	14	6,7
Total	263	100,0	209	100,0

Na questão sobre o que se deve fazer em caso de acidente ofídico, a maioria dos estudantes respondeu corretamente (69,2%, n=182) “procurar assistência médica e/ou lavar o local”; no entanto, chamou à atenção o percentual de 17,49% (n=46) de estudantes que responderam medidas contraindica-

das pelo Ministério da Saúde, tais como “sugar o veneno, fazer torniquete”. No segundo questionário, a maioria respondeu ir ao médico especializado (61,32%, n=130), embora um percentual menor (39,9%, n=74) dos estudantes respondeu ir para o Hospital Geral Roberto Santos; nas intervenções foi abordado que em Salvador esta unidade hospitalar é a única que possui o soro utilizado no tratamento dos envenenamentos. Respostas como “Fazer torniquete” e “sugar o veneno” caíram de 17,49% (n=46) para apenas 0,5 % (n=1) estudante.

Para aranhas e escorpiões não foi diferente, 69,2%(n=182) dos estudantes também responderam “ir ao médico” e tomar soro, apesar que também 4,2% (n=11) estudantes, uma quantidade menor que para serpentes, respondeu “fazer torniquete, usar pomada, álcool ou alho”. No segundo questionário, “ir para o médico” também ficou em primeiro lugar, com 67,5% (n=127) estudantes, mas o número também caiu porque 30,3% (n=57) responderam ir para o Hospital Geral Roberto Santos. O número de estudantes que responderam “não sabe” ou que foi ignorado caiu, respectivamente, de 18,3% (n=48) para 0,5% (n=1), e de 4,2% (n=11) para zero.

Discussão

Os conhecimentos de ciências biológicas estão em nosso cotidiano, presentes nos desenhos animados, nos filmes, nas novelas, termos, conceitos, ideias, representações ⁽¹¹⁾. Os animais peçonhentos povoam o imaginário popular, com ideias tais como: “Existe cobra de duas cabeças”, “O escorpião se suicida ao redor do fogo” e “A aranha viúva-negra come o macho depois da cópula”. Também podem causar temor, incluindo as dúvidas tal como: “As serpentes comem pessoas?”, por exemplo.

Essas concepções espontâneas, isto é, o conhecimento prévio que os alunos chegam à sala de aula, é muito resistente a mudanças e formam um emaranhado de possibilidades ⁽⁵⁾. Os resultados demonstraram que as explicações dadas pelos alunos para as perguntas continuam atreladas a uma rede de conhecimentos espontâneos, o qual é fortemente influenciado por valores, crenças, dados observados, fatores culturais, meio social em que estão imersos e grupo político a que pertencem ⁽¹⁰⁾. A possibilidade de estabelecer conexões entre o que os alunos observam, com os elementos do cotidiano ou aspectos já aprendidos em experiências anteriores, como na própria escola e os conhecimentos científicos, surge durante o planejamento das ações, mas deve ser enfaticamente estimulada durante as intervenções para aumentar o potencial do aprendizado ⁽¹¹⁾.

Por isso, em nossas intervenções houve uma farta utilização de modelos em resina, de crânios e de exemplares vivos e mortos, o que possibilitou a manipulação e permitiu que esses estudantes tivessem contato com os seus conceitos e ideias da ciência de forma muito particular. Os objetos autênticos ou réplicas podem fornecer informações preciosas sobre os conceitos e procedimentos científicos, aumentando as interações entre os alunos e o conhecimento exposto. Para Smania-Marques et al. ⁽¹⁷⁾, ao proporcionarmos aos visitan-

tes a oportunidade real de conhecer e se relacionar com os animais, cria-se a possibilidade de uma interação lúdica de forma mediada, entre o objeto e o público, permitindo que seja desmistificada a ideia destes animais como “vilões da natureza”, e assim de compreenderem, por exemplo, que as cobras não comem pessoas.

Os resultados demonstraram que houve uma relação direta entre o conjunto de atividades educativas da exposição da REDEZOO e o aproveitamento, pelo público escolar, dos conhecimentos científicos. Os dados obtidos nesta pesquisa reforçam a importância de promover ações integradas de ensino- pesquisa-extensão e de se discutir sobre as formas e as estratégias de intervenções científicas, principalmente na abordagem de um tema ainda fortemente distorcido pelos livros didáticos, mídia e familiares .

A proposta deste estudo, do desenvolvimento de uma “Pesquisa-Ação”, caracterizada por uma aplicação de um questionário (quantitativo e qualitativo), seguida das intervenções e por fim aplicação do mesmo questionário identificou os principais problemas, em relação ao processo de ensino aprendizagem sobre animais peçonhentos nos discentes, e obteve resultados similares ao estudo desenvolvido por Smania-Marques et al. ⁽¹⁷⁾ em pesquisa realizada também com o público escolar. O estudo inicial permitiu a elaboração de estratégias contextualizadas e voltadas para as carências e a realidade do estudante, o que se configurou numa intervenção eficaz e garantiu o alcance dos objetivos deste trabalho.

Ainda nos dias de hoje a quantidade de mitos e lendas sobre os animais peçonhentos é muito grande, e isso pode ser percebido pelos resultados, pois, em alguns questionamentos permaneceu o conhecimento científico e em outros o senso comum; como o único estudante que continuou afirmando que as cobras comem pessoas, ou que as caranguejeiras são perigosas, e o único que continuou afirmando que sugar o veneno e fazer torniquete, deve ser feito antes de ir para o médico. Mas, isso tudo foi explicado por Mortimer no modelo de perfil conceitual, onde ele diz que há pessoas que conseguem compreender as ideias científicas, mas que nunca desfazem de seus conhecimentos prévios ⁽¹²⁾. Mas, ele acrescenta que depois que passam por intervenções científicas sobre um dado assunto, seu perfil conceitual jamais será o mesmo de antes, pois, seu espectro de ideias se ampliou.

Assim, no modelo de mudança de perfis conceituais, a evolução conceitual não é entendida como uma substituição das concepções prévias do aprendiz por ideias científicas, mas como um enriquecimento do espectro de ideias de que ele dispõe para a compreensão de um dado assunto ⁽⁶⁾. E uma divulgação de ciência adequada é capaz de melhorar a cidadania, o indivíduo, ampliando sua visão do meio que vive, uma vez que promove a alfabetização científica ⁽⁹⁾.

Considerações Finais

A investigação da mudança do perfil conceitual na aprendizagem científica é uma das mais férteis linhas de pesquisa

da área ⁽²⁾. Neste estudo a noção de perfil conceitual nos forneceu elementos para entender a permanência das ideias prévias, mesmo em estudantes que passaram por um processo de ensino de noções científicas.

Para entender as ações educativas não escolares como possibilidade de ampliar tanto o acesso a educação à cultura científica quanto sua participação nela e afirmar a importância das articulações com os espaços formais (Escolas), torna-se fundamental a reflexão e o desenvolvimento de iniciativas educacionais que possam explorar esses outros espaços e tempos do ensino e da divulgação ⁽¹¹⁾.

Um dos méritos desta investigação é que seu desenvolvimento promoveu uma articulação de diferentes instituições sociais preocupadas com a educação: o museu, a universidade e a escola. Assim, demonstrou a importância do museu como espaço não formal de educação e promoveu nos estudantes mudanças de valores e atitudes, funcionou como apoio ao setor educativo, e atuou desenvolvendo, difundindo e popularizando a cultura científica junto à escola no Estado da Bahia.

Referências Bibliográficas

1. Amaral EMR, Mortimer EF. Uma metodologia para análise da dinâmica entre zonas de um perfil conceitual no discurso da sala de aula. In: Santos, FMT, Greca, IM (Orgs.). A pesquisa em ensino de ciências no Brasil e suas metodologias. Ijuí: Unijuí, p. 239-296, 2007.
2. Arruda SM, Villani A. Mudança Conceitual no Ensino de Ciências. Cad. Cat. Ens.Fis 11: 88-99, 1994.
3. Coutinho FA, Mortimer EF, El-Hani CN. Construção de um Perfil para o Conceito Biológico de Vida. Investigações em Ensino de Ciências 12: 115-137, 2007.
4. Delizoicov D, Angotti JA, Pernambuco MM. Ensino de Ciências: Fundamentos e método. São Paulo: Cortez, 364p, 2011.
5. Dirceu S, Neto VF, Carvalho AMP. Ensino da distinção entre calor e temperatura: uma visão construtivista. In: Nardi R (org.) Questões atuais no ensino de ciências. São Paulo: Escrituras Editora, p. 61-75, 1998.
6. El-Hani CN, Bizzo NMV. Formas de construtivismo: mudança conceitual e construtivismo contextual. Ensaio Pesquisa em Educação em Ciências 4: 1-25, 2002. Disponível em < <http://www.portal.fae.ufmg.br/seer/index.php/ensaio/article/viewFile/47/365>> Acesso em 10, fevereiro de 2010.
7. Flick U. Introdução à pesquisa qualitativa. 3 edição. Porto Alegre: Arttemp, 398p, 2009.
8. Guimarães LAF. Acidentes por animais peçonhentos: Identificação dos erros conceituais nos livros didáticos dos ensinos fundamental e médio [Dissertação de Doutorado]. Brasília: Instituto de Ciências Biológicas da UnB. 2010.
9. Jucá RN, Smania-Marques R, Lira-da-Silva JR, Lira-da-Silva RM. A concepção de ciência de estudantes de um projeto de educação científica do ensino não-formal. In: LIRA-DA-SILVA, R.M. (Org.). Laboratório do mundo: o jovem e a ciência. Salvador: EDUFBA, p. 34-45, 2007.
10. Júnior JT. Um obstáculo à aprendizagem de conceitos em biologia: geração espontânea X biogênese. In: Nardi R (org.) Questões atuais no ensino de ciências. São Paulo: Escrituras Editora, p. 77-84, 2002.
11. Marandino M, Selles SE, Ferreira MS. Ensino de Biologia: histórias e práticas em diferentes espaços educativos. 1ª edição. São Paulo: Cortez, 215p., 2009.
12. Mortimer EF. Conceptual Change or Conceptual Profile Change?. Science and Education 4: 267-285, 1995.
13. Mortimer EF. Construtivismo, Mudança Conceitual e Ensino de Ciências: Para Onde Vamos?. Investigações em Ensino de Ciências 1: 20-39, 1996.
14. Mortimer EF. Linguagem e formação de conceitos no ensino de ciências. Belo Horizonte: UFMG, 383p., 2000.
15. Posner GJ, Strike KA, Hewson PW, Gerzog WA. Accommodation of ascientific conception: toward a theory of conceptual change. Science Education 66: 211-227, 1982.
16. Sandrin MF, Puerto G, Nardi R. Serpentes e acidentes ofídicos: um estudo sobre erros conceituais em livros didáticos. Investigações em Ensino de Ciências 10: 281-298, 2005.
17. Smania-Marques R, Souza J, Lira-da-Silva RM. Rede de zoologia interativa – Popularizando e desmistificando os animais peçonhentos. In: Lira-da-Silva RM. A ciência, a arte & a magia da educação científica. Salvador: Editora da Universidade Federal da Bahia, p. 121-131, 2006.
18. Souza W (Org.). Doenças negligenciadas. Academia Brasileira de Ciências. Rio de Janeiro: 2010.

TOXINAS DE ARTRÓPODES COM POTENCIAL APLICAÇÃO EM SAÚDE

ARTHROPOD TOXINS WITH POTENTIAL APPLICATION IN HEALTH

Maria Elena De Lima¹, Rosângela S. Lomeo², Ana Paula F. Gonçalves¹, Carolina N. Silva¹, Pablo V. M. Reis¹,
Micheline Donato², Daniel M. Santos¹, Adriano M.C. Pimenta¹.

¹Departamento de Bioquímica e Imunologia, Universidade Federal de Minas Gerais; ²Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.

O estudo de venenos e toxinas de origem animal tem alimentado os laboratórios de fisiologia e farmacologia com uma plethora de moléculas que constituem ferramentas de grande valia para uma melhor compreensão de diversos processos envolvidos na regulação da homeostase. Essas moléculas também têm sido consideradas bons instrumentos para prospecção, ou como modelos para o desenho, de novas drogas terapêuticas. Nesta revisão, discutimos algumas possibilidades do uso de diferentes venenos e toxinas de artrópodes que atuam como moduladores da epilepsia, da função erétil e como antihipertensivos e antimicrobianos.

Palavras Chaves: Artrópodes, Toxinas antiepilépticas, Toxinas antimicrobianas, Priapismo, Disfunção erétil, Peptídeos anti-hipertensivos.

The study of animal venoms and toxins has been feeding laboratories in physiology and pharmacology fields with a plethora of molecules that constitute valuable tools for better understanding of several processes involved in the regulation of homeostasis. These molecules have also been considered as good instruments for prospecting of active drugs or being models for the design of new therapeutic drugs. In this review, we discuss some possibilities of using different venoms and toxins from arthropods that act as modulators of epilepsy, erectile function, antihypertensive and antimicrobial agents.

Key words: Arthropodes, Toxins, Priapism, Peptides.

Introdução

Ao longo da história das civilizações, animais venenosos têm causado admiração e medo permeando histórias e lendas desde tempos remotos, em função principalmente de seu poder letal. Estes animais apresentam em seus venenos moléculas ativas, selecionadas ao longo das eras, que agem em suas presas bem como em seus predadores possibilitando a captura e/ou imobilização e defesa, respectivamente⁽⁵⁶⁾. Com o avanço de novas metodologias tem sido possível estudar tanto a composição dos venenos produzidos por estes animais, como seus mecanismos de ação. Os estudos iniciais limitavam-se ao o objetivo terapêutico, ou seja, o tratamento de pessoas acidentadas^(56,17). Somente a partir da metade do século XIX moléculas selecionadas ganharam interesse dos cientistas para a criação de ferramentas farmacológicas^(56,27). No Brasil, podemos citar o uso do Curare por nativos como bom exemplo do prelúdio da biotecnologia usando venenos, ou seja, de certa forma podemos considerar os índios brasileiros como os primeiros “toxinólogos” do país⁽¹⁸⁾. Já no século 20, citando somente alguns exemplos em nosso país, destacam-se Vital Brasil, pioneiro na elaboração de soros antiofídicos e antiaracnídicos e fundador do

Instituto Butantan; Carlos Ribeiro Diniz que desenvolveu estudos com peçonhas de diferentes animais peçonhentos incluindo aquelas do escorpião amarelo *Tityus serrulatus* e da aranha armadeira *Phoneutria nigriventer*; dentre outros; Sergio Henrique Ferreira que, juntamente com seus colaboradores, isolou, na década de 1960, do veneno da *Bothrops jararaca*, um princípio ativo capaz de intensificar a resposta à bradicinina e que foi denominado FPB (fator potenciador da bradicinina)⁽²²⁾. A partir do veneno da jararaca, Sérgio Ferreira chegou a uma substância capaz de inibir os agentes naturais do organismo que elevam a pressão arterial, que posteriormente serviu de modelo para a criação de um fármaco no tratamento da hipertensão arterial, o Captopryl[®]⁽¹⁵⁾. Nos parágrafos seguintes, propõe-se, não uma revisão exaustiva dos temas, mas, ilustrar-se algumas atividades de toxinas de artrópodes potencialmente interessantes como possíveis agentes ou modelos terapêuticos.

Peptídeos com atividade anticonvulsivante e anti-epiléptica

A epilepsia é uma desordem neurológica crônica caracterizada pela ocorrência espontânea e recorrente de convulsões. Tem origem a partir de descargas neuronais desordenadas, excessivas e prolongadas ocorrendo uma predominância da neurotransmissão excitatória em desequilíbrio com a neurotransmissão inibitória⁽⁷²⁾. Os medicamentos antiepilépticos apresentam como principais mecanismos de ação a redução dos disparos neuronais repetitivos, através do bloqueio de canais iônicos dependentes de voltagem (principalmente os canais para Na⁺ e Ca²⁺), a potencialização da neurotrans-

Recebido em 27/04/2012

Aceito em 30/05/2012

Endereço para correspondência: Maria Elena De Lima, Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas, Depto. Bioquímica e Imunologia, Av. Antônio Carlos, 6627. 31.270-901 – Belo Horizonte, MG, Brasil. E-mail: melenalima@icb.ufmg.br, lima.mariaelena@gmail.com

Fontes de Financiamento: CNPq, CAPES, FAPEMIG, INCTTOX, MCT-FINEP

Gazeta Médica da Bahia

© 2012 Gazeta Médica da Bahia. Todos os direitos reservados.

missão inibitória gabaérgica através do receptor ionotrópico de GABA_A e a diminuição da neurotransmissão excitatória glutamatérgica⁽⁶²⁾. Dos fármacos antiepiléticos existentes, o fenobarbital é um dos medicamentos mais prescritos no controle das convulsões. A terapêutica é eficaz quando o distúrbio é diagnosticado previamente. Contudo, cerca de 30% dos pacientes não conseguem controlar as crises apesar de fazerem uso de fármacos antiepiléticos^(34 62). Adicionalmente, esses fármacos podem ocasionar um grande número de efeitos colaterais, tais como toxicidade crônica, dificuldade no aprendizado, sedação e teratogênese^(57 78). Por isso esta área tem grande interesse pela busca de novos fármacos. Uma das possibilidades pode estar nos produtos naturais, essencialmente em algumas toxinas de artrópodes.

Nos últimos anos um número significativo de toxinas purificadas das peçonhas de artrópodes tem sido descrito como fonte promissora para o tratamento de neuropatologias devido a ampla gama de substâncias neuroativas presentes nessas peçonhas^(4 78). (Quadro 1) Essas neurotoxinas apresentam como alvos farmacológicos canais iônicos ou receptores presentes no sistema nervoso de mamíferos e muitas delas atuam com alta especificidade.

Os venenos de aranhas e vespas apresentam toxinas denominadas acilpoliaminas ou toxinas poliaminas, que compreendem uma nova classe de compostos capazes de bloquear as sinapses glutamatérgicas de insetos^(45 27). Estas toxinas bloqueiam de forma não-competitiva os canais para cátions, principalmente aqueles associados a receptores ionotrópicos glutamatérgicos do tipo *N*-metil-D-aspartato (NMDA), mas também os receptores AMPA e kainato, sendo suas ações em maior parte, dependentes de voltagem. Esses receptores ionotrópicos são dependentes de ligantes seletivos, como o glutamato, que se ligam em um sítio específico do canal promovendo a abertura do poro e posterior passagem de íons positivos⁽⁴⁷⁾.

Assim, as toxinas de aranhas constituem o grupo com maior potencial na busca por novos fármacos anticonvulsivantes e antiepiléticos. Algumas espécies, como a *Parawixia bistriata* (aranha social), *Nephila clavata* (aranha Joro), *Scaptocosa raptoria* e *Phoneutra nigriventer* (aranha armadeira) apresentam muitos peptídeos com atividade no SNC (Quadro 1).

As peçonhas dos escorpiões compreendem uma mistura complexa de neurotoxinas polipeptídicas, que atuam de forma sinérgica em vários alvos farmacológicos, principalmente em canais iônicos⁽⁴⁵⁾. As neurotoxinas que apresentam seletividade aos canais para sódio dependentes de voltagem (Na_v), classificadas como α e β -neurotoxinas, ligam-se respectivamente aos sítios 3 e 4 do canal⁽¹²⁾, sendo possivelmente moléculas-chaves para o tratamento e a elucidação dos mecanismos anticonvulsivantes. Como exemplo, podem ser citadas as toxinas isoladas do escorpião asiático *Buthus martensi* que é utilizado na medicina tradicional chinesa para o tratamento de neuropatologias tais como paralisia muscular facial, apoplexia

e epilepsia. Estudos com toxinas isoladas dessa peçonha vêm comprovando a eficácia das mesmas como agentes anticonvulsivantes, antiepiléticos e antinociceptivos^(78 79 45).

Ainda nesta década, talvez seja possível que novas moléculas isoladas, sintetizadas e recombinantes das peçonhas de artrópodes venham a se tornar medicamentos eficazes na melhora e na cura de neuropatologias importantes na clínica médica.

Peptídeos com atividade sobre o sistema cardiovascular

Apesar da existência de diferentes classes de medicamentos com atividade anti-hipertensiva, os efeitos colaterais associados aos mesmos e a existência de uma população de pacientes hipertensos que não respondem adequadamente ao tratamento⁽⁵⁾, fomentam a pesquisa por agentes hipotensores com diferentes mecanismos de ação.

Alterações cardiovasculares participam da sintomatologia descrita para acidentes envolvendo animais peçonhentos^(1 48). A observação desses efeitos despertou o interesse nos estudos sobre mecanismos fisiológicos e moleculares relacionados aos eventos e sinalizou para novas fontes de fármacos em potencial^(14 97).

Sérgio Ferreira em 1965⁽²²⁾ deu início ao estudo do grupo de toxinas com ações cardiovasculares mais bem elucidado até o presente; os peptídeos potencializadores de bradicinina (BPP's- Bradykinin-Potentiating Peptides). BPPs são peptídeos de baixo peso molecular, sem pontes dissulfeto e que potencializam as atividades de Bradicinina (BK). Foram isolados primeiramente do veneno de *Bothrops jararaca* e em geral, inibem a Enzima Conversora de Angiotensina (ECA). A caracterização da estrutura, bem como a determinação do mecanismo ação dos BPPs, possibilitou que estes peptídeos servissem de modelos para o desenho do Captopril®, medicamento comumente usado no tratamento da hipertensão⁽¹⁵⁾.

O uso de um BPP para desenvolvimento de uma nova droga anti-hipertensiva impulsionou a busca por outros peptídeos de estrutura/função semelhante em outros filos^(44 8 30). Nessa revisão focaremos naqueles extraídos de peçonhas de artrópodes (Quadro 2).

Recentemente nosso grupo identificou e caracterizou uma nova família de peptídeos da peçonha de *Tityus serrulatus* chamados de *Tityus serrulatus* Hipotensinas (TsHpT). Tais peptídeos, além de potencializarem os efeitos de BK são capazes de causarem uma hipotensão transiente em experimentos *in vivo*, mostrada posteriormente ser devida à ligação direta dos peptídeos aos receptores de BK, fato até então não descrito para nenhum outro BPP^(70 71). Em conformidade com os potencializadores de bradicinina de serpentes, a família TsHpT possui dois resíduos de prolina (Pro) na porção C-terminal, e diferentemente de outros peptídeos descritos, possui um resíduo positivo de lisina (Lys) que antecede as duas prolinas. A presença do resíduo de lisina mostrou-se fundamental para a ligação dos peptídeos no receptor de BK, enquanto que a presença dos dois resíduos de prolina foi fundamental para sua atividade de potencialização de BK⁽⁷⁰⁾.

A partir da vasta literatura existente e dos resultados aqui relatados, fica claro que outros estudos serão necessários para a maior compreensão dos mecanismos envolvidos nas alterações cardiovasculares provocadas pelas peçonhas de artrópodes e para possíveis utilizações de alguma destas moléculas como modelos de fármacos anti-hipertensivos.

Peptídeos que atuam na função erétil

Acidentes ocasionados por picadas de aranhas e escorpiões podem provocar dentre outros sintomas, o priapismo, que é uma condição patológica de ereção persistente não relacionada com estímulo sexual⁽⁴³⁾. As peçonhas destes artrópodes, assim como, alguns peptídeos purificados a partir delas, têm mostrado eficiência na promoção da ereção peniana e restabelecimento da função erétil de ratos com disfunção severa. Em geral, estes venenos e toxinas que influenciam na função erétil promovem aumento da liberação do gás óxido nítrico (NO) que atua no relaxamento do corpo cavernoso⁽⁵⁰⁾. Este fato torna esses venenos uma potencial fonte de modelos de drogas para o tratamento da disfunção erétil.

A disfunção sexual é um problema clínico de grande relevância que compromete a qualidade de vida dos indivíduos afetados. No âmbito mundial, aproximadamente 45% dos homens adultos apresentam disfunção erétil (DE)^(50,2). Diversos fatores podem contribuir para o desenvolvimento da DE e essa condição tem sido alvo de várias opções de tratamento, incluindo medicamentos orais, agentes intracavernosais, intrauretrais e procedimentos cirúrgicos⁽³⁶⁾. Estudos com toxinas animais têm revelado várias substâncias ativas na função erétil e muitas delas com grande perspectiva de aplicação terapêutica.

Abordagens experimentais utilizando bioensaios demonstraram que a peçonha bruta do escorpião *Tityus serrulatus* (TSV) provoca o relaxamento *in vitro* do corpo cavernoso de coelhos e humanos; a toxina TS3 presente neste veneno, também induz relaxamento do corpo cavernoso de coelhos, ambos atuam através da liberação do óxido nítrico^(66,67,68). A peçonha dos escorpiões *Androctonus australis* e *Buthus judaicus* relaxam o tecido cavernoso por ativar as fibras nervosas não-adrenérgicas-não-colinérgicas⁽⁶⁷⁾.

Peçonhas de aranhas também exercem ação na função erétil, como é o caso da peçonha da aranha viúva negra, *Latrodectus mactans*, um sintoma raro da picada por essa aranha é o priapismo, supõem-se que a toxina responsável por esse sintoma seja a α -LTx⁽⁵⁵⁾. A peçonha da aranha armadeira, *Phoneutria nigriventer*, foi capaz de induzir relaxamento do corpo cavernoso, esse efeito foi abolido na presença de L-NAME, um inibidor de óxido nítrico sintase⁽⁷⁶⁾. Duas toxinas purificadas da peçonha da aranha *P. nigriventer*, PnTx2-5 e PnTx2-6, apresentam grande homologia de sequência em suas cadeias de aminoácidos e têm sido alvo de vários estudos envolvendo a função erétil. Ambas causam atraso na inativação rápida dos canais para sódio dependentes de voltagem⁽³⁹⁾. Esse efeito pode levar à ativação de isoformas da enzima óxido nítrico sintase (NOS) e ao aumento na expressão gênica

e liberação de NO⁽⁷³⁾. Propõe-se que o NO liberado agiria nos músculos lisos do corpo cavernoso causando relaxamento e ereção peniana. Nosso grupo vem estudando há algum tempo a toxina PnTx2-6^(49,50,51,52,56). Mostramos que esta toxina além de potencializar a função erétil em ratos normotensos, foi capaz de restabelecer a função erétil de ratos hipertensos, onde esta ação encontra-se comprometida⁽⁴⁹⁾. Recentemente PnTx2-6 foi expressa em *E. coli* (rPnTx2-6) e a mesma foi capaz de induzir ereção peniana em ratos normotensos⁽⁶⁹⁾ com atividade comparável à da toxina nativa. Em estudos mais recentes mostramos que PnTx2-6 pode reverter, pelo menos parcialmente, a disfunção erétil em camundongos diabéticos⁽⁵²⁾ e também em ratos idosos, sendo que neste último caso, o resultado obtido com a toxina, equipara-se ao de ratos jovens [De Lima (UFMG), comunicação pessoal em 20.12.2011].

Esses trabalhos evidenciam o potencial terapêutico destas toxinas de artrópodes, com elevada chance de aplicação médica. No entanto, a continuação destes estudos é fundamental para elucidar com precisão a ação de tais venenos/toxinas no mecanismo da ereção, bem como no organismo em geral, avaliando-se a possibilidade de seus usos como possíveis modelos de drogas, e buscando-se minimizar suas toxicidades. Muitas dessas moléculas são altamente tóxicas para os mamíferos e suas utilizações como fármacos ainda não é viável. Apesar disso, esses compostos podem fornecer modelos para o desenvolvimento de drogas terapêuticas que contemplem alvos moleculares ainda não explorados para tratamento da disfunção erétil.

Peptídeos com atividade antimicrobiana

As doenças infecciosas estão entre as principais causas de morte da população humana. Esse fato é causado, em grande parte, pelo surgimento de microrganismos resistentes à maioria dos antibióticos. Portanto, apesar da disponibilidade de um grande número de antibióticos de última geração, torna-se fundamental uma busca contínua por compostos que possam atuar como novas drogas a serem utilizadas no combate às doenças infecciosas^(29,36,61).

Uma classe promissora de antibióticos são os peptídeos antimicrobianos. Peptídeos antimicrobianos são antigas ferramentas evolutivas de defesa contra patógenos, amplamente encontrados na natureza em bactérias, fungos, protozoários, plantas e animais^(77,63). Desde o descobrimento desses peptídeos em invertebrados no começo da década de 80, mais de 1.000 moléculas com estas propriedades foram isoladas de diversos organismos (<http://aps.unmc.edu/AP/main.php>). Tais moléculas compartilham características em comum, como baixa massa molecular (~ 5 kDa); em geral, são carregados positivamente em pH fisiológico^(64,6); são, na grande maioria, moléculas anfipáticas, que podem apresentar fitas beta, folhas alfa e pontes dissulfeto^(6,16).

O modo de ação de peptídeos antimicrobianos tem sido intensamente estudado nos últimos anos, principalmente da magainina, das cecropinas, melitinas e defensinas. Através

destes estudos, acredita-se que a atividade antimicrobiana e a seletividade dos peptídeos sejam determinadas pelo modo de interação destes com as membranas celulares dos microrganismos, que causaria a lise celular por formação de poros ou pela destruição completa da membrana.

Tem sido reportado que alguns peptídeos apresentam atividade antibacteriana independente de causar a lise da célula. Foram descritos prováveis alvos para estes peptídeos⁽²⁶⁾, por exemplo, agindo diretamente na transcrição ou replicação do DNA do microrganismo, ativando ou inibindo enzimas, dentre outros⁽⁶⁾.

Em 1989 relatou-se pela primeira vez atividade antimicrobiana na peçonha de uma aranha, quando que Xu et al⁽⁷⁵⁾ descreveram a purificação de um peptídeo ativo em *E. coli* a partir da peçonha da aranha *Lycosa singoriensis*.

Após esta descoberta, várias outras moléculas têm sido sequenciadas e caracterizadas, principalmente na subordem Araneomorphae, especialmente na família Lycosidae^(33 32 60). Os peptídeos antimicrobianos encontrados nesta subordem são, em geral, de cadeias curtas, catiônicos e formam uma α -hélice anfipática quando em contato com a membrana^(33 60) e apresentam amplo espectro de atividade contra bactérias gram-positivas, gram-negativas e fungos.

Os peptídeos antimicrobianos estão constitutivamente presentes na glândula de veneno e são liberados conjuntamente com os demais componentes, por ocasião da captura da presa ou defesa⁽³²⁾. A função destes peptídeos na peçonha ainda não é totalmente compreendida, mas acredita-se que eles podem proteger permanentemente as queliceras das aranhas contra infecções por fungos e bactérias⁽³³⁾. Alguns peptídeos podem potencializar a ação de toxinas, como no caso das oxyopininas e da Cupiennina 1⁽⁷⁴⁾. Observou-se que após a injeção conjunta do peptídeo antimicrobiano com a neurotoxina houve um aumento de 65% da atividade tóxica.

Nas peçonhas de escorpiões são encontrados peptídeos em forma de α -hélice anfipática⁽⁴²⁾ e peptídeos cíclicos, semelhantes às defensinas^(10 19). As escorpinas foram isoladas primeiramente a partir da peçonha de *Pandinus imperator*, possuem mais de 8 kDa e três pontes dissulfeto. Além da atividade antibacteriana, também bloqueiam canais para potássio⁽¹⁰⁾.

O uso terapêutico dos peptídeos isolados de artrópodes como agentes antimicrobianos, é uma alternativa ao uso de agentes de natureza orgânica não peptídica, tendo em vista que exibem um amplo espectro de ação, apresentam uma menor capacidade de induzir resistência e causam a morte rápida dos microrganismos patógenos^(3 41). Esses peptídeos poderiam ser utilizados isoladamente (monoterapia), ou em combinação com outros antibióticos. Neste último caso, busca-se o efeito sinérgico entre eles⁽²⁵⁾.

Considerações finais

Os venenos animais, vistos como ameaças à saúde e à vida, contêm algumas das mais promissoras moléculas capazes de gerar novos medicamentos para o tratamento

de diferentes males que afligem a humanidade, tais como a dor, o câncer, neuropatologias, distúrbios cardiovasculares, dentre outros.

As toxinas de origem biológica têm fascinado o homem há muito tempo, devido aos seus vários efeitos farmacológicos sistêmicos e neuroquímicos. As toxinas têm sido utilizadas como ferramentas para elucidar mecanismos fisiológicos, desde os clássicos experimentos de Claude Bernard em 1850, com o veneno utilizado nas pontas das flechas por índios sul-americanos, como o curare⁽⁵⁴⁾. As tubocurarinas, toxinas alcalóides presentes no curare, foram utilizadas pela indústria farmacêutica Wellcome, como ponto de partida para o desenvolvimento de um relaxante muscular denominado Atracurium®, empregado para acompanhar a anestesia geral durante cirurgias, e que apresenta poucos efeitos colaterais em humanos. Mais tarde, surgiu o Vecuronium® desenvolvido pela indústria farmacêutica Organon. Desde então, vários outros laboratórios farmacêuticos têm se utilizado de toxinas naturais como protótipos de drogas para o desenvolvimento de seus produtos⁽⁵⁴⁾.

Entretanto, não somente toxinas de plantas, mas também as de animais vêm sendo amplamente estudadas. Destacam-se as toxinas extraídas das peçonhas de artrópodes como aranhas, escorpiões, lacraias, abelhas e vespas⁽¹⁸⁾.

Uma forma de proteger as descobertas de moléculas com potenciais para se tornarem novos fármacos é através de documentos de patente. Uma busca realizada através dos bancos de patentes gratuitos, Espacenet (<http://gb.espacenet.com/>) e INPI (<http://www.inpi.gov.br/>), utilizando-se palavras-chaves como toxinas de escorpiões e aranhas frente às atividades antimicrobiana, anti-epiléptica, antitumoral, sobre o sistema cardiovascular, na função erétil, analgésica e inseticida, demonstra o crescimento do número de depósitos ao longo dos anos, principalmente entre os anos de 2001 a 2010. O maior número de patentes depositado refere-se às toxinas com atividade inseticida seguida das toxinas com atividade antitumoral (Figura 1).

Nesse contexto, as pesquisas aplicadas à farmacologia e a clínica estão sendo cada vez mais ampliadas. Esse aproveitamento racional da biodiversidade visando-se a produção de medicamentos transforma o patrimônio genético natural em benefícios econômicos e de sustentabilidade⁽⁷⁾.

Referências Bibliográficas

1. Abroug F, Boujdaria R, Belghith M, Noura S, Bouchoucha S. Cardiac dysfunction and pulmonary edema following scorpion envenomation. *Chest* 100.4: 1057-59, 1991.
2. Andrade E, Villanova F, Borra P, Leite K, Troncone L, Cortez I, Messina L, Paranhos M, Claro J, Srougi M. Penile erection induced in vivo by a purified toxin from the Brazilian spider *Phoneutria nigriventer*. *BJU Int.* 102: 835-837, 2008.
3. Andr s E. Cationic antimicrobial peptides in clinical development, with special focus on thanatin and heliomicin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2011.
4. Belebony RO, Carolino ROG, Pizzo AB, Castellan-Baldan L, Coutinho-Netto J, Santos WF, Coimbra NC. Pharmacological and

- Biochemical Aspects of GABAergic Neurotransmission: Pathological and Neuropsychobiological Relationships. *Cell Mol Neuro*. 24:707-727, 2004.
5. Bielecka-Dabrowa A, Aronow WS, Rysz J, Banach M. The Rise and Fall of Hypertension: Lessons Learned from Eastern Europe. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 5.2: 174-79, 2011.
 6. Brogden KA. Antimicrobial peptides: pore formers or metabolic inhibitors in bacteria?. *Nat Rev Microbiol* 3: 238-250, 2005.
 7. Calixto JB. Biodiversidade como fonte de medicamentos. *Cienc. Cult.* 55: 37-39, 2003.
 8. Camargo AC, Ianzer D, Guerreiro JR, Serrano SM. Bradykinin-potentiating peptides: Beyond captopril. *Toxicon*, 1-8, 2011.
 9. Chun-Li L, Bao-Feng Y, Jing-Hai Z, Jun-Dong J, Bao-Xin L, Chun-Fu W. Effect of ANEPHII, a novel recombinant neurotoxic polypeptide, on sodium channels in primary cultured rat hippocampal and cortical neurons. *Regulatory Peptides* 164: 105-112, 2010.
 10. Conde R., Zamudio F.Z., Rodriguez, MH, Possani LD. Scorpine, an anti-malaria and anti-bacterial agent purified from scorpion venom. *FEBS Lett.* 471: 165-168, 2000.
 11. Corona M, Coronas FV, Merino E, Becerril B, Gutiérrez R, Rebollo-Antunez S, Garcia DE, Possani LD. A novel class of peptide found in scorpion venom with neurodepressant effects in peripheral and central nervous system of the rat. *Biochim Biophys Act.* 1649: 58-67, 2003.
 12. Couraud F, Jover E, Dubois JM, Rochat H. Two types of scorpion receptor sites, one related to the activation, the other to the inactivation of the action potential sodium channel. *Toxicon*, 20: 9-16, 1982.
 13. Cunha AOS, Mortari MR, Oliveira L, Carolino ROG, Coutinho-Netto J, dos Santos WF. Anticonvulsant effects of the wasp *Polybia ignobilis* venom on chemically induced seizures and action on GABA and glutamate receptors. *Comp Biochem Physiol, Part C* 141: 50-57, 2005.
 14. Cushman DW, Pluscec J, Williams NJ, Weaver ER, Sabo EF, Kocy O, Cheung HS, Ondetti MA. Inhibition of angiotensin-converting enzyme by analogs of peptides from *Bothrops jararaca* venom. *Experientia* 29.8: 1032-35, 1973.
 15. Cushman DW, Cheung HS, Sabo EF, Ondetti MA. Design of potent competitive inhibitors of angiotensin-converting enzyme. Carboxyalkanoyl and mercaptoalkanoyl amino acids. *Biochemistry* 25: 5484-5491, 1977.
 16. Dawson RM & Liu CQ. Properties and applications of antimicrobial peptides in biodefense against biological warfare threat agents. *Crit Rev Microbiol.* 34: 89-107, 2008.
 17. De Lima ME, Borges MH, Braga TV, Torres FS, Montandon GG, Cardoso FL, Peixoto DBAK, Cardoso Jr. HC, Benelli MT. Some arachnid peptides with potential medical application. *J Venom Anim Toxins incl Trop Dis.* 16: 8-33, 2010.
 18. De Lima ME, Fortes-Dias CL, Carlini CR, Guimarães JA. Toxinology in Brazil: A big challenge for a rich biodiversity. *Toxicon.* 56: 1084-1091, 2010.
 19. Diego-Garcia E, Abdel-Mottaleb Y, Schwartz EF, De la Vega RC, Tytgat J, Possani LD. Cytolytic and K(+) channel blocking activities of beta-KTx and scorpine-like peptides purified from scorpion venoms. *Cell Mol Life Sci.*, 65, 187-200, 2008.
 20. Ferreira LA, Alves EW, Henriques OB. Peptide T, a novel bradykinin Potentiator isolated from *Tityus serrulatus* scorpion venom. *Toxicon* 31.8: 941-47, 1993.
 21. Ferreira LA, Alves WE, Lucas MS, Habermehl GG. Isolation and characterization of a bradykinin potentiating peptide (BPP-S) isolated from *Scaptocosa raptoria* venom. *Toxicon* 34.5: 599-603, 1996.
 22. Ferreira SH, Bartelt DC, Greene LJ. Isolation of bradykinin-potentiating peptides from *Bothrops jararaca* venom. *Biochemistry* 9.13: 2583-93, 1970.
 23. Fontana AC. Purification of a neuroprotective component of *Parawixia bistriata* spider venom that enhances glutamate uptake. *Brit J Pharm.* 139:1297-309, 2003.
 24. Gelfuso EA, Cunha AO, Mortari MR, Liberato JL, Paraventi KH, Belebony RO, Coutinho-Netto J, Lopes NP, dos Santos WF. Neuropharmacological profile of FrPbAII, purified from the venom of the social spider *Parawixia bistriata* (Araneae, Araneidae). *Life Sci* 80: 566-72, 2007.
 25. Gordon YJ, Romanowski EG and McDermott AM. A review of antimicrobial peptides and their therapeutic potential against infective drugs. *Current Eye Research* 30: 505-515, 2005.
 26. Hale JD & Hancock RE. Alternative mechanisms of action of cationic antimicrobial peptides on bacteria. *Expert Review of Anti-Infective Therapy* 5: 951-959, 2007.
 27. Harvey AL. Overview. In: *Animal Toxins: State of the Art*, De Lima ME, Pimenta AMC, Martin-Eauclaire MF, Zingali R.B, Rochat H.. (eds) 1ª Edição. Belo Horizonte: Editora UFMG, p. 19-22, 2009.
 28. Hashimoto T, Yasuhara T, Endo Y, Shudo K, Aramaki Y, Kawai N, Nakajima T. Synthesis of spider toxin (JSTX-3) and its analogs. *Tetrahedron Letters* 28: 3511-3514, 1987.
 29. Heinemann M, Kern WV, Bunjes D, Marre R, Essig A. Severe *Chlamydia pneumoniae* infection in patients with neutropenia: case reports and literature review. *Clin Infect Dis.* Jul; 31:181-4, 2000.
 30. Ianzer D, Konno K, Marques-Porto R, Vieira Portaro FC, Stocklin R, Martins de Camargo AC, Pimenta DC. Identification of five new bradykinin potentiating peptides (BPPs) from *Bothrops jararaca* crude venom by using electrospray ionization tandem mass Spectrometry after a two-step liquid chromatography. *Peptides* 25.7: 1085-92, 2004.
 31. Khvotchev M & Südhof C.T. α -latrotoxin triggers transmitter release via direct insertion into the presynaptic plasma membrane. *The EMBO J.* 19: 3250-3262, 2000.
 32. Kozlov SA, Vassilevski AA, Feofanov AV, Surovoy AY, Karpunin DV, Grishin EV. Latareins, antimicrobial and cytolytic peptides from the venom of the spider *Lachesana tarabaei* (Zodariidae) that exemplify biomolecular diversity. *J. Biol. Chem.* 281, 20983-20992, 2006.
 33. Kuhn-Nentwig L, Trachsel C, Nentwig W. Spider venom and hemolymph derived cytolytic and antimicrobial peptides. In: Howl J (ed) *Bioactive peptides*. CRC Press, Boca Raton, 2009.
 34. Kwan P & Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 342: 314-319, 2000.
 35. Lewis RE. Current concepts in antifungal pharmacology. *Mayo Clin Proc.* Aug; 86:805-17, 2011.
 36. Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Bosch R, et al. Epidemiology/risk factors of sexual dysfunction. *J Sex Med.* 1:35-9, 2004.
 37. Liberato JL, Cunha AO, Mortari MR, Gelfuso EA, Belebony R O, Coutinho-Netto J. Anticonvulsant and anxiolytic activity of FrPbAII, a novel GABA uptake inhibitor isolated from the venom of the social spider *Parawixia bistriata* (Araneidae: Araneae). *Brain Res* 2006; 1124:19-27.
 38. Linetska MV, Storchak LG, Tarasenko AS, Himmelreich NH. Involvement of membrane GABA transporters in α -latrotoxin-stimulated [3 H]GABA release. *Neurochemistry International* 44: 303-312, 2004.
 39. Matavel A, Fleury C, Oliveira LC, Molina F, De Lima ME, Cruz JS, Cordeiro M N, Richardson M, Ramos CHI, Beirão PSL. Structure and activity analysis of two spider toxins that alter sodium channel inactivation kinetics. *Biochemistry* 48:3078-88, 2009.
 40. Meki AR, Nassar AY, Rochat H. A bradykinin-potentiating peptide (peptideK12) isolated from the venom of Egyptian scorpion *Buthus occitanus*. *Peptides* 16.8: 1359-65, 1995.
 41. Miranda A, Miranda MTM, Jouvencal L, Vovelle F, Bulet P, Daffre S. Gomesin. A powerful antimicrobial peptide isolated from the Brazilian tarantula spider *Acanthoscurria gomesiana*. In *Animal Toxins: State of the Art. Perspectives in Health and Biotechnology*, de Lima, M. E.; Pimenta, A. M. C.; Martin-Eauclaire, M. F.; Zingali, R.; Rochat, H., Eds. UFMG, Belo Horizonte. 227-247, 2009.
 42. Miyashita M, Otsuki J, Hanai Y, Nakagawa Y, Miyagawa H: Characterization of peptide components in the venom of the scorpion *Liocheles australasiae* (Hemiscorpiidae). *Toxicon*, 50:428-437, 2007.
 43. Montague DK, Jarow J, Broderick GA, Dmochowski RR, Heaton JP, Lue TF, Nehra A, Sharlip ID. American Urological Association guideline on the management of priapism. *J. Urol.* 170: 1318-1324, 2003.
 44. Morais KL, Hayashi MA, Bruni FM, Lopes-Ferreira M, Camargo AC, Ulrich H, Lameu, C. Bj-PRO-5a, a natural angiotensin-converting enzyme inhibitor, promotes vasodilatation mediated by both bradykinin Band M1 muscarinic acetylcholine receptors. *Biochem.Pharmacol* 81.6: 736-42, 2001.

45. Mortari M R & Ferreira L B, Neurotoxinas: perspectivas para a descoberta de novos analgésicos. *Univ. Ci. Saude*, Brasília, v. 5, n. 1/2, p. 155-167, 2007.
46. Mussi-Ribeiro A, Miranda A, Gobbo-Netto L, Peporine Lopes N, dos Santos WF. A anticonvulsive fraction from *Scaptocosa raptoria* (Araneae: Lycosidae) spider venom. *Neurosci Lett*. 371:171-5, 2004.
47. Nicholls DG. Amino acids as neurotransmitters. In: Nicholls DG (ed), *Proteins, Transmitters and Synapses*. 1ª edição. Oxford: Blackwell Science, p.155-185,1994.
48. Noura S, Abroug F, Haguiga H, Jaafoura M, Boujdaria R, Bouchoucha S. Right ventricular dysfunction following severe scorpion envenomation. *Chest* 108.3: 682-87,1995.
49. Nunes KP, Costa-Goncalves A, Lanza LF, Cortes SF, Cordeiro MN, Richardson M, Pimenta AM, Webb RC, Leite R, De Lima ME. Tx2-6 toxin of the *Phoneutria nigriventer* spider potentiates rat erectile function. *Toxicon* 51: 1197-1206, 2008.
50. Nunes KP, Cardoso FL, Cardoso Jr HC, Pimenta AMC, De Lima ME. Animal toxins as potencial pharmacological tools for treatment of erectile dysfunction. In De Lima ME, Pimenta AMC, Martin Eaucilaire MF, Zingali RB, Rochat H (Eds.). *Animals Toxins: State of Art. Perspectives in health and biotechnology*. Editora UFMG, p.312-322, 2009.
51. Nunes KP, Cordeiro MN, Richardson M, Borges MN, Diniz SO, Cardoso VN, Tostes R, De Lima ME, Webb RC, Leite R. Nitric oxide-induced vasorelaxation in response to PnTx2-6 toxin from *Phoneutria nigriventer* spider in rat cavernosal tissue. *J Sex Med*, 7: 3879-88, 2010.
52. Nunes KP, Wynne BM, Cordeiro MN, Borges MH, Richardson M, Leite R, Delima ME, Webb RC. Increased cavernosal relaxation by *Phoneutria nigriventer* toxin, PnTx2-6, via activation at NO/cGMP signaling. *Int J Impot Res.*, 2011.
53. Ondetti MA, Rubin B, Cushman DW. Design of specific inhibitors of Angiotensin converting enzyme: new class of orally active antihypertensive agents. *Science* 196.4288: 441-44, 1997.
54. Palma MS, Yamane T, Camargo AMC. Biodiversidade valor econômico e social: Preservação e Bioprospecção (on line), acessado em 28/11/2011 <<http://www.comciencia.br/reportagens/biodiversidade/bio13.htm>>
55. Peterson ME. Black widow spider envenomation. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.* 21: 187-190, 2006.
56. Rates B, Verano-Braga T, Santos DM, Nunes KP, Pimenta AMC, De Lima ME. From the Stretcher to the Pharmacy's Shelf: Drug Leads from Medically Important Brazilian Venomous Arachnid Species. *Inflammation & Allergy - Drug Targets* 10: 411-419, 2011.
57. Raza M, Pal S, Rafiq A, DeLorenzo RJ. Long-term alteration of calcium homeostatic mechanisms in the pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Brain Res* 903:1-12, 2001.
58. Reis HJ, Prado MA, Kalapothakis E, Cordeiro MN, Diniz CR, De Marco LA, Gomez MV, Romano-Silva MA. Inhibition of glutamate uptake by a polypeptide toxin (phoneutriatoxin 3-4) from the spider *Phoneutria nigriventer*. *Biochem J.* 2:413-8, 1999.
59. Salamoni SD, Costa da Costa J, Palma MS, Konno K, Nihei K, Tavares AA, de Abreu DS, Venturin GT, de Borba Cunha F, de Oliveira RM, Breda RV. Antiepileptic effect of acylpolyaminotoxin JSTX-3 on rat hippocampal CA1 neurons in vitro. *Brain Res.* 1048: 170, 2005.
60. Santos DM, Verly JM, Pilo-Veloso D, de Maria M, de Carvalho MAR, Cislalino, PS, Soare, BM, Diniz G, Farias LM, Moreira DFF, Frezard F, Bemquerer MP, Pimenta AMC, de Lima ME. LyeTx I, a potent antimicrobial peptide from the venom of the spider *Lycosa erythrogna*. *Amino Acids* 39: 135-144, 2010.
61. Septimus EJ, Owens RC Jr. Need and potential of antimicrobial stewardship in community hospitals. *Clin Infect Dis.* Aug; 53 Suppl 1:S8-S14,2011.
62. Sitges M, Guaneros A, Nekrasov V. Effects of carbamazepine, phenytoin, valproic acid, oxcarbazepine, lamotrigine, topiramate and vinpocetine on the presynaptic Ca²⁺ channel-mediated release of [³H]glutamate: Comparison with the Na⁺ channel-mediated release. *Neuropharmacology*. Vol 53, pp. 854-862, 2007.
63. Sperstad SV, Haug T, Blencke HM, Styrvald OB, Li C and Stensvang K. Antimicrobial peptides from marine invertebrates: Challenges and perspectives in marine antimicrobial peptide discovery. *Biotechnol Adv*, 2011.
64. Splith K & Neundorff I. Antimicrobial peptides with cell-penetrating peptide properties and vice versa. *EBJ* 40: 387-97, 2011.
65. Takazawa A, Yamazaki O, Kanai H, Ishida N, Kato N, Yamauchi T. Potent and long-lasting anticonvulsant effects of 1-naphthylacetyl spermine, an analogue of joro spider toxin, against amygdaloid kindled seizures in rats. *Brain Res.* 706: 173-176, 1996.
66. Teixeira CE, Bento AC, Lopes-Martins RA, Teixeira SA, Von Eickstedt V, Muscara MN, Arantes EC, Giglio JR, Antunes E, de Nucci G. Effect of *Tityus serrulatus* scorpion venom on the rabbit isolated corpus cavernosum and the involvement of NANC nitregic nerve fibres. *Br. J. Pharmacol.* 123:435-442, 1998.
67. Teixeira CE, Teixeira SA, Antunes E, De Nucci G. The role of nitric oxide on the relaxations of rabbit corpus cavernosum induced by *Androctonus australis* and *Buthus judaicus* scorpion venoms. *Toxicon* 39: 633-639, 2001.
68. Teixeira CE, de Oliveira JF, Baracat JS, Priviero FB, Okuyama CE, Rodrigues Netto, NJr, Fregonesi A, Antunes E, De Nucci G. Nitric oxide release from human corpus cavernosum induced by a purified scorpion toxin. *Urology* 63: 184-189, 2004.
69. Torres FS, Silva CN, Lanza LF, Agenor V, Santos DM, Pimenta AMC, De Lima ME, Diniz MRV. Functional expression of a recombinant toxin – rPnTx2-6 – active in erectile function in rat. *Toxicon*56:1172-80, 2010.
70. Verano-Braga T, Rocha-Resende C, Silva DM, Ianzer D, Martin-Eaucilaire MF, Bougis PE, De Lima ME, Santos RA, Pimenta AMC. *Tityus serrulatus* Hypotensins: a new family of peptides from scorpion venom. *Biochem.Biophys.Res.Commun.* 371.3: 515-20, 2008.
71. Verano-Braga T, Figueiredo-Rezende F, Melo MN, Lautner RQ, Gomes ER, Mata-Machado LT, Murari A, Rocha-Resende C, DeLima ME, Guatimosim S, Santos RA, Pimenta AM. Structure-function studies of *Tityus serrulatus* Hypotensin-I (TsHpt-I): A new agonist of B(2) kinin receptor. *Toxicon* 56.7: 1162-71, 2010.
72. Vicent P & Mulle C. Kainate receptors in epilepsy and excitotoxicity. *Neurosci.* 158: 309-323, 2009.
73. Villanova FE, Andrade E, Leal É, Andrade PM, Borra RC, Troncone LRP, Magalhães L, Leite KRM, Paranhos M, Claro J, Srougi M. Erection induced by Tx2-6 toxin of *Phoneutria nigriventer* spider: Expression profile of genes in the nitric oxide pathway of penile tissue of mice. *Toxicon* 54:793-801, 2009.
74. Wulschleger B, Nentwig W, Kuhn-Nentwig L. Spider venom: enhancement of venom efficacy mediated by different synergistic strategies in *Cupiennius salei*. *J Exp Biol.* Pt11:2115-2121, 2005.
75. Xu K, Ji Y, Qu X. Purification and characterization of an antibacterial peptide from venom of *Lycosa singoriensis*. *Acta Zool. Sinica* 35: 300-305, 1989.
76. Yonamine CM, Troncone LR, Camillo MA. Blockade of neuronal nitric oxide synthase abolishes the toxic effects of Tx2-5, a lethal *Phoneutria nigriventer* spider toxin. *Toxicon.* 44:169-172, 2004.
77. Zelezetsky I, Pag U, Antcheva N, Sahl HG, Tossi A. Identification and optimization of an antimicrobial peptide from the ant venom pilosulin. *Arch Biochem Biophys.* 434: 358-364, 2004.
78. Zhao R, Zhang XY, Yang J, Weng CC, Jiang LL, Zhang JW, Shu XQ, Ji YH. Anticonvulsant effect of BmK IT2, a sodium channel-specific neurotoxin, in rat models of epilepsy. *Br J Pharmacol Jul*; 154:1116-24, 2008.
79. Zhao R, Weng CC, Feng Q, Chen L, Zhang XY, Zhu HY, Wang Y, Ji YH. Anticonvulsant activity of BmK AS, a sodium channel site 4-specific modulator. *Epilepsy Behav.* 20:267-76, 2011.

Quadro 1: Peptídeos de artrópodes com atividades anticonvulsivante e antiepiléptica							
Toxina/Fração	Artrópode (nome popular)	Massa Molecular	Possível uso terapêutico	Modelo Experimental	Alvo farmacológico	Mecanismo de ação	Referência
Bmk A8 (isolado do veneno)	<i>Buthus martensii karsch</i> (escorpião asiático)	66 resíduos de aminoácidos	Anticonvulsivante	<i>In vivo</i> , ensaios comportamentais e registros eletroencefalográficos com ratos Sprague-Dawley; <i>in vitro</i> , eletrofisiologia em neurônios hipocâmpais.	Canal iônico Na _v (yusa 4)	Modulação do canal. Inibição das crises agudas induzidas por pentilenotetrazol e não por pilocarpina.	Zhao et al. 2011 ⁽⁷⁹⁾
Bmk ANEP (ANEPIII) (recombinante)	<i>Buthus martensii karsch</i> (escorpião asiático)	64 resíduos de aminoácidos	Anticonvulsivante	<i>In vitro</i> , registros eletrofisiológicos em neurônios hipocâmpais e corticais.	Canal iônico Na _v	Bloqueio reversível do canal, levando a uma não-excitabilidade.	Chun-Li, 2010 ⁽⁸⁰⁾
Bmk IT2 (isolado do veneno)	<i>Buthus martensii karsch</i> (escorpião asiático)	nd	Anticonvulsivante	<i>In vivo</i> , registros eletroencefalográficos em ratos Sprague-Dawley com indução de epilepsia	Canal iônico Na _v	Redução do número e duração da frequência de descargas elétricas, prolongando o período de latência.	Zhao et al. 2008 ⁽⁷⁸⁾
CI19 (isolado do veneno)	<i>Centruroides limpidus karsch</i> (escorpião mexicano)	6888.5 Da	Antiepiléptica	Registros eletrofisiológicos <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> .	Canal iônico Na _v	Inibição das correntes de sódio	Corona et al. ⁽¹¹⁾
FrPbAII (isolado do veneno)	<i>Paravicia bistriata</i> (aranha social)	174 Da	Anticonvulsivante e ansiolítico	<i>In vivo</i> , ensaios comportamentais com ratos Wistar.	Receptor gabaérgico	Inibição da recaptção de GABA	Liberato et al. 2006, Gelfuso et al. 2007 ^(87, 24)
PbTx1.2.3 (frações isoladas do veneno)	<i>Paravicia bistriata</i> (aranha social)	nd	Neuroproteção	<i>In vitro</i> , sinaptosoma de ratos Wistar. <i>In vivo</i> , modelo experimental de glaucoma.	Transportador de aminoácidos excitatórios (EAAT-2)	Aumento da captação de glutamato	Fontana ⁽²³⁾
JSTX-3 (sintético)	<i>Nephila clavata</i> (aranha Joro)	nd	Antiepiléptica	<i>In vitro</i> , eletrofisiologia em fatias de hipocampo	Receptores ionotrópicos de glutamato (NMDA)	Bloqueio da excitabilidade pelo glutamato	Salamoni et al., Hashimoto et al. ^(89, 23)
1-NA-8pm (análogo sintético da toxina JSTX)	<i>Nephila clavata</i> (aranha Joro)	nd	Anticonvulsivante (ação prolongada)	<i>In vivo</i> , registros eletroencefalográficos em ratos Wistar.	Receptor ionotrópico AMPA	Bloqueio do receptor com redução da permeabilidade ao cálcio	Takazawa et al. ⁽⁸³⁾
α -Latrotoxina	<i>Latrodectus mactans predecimatus</i>	1300 Da	Anticonvulsivante	<i>In vitro</i> , sinaptosoma de ratos Wistar.	Transportador de GABA	Indução da liberação de GABA	Khvotchev & Südhof, Linetska et al. ^(31, 33)
Tx3-4 (isolado do veneno)	<i>Phoneutria nigriventer</i> (aranha armadeira)	nd	Isquemia cerebral	<i>In vitro</i> , sinaptosoma de hipocampo de ratos Wistar.	Transportadores de aminoácidos excitatórios (EAAT)	Decréscimo na liberação de glutamato independente de cálcio	Reis et al. ⁽⁸³⁾
SrTx1.1, 1.2, 1.3 (Frações isoladas do veneno)	<i>Scaptocoris a raptoria</i> (aranha)	111 Da	Anticonvulsivante	<i>In vivo</i> , ensaios comportamentais em ratos Wistar; <i>in vitro</i> , liberação de GABA em sinaptosomas corticais de ratos Wistar.	Receptor gabaérgico	Inibição da captação do neurotransmissor inibitório GABA	Mussi-Ribeiro et al. ⁽⁴⁶⁾
Veneno bruto desnaturado	<i>Polybia ignobilis</i> (vespa)	nd	Anticonvulsivante	<i>In vivo</i> , ensaios comportamentais; <i>in vitro</i> , liberação de GABA em sinaptosomas corticais de ratos Wistar	Receptor gabaérgico e glutamatérgico	Bloqueio da ligação do glutamato. Ligação ao receptor gabaérgico.	Cunha et al. ⁽¹³⁾
Veneno bruto desnaturado	<i>Polybia occidentalis</i> (vespa social)	400-700 Da	Anticonvulsivante	<i>In vivo</i> , ensaios comportamentais.	nd	Redução da atividade locomotora espontânea.	Mortari & Ferreira ⁽⁴⁵⁾
nd=não determinado							

Quadro 2: Algumas toxinas de artrópodes com atividade no sistema Cardiovascular							
Toxina	Artrópode (nome popular)	Massa molecular (Da)	Possível uso terapêutico	Modelo Experimental	Alteração Observada	Mecanismo de ação	Referência
Peptídeo T	<i>Tytus serrulatus</i> (escorpião amarelo)	1603,8	Anti-hipertensivo	Avaliação da contração do Íleo de Cabaia, medida da pressão arterial em ratos anestesiados.	Contração do íleo de cabaia e queda na PA (pressão arterial).	Potencialização de Bk através da inibição da ECA	Ferreira et al (20)
TsHpT1	<i>Tytus serrulatus</i> (escorpião amarelo)	2723,44	Anti-hipertensivo	Medida da PA em ratos machos Wistar normotensos e hipertensos, atividade contrátil de anéis de aorta torácica. Avaliação da produção de NO por células CHO transfetadas com receptor B2 (receptores de bradicinina 2) e cardiomiócitos de ratos Wistar machos.	Queda da PA tanto em animais normotensos quanto nos hipertensos, relaxamento dependente de endotélio em anéis de aorta. Produção de NO nas células CHO transfetadas e cardiomiócitos.	Potencialização de Bk, sem inibição da ECA. Vasodilatação depende de NO produzido pelo endotélio. Ligação da hipotensina ao receptor para bradicinina.	Verano-Braga et al (20-21)
K ₁₂	<i>Buthus occitanus</i> (escorpião egípcio)	2137,5	Anti-hipertensivo	Avaliação da contração do Íleo de cabaia e do útero de ratas Wistar. Medida da pressão arterial em ratos anestesiados	Contração do íleo de cabaia e da preparação de útero. Queda na PA.	Potencialização de Bk através da inibição da ECA	Meki et al (40)
BPP-S	<i>Scaptocosa raptoria</i>	1209,32	Anti-hipertensivo	Avaliação da contração do Íleo de Cabaia	Contração do íleo de cabaia (duas vezes maior que Captopril)	Potencialização de Bk através da inibição da ECA	Ferreira et al (21)

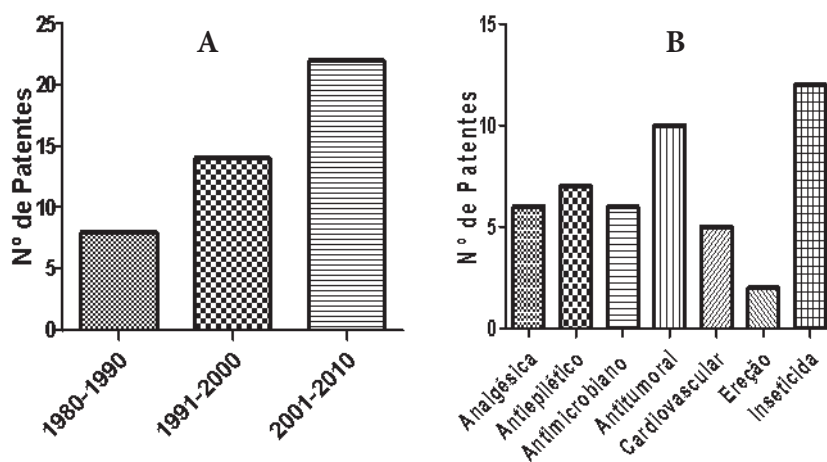


Figura 1: Resultado das buscas realizadas nos bancos de patentes gratuitos Espacenet e INPI. A- Aumento do número de patentes, por intervalos de tempo, relacionadas aos estudos de toxinas de aranha e escorpião na função analésica, antiepiléptica, antimicrobiana, antitumoral, cardiovascular, inseticida e na função erétil. B- Número de patentes relacionadas às diversas aplicações farmacológicas, clínicas e biotecnológicas publicadas de 1980 a 2010. Obs.: uma mesma patente pode se encaixar em mais de uma aplicação farmacológica.

TOXINAS COMO FERRAMENTAS BIOTECNOLÓGICAS E FARMACOLÓGICAS

TOXINS AS BIOTECHNOLOGICAL AND PHARMACOLOGICAL TOOLS

Luciana L. Casais-e-Silva^{1,2}

¹Departamento de Biorregulação, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia (UFBA);

²Departamento de Ciências da Vida, Universidade do Estado da Bahia (UNEB), Salvador, Bahia, Brasil.

As secreções e toxinas de origem animal compreendem uma fonte para pesquisas em bioprospecção de medicamentos para várias doenças. As toxinas evoluíram lentamente como mecanismo de defesa, predação ou para auxiliar no processo de digestão de alimentos. Durante esta evolução, várias substâncias desenvolveram especificidades para alvos farmacológicos e hoje, elas são objeto de estudo na descoberta de protótipos de fármacos para infecções bacterianas, atividades antitumorais, diminuição dos processos algênicos, entre outras doenças. Entretanto, apesar da diversidade de mecanismos de ação nos diferentes compostos existentes nas toxinas animais, poucos são os estudos clínicos com potencial para gerar medicamentos. Nosso objetivo é mostrar algumas pesquisas básicas realizadas com toxinas/secreções de animais e discutir por que poucas pesquisas básicas no Brasil geram patentes e produtos para a indústria farmacêutica.

Palavras chave: Bioprospecção, Venenos animais, Biotecnologia.

The toxins and animal secretions comprise a source for research on bioprospection of drugs for a variety of diseases. The toxins slowly evolved as a defense mechanism, predation or to aid in digestion of food. During this evolution, several substances have developed specific pharmacological targets and today they are the object of study of prototypes in the discovery of drugs for bacterial infections, antitumor activity, pain, among other diseases. However, despite the diversity of mechanisms existing in the different compounds in animal toxins, there are few clinical studies with potential to generate drugs. Our goal is to show some basic research carried out with toxins/secretions of animals and discuss why little basic research in Brazil generate patents and products for the pharmaceutical industry.

Key words: Bioprospecting, Venomous animals, Biotechnology.

Os venenos animais compreendem uma mistura complexa de diversas substâncias orgânicas e inorgânicas^(2, 29). Os mecanismos que implicaram na evolução dos venenos ainda são pouco conhecidos, mas, ao menos para os venenos ofídicos, sugere-se que as primeiras substâncias ativas foram provavelmente enzimas proteolíticas que auxiliavam na digestão, fazendo com que a alimentação fosse um processo mais fácil e seguro^(32,33). A presença, em venenos de serpentes, de enzimas como proteases com homologia com enzimas digestivas de vertebrados reforça esta hipótese; além disso, existe uma surpreendente homologia na sequência de aminoácidos de fosfolipases A₂ de venenos (PLA₂) com fosfolipases encontradas em pâncreas de mamíferos. Alguns autores sugerem que os requisitos necessários para a especialização do veneno ocorreram independentemente das variações morfológicas e, muitas vezes apresentaram evolução paralela em função das características relacionadas à alimentação e utilização de habitat^(6, 22).

Analisando os diferentes tipos de venenos podemos observar que existe uma considerável variação intraespecífica em suas composições, em função de sua distribuição geográfica (variações populacionais), idade (variação ontogenética), sexo ou mesmo devido a uma variação individual. Estas diferenças na composição têm implicações importantes no tratamento dos envenenamentos, pois confere uma grande diversidade de componentes e, conseqüentemente, de respostas fisiopatológicas.

As toxinas de origem natural têm fascinado o homem há muito tempo, devido à diversidade de seus grandes efeitos farmacológicos, sistêmicos ou locais. Desde então, as mesmas estão sendo alvo de pesquisas para sua utilização como substâncias com potencial terapêutico⁽⁴⁸⁾. Os venenos ou toxinas (que podem ser consideradas como as frações ou componentes destes venenos) de animais compreendem uma mistura altamente complexa de peptídeos e proteínas, amins biogênicas, alcalóides, componentes inorgânicos (ânions e cátions), além de carboidratos, nucleosídeos, e em níveis muito baixos, aminoácidos e lipídios, com diversas ações farmacológicas seletivas^(36, 53, 62). A mesma diversidade química que caracteriza as toxinas também é observada entre seus alvos, os receptores para neurotransmissores, canais iônicos de diversos tipos e proteínas de membrana com as mais diversas funções entre muitos outros alvos fisiológicos⁽⁴⁰⁾. Muitas vezes, estas respostas são inespecíficas para alvos diversos, mas, em muitos casos, existe uma grande seletividade para alvos/receptores específicos, fruto do processo evolutivo durante o

Recebido em 17/04/2012

Aceito em 30/05/2012

Endereço para correspondência: Luciana L. Casais-e-Silva, Departamento de Biorregulação, Instituto de Ciências da Saúde (ICS), Universidade Federal da Bahia, Campus Universitário do Canela, Salvador, Bahia. Av. Av. Reitor Miguel Calmon s/n, CEP 40110-100. Salvador, Bahia, Brasil. Tel: 71 3283-8909. Email: luciana.casais@ufba.br

Gazeta Médica da Bahia

© 2012 Gazeta Médica da Bahia. Todos os direitos reservados.

desenvolvimento destes componentes. Como consequência desta alta seletividade, as toxinas animais revelaram-se úteis como protótipos para a síntese de medicamentos ou como ferramentas para estudos farmacológicos⁽³⁶⁾.

Enfrenta-se hoje uma inusitada e aparentemente inexplicável mudança nos padrões de muitas doenças, que requerem novas drogas mais eficientes, com menores efeitos colaterais e custos mais baixos, para torná-las acessíveis a grande maioria da população mundial. Enquanto as empresas farmacêuticas gastam milhões de dólares procurando por compostos farmacológicos numa grande varredura de bibliotecas químicas, por milhões de anos os animais têm desenvolvido suas próprias “drogas” de sucesso, contando apenas com a ajuda da seleção natural⁽⁸⁾. Por que não aproveitar este potencial?

Entretanto, nos chama a atenção que, embora a diversidade de venenos e toxinas animais seja imensa poucos medicamentos tiveram estes componentes como protótipos ou seu uso indireto como ferramenta farmacológica decisivo durante o desenvolvimento do fármaco. Calixto⁽⁷⁾ destaca que, no mercado mundial, estima-se que 40% dos medicamentos disponíveis na terapêutica foram desenvolvidos de fontes naturais, sendo 25% de plantas, 13% de microrganismos e apenas 3% de animais. Segundo o autor, diversos fatores contribuem para este pouco aproveitamento da biodiversidade: a falta de leis específicas para o acesso à biodiversidade; dificuldade de síntese das moléculas naturais, devido a sua grande complexidade, aliado às poucas bibliotecas de compostos disponíveis e pouco conhecimento sobre a estrutura-atividade destes compostos; o tempo e gasto monetário para a descoberta destas moléculas e o preconceito de profissionais em trabalhar com este tipo de composto. Entretanto, cabe perguntar por que, dentre as fontes naturais, os animais são os menos estudados? Embora não exista uma estimativa exata do número de animais venenosos do mundo, sabe que existem aproximadamente 2.000 a 2.900 serpentes no mundo⁽²⁾, muitas sem importância médica para o homem, mas com glândulas secretoras de toxinas e substâncias com atividade enzimática. No grupo dos aracnídeos, estima-se cerca de 40.000 espécies de aranhas conhecidas (quase todas as famílias com glândula de veneno)⁽⁵⁰⁾ e 1.259 espécies de escorpídeos⁽⁵⁾ em todo o mundo. O Brasil, assim como outras regiões tropicais apresenta uma grande biodiversidade com uma fauna de animais venenosos bastante extensa⁽⁷⁾.

Desta forma, as toxinas de origem animal constituem um riquíssimo potencial para o uso em estudos de bioprospecção e representa uma fonte de iniciativas e moldes estruturais pelos quais novos agentes podem ser desenvolvidos⁽⁸⁾.

Um exemplo que demonstra a utilização de toxinas/secreções de animais com potencial terapêutico foi o desenvolvimento da droga Exenatide (nome comercial Byetta®) no tratamento do *Diabetes Mellitus* (DM) tipo 2, isolada a partir da saliva do lagarto *Heloderma suspectum* (Monstro de Gila)⁽²¹⁾. Na saliva deste animal existe um composto com homologia de 53% na sequência de aminoácidos com o GLP-1 (peptídeo

semelhante ao glucagon) de mamíferos, produzido pelas células L do íleo. Sua secreção é estimulada pela presença do alimento e está envolvida no controle da glicemia plasmática. O Exenatide, conhecido como uma droga incretinomimética, está sendo utilizado no tratamento da DM por sua ação estimulante da secreção de insulina, supressão na secreção de glucagon e redução da velocidade de esvaziamento gástrico. Além disso, apresenta uma meia vida maior que a substância endógena e é resistente à ação da DPP4, enzima que degrada o GLP-1, o que prolonga sua atividade^(21, 39,45).

No Brasil, o exemplo mais claro do uso de toxinas no desenvolvimento de medicamentos foi a descoberta do Captopril® que utilizou informações de pesquisa básica desenvolvidas a partir de estudos com venenos. Em 1949, Maurício Rocha e Silva e colaboradores descobriram que o veneno de *Bothrops jararaca* gerava, quando incubado com plasma, um fator hipotensor que provocava contração de musculatura lisa que foi denominado bradicinina⁽²⁰⁾. Em seguida (1965), Sérgio Ferreira, seu aluno e colaborador, observou que no veneno haviam componentes que potenciavam o efeito da bradicinina. Estes fatores de potenciação da bradicinina (BPFs) foram, em seguida, utilizados em diversos ensaios clínicos para demonstrar o paralelismo entre inibição da conversão da angiotensina e potenciação da bradicinina. Com isso, realizou-se a primeira demonstração de que um BPP (peptídeo potenciador da bradicinina) tinha efeito hipotensor em virtude de interferir na atividade do sistema renina-angiotensina^(20, 35). Para criação do medicamento (inibidores da ECA) foi uma consequência natural embora não simples, uma vez que os BPPs não são ativos oralmente e sua síntese muito cara⁽²⁰⁾. A possibilidade de síntese com custos mais baixos e da modificação da molécula para que pudesse ser administrada por via oral foram determinantes para o desenvolvimento do Captopril®. Entretanto, cabe ressaltar que este processo é um exemplo claro que a pesquisa básica pode dar origem à uma aplicação biotecnológica, com parceria entre pesquisadores e indústria farmacêutica⁽²⁰⁾.

Entretanto, a realidade é que a maioria das pesquisas básicas desenvolvidas no Brasil, com potencial de desenvolvimento de patentes e de protótipos de medicamentos, não geram produtos e não evoluem com pesquisas integradas com a indústria farmacêutica. Nas últimas décadas, o Brasil avançou significativamente na capacitação científica. O fato possibilitou ao país passar das últimas posições na produção de conhecimento científico para a 17ª colocação no cenário mundial⁽⁸⁾. No Brasil, esses trabalhos vêm avançando em diferentes áreas, mas as pesquisas, em sua maioria, encontram-se em fase experimental (pesquisa básica). Muitos poucos estão em fase de estudos clínicos e pedidos de patentes o que não implica, necessariamente que seguirão para fase de produção de medicamentos. Destacamos a seguir diversas pesquisas com potencial biotecnológico realizadas no Brasil, com toxinas de animais da fauna brasileira.

Diversidade dos recursos marinhos

A extensa costa brasileira oferece um grande potencial para a exploração de recursos marinhos, inclusive na obtenção de substâncias com potencial de uso em sistemas biológicos. Muitas substâncias originadas de organismos marinhos já foram isoladas em todo o mundo, mas poucas estão em testes clínicos. Como exceção, podemos destacar o antiviral Vira-A, produzido a partir da esponja *Cryptotethya crypta*, que combate o vírus da herpes (princípio ativo – Acyclovir; nome comercial Zovirax®) ou derivados sintéticos da espongiouridina e da espongotimidina (isoladas de esponjas nos anos 50) que foram para o mercado como antileucêmico e antiviral e serviram de modelo para o desenvolvimento do AZT, usado no tratamento da Aids.

No Brasil, pesquisas desenvolvidas em Universidades e Centros de pesquisa, com colaboração de Universidades estrangeiras já descobriram moléculas com potencial biotecnológico. Podemos citar pesquisas com a ascídia colonial *Didemnum granulatum* de onde foram isolados compostos (granulatimida e isogranulatimida) que inibem o ciclo celular, o que levou ao pedido de patente com vistas ao seu uso no tratamento do câncer. Compostos isolados, com estrutura alcaloidica (haliclonaciclamina E, arenosclerina A, B e C), obtidos da esponja *Arenosclera brasiliensis*, endêmica do Brasil, mostraram atividade citotóxica e antibiótica contra microrganismos resistentes a antibióticos^(4, 61).

Atividade Citotóxica

Os venenos de serpentes tem um grande espectro de ações citotóxicas e esta característica permite sua investigação sobre alvos específicos, particularmente células tumorais e parasitas.

O *Trypanosoma cruzi* é um protozoário agente etiológico da Doença de Chagas, que constitui uma antroponose frequente das Américas, principalmente na América Latina. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde, a doença de Chagas atinge de 16 a 18 milhões de pessoas, causando 21.000 mortes anuais e uma incidência de 300.000 novos casos por ano. No Brasil, cerca de 6 milhões de habitantes são infectados. Ainda não há tratamento eficaz para a doença e cerca de 27% das pessoas infectadas desenvolvem os problemas cardíacos, que podem levar a morte⁽¹⁷⁾. Foi demonstrado que a enzima L-aminoácido oxidase, presente no veneno da *B. jararaca* e de outras serpentes, inibe o crescimento da forma epimastigota do *T. cruzi*⁽²³⁾ através da interrupção do crescimento e alteração da mitocôndria, provocando condensação citoplasmática, perda da membrana mitocondrial, exposição de fosfolípido, ativação de caspase 3 e fragmentação do DNA. Estas alterações promovem a morte da forma epimastigota do protozoário, através de um mecanismo de apoptose⁽¹⁷⁾. O mecanismo de ação está relacionado à reação da enzima com aminoácidos livres e produção de peróxido de hidrogênio (H₂O₂).

De forma semelhante, tem sido demonstrado em diversos trabalhos que serpentes Viperídeas e Elapídeas (gêneros *Bothrops*, *Crotalus*, *Cerastes* e *Naja*) também são citotóxicas

sobre formas promastigotas de *Leishmania*, responsável pela leishmaniose, que inclui um espectro de doenças infecciosas com formas cutâneas e viscerais. Estima-se que a doença afete 12 milhões de pessoas, com 400.000 novos casos por ano no mundo⁽⁶⁴⁾. Os mecanismos envolvidos também dependem da L-amino oxidase que induz a apoptose do protozoário e inibe o seu crescimento^(16, 17, 19, 23, 49, 59).

Ainda sobre as atividades citotóxicas dos venenos animais, diversos estudos tem mostrado um potencial de atividade antitumoral com atividade citotóxica ou lítica sobre diferentes linhagens tumorais *in vitro*⁽⁹⁾. Soares⁽⁵⁷⁾ observou ação antitumoral *in vitro* de duas frações isoladas do veneno de *Crotalus durissus terrificus* que agem em conjunto (crotoquina e crotamina) em tumores benignos (GH3, adenoma de pituitária) e malignos (RT2, glioblastoma multiforme). Uma fração com atividade L-amino oxidase de *B. jararacussu* (BjussLAAO) apresentou maior citotoxicidade em células tumorais (SK-BR-3, adenocarcinoma de mama) que em células normais⁽⁶⁰⁾, o que representa seletividade para marcadores específicos para linhagens tumorais.

Alguns venenos de serpentes apresentam pequenas proteínas ricas em cisteínas, denominadas desintegrinas que inibem a matriz celular e as interações célula-célula mediada pelas integrinas⁽²⁴⁾. Selistre-de-Araújo et al.⁽⁵⁵⁾ descreveram o isolamento e caracterização da alternagina-C (ALT-C), uma proteína desintegrina-símile isolada a partir do veneno da *Bothrops alternatus*. Esta metaloproteinase apresenta atividade sobre a adesão, migração e proliferação celular⁽⁵⁵⁾. Os autores demonstraram que a ALT-C é um poderoso inibidor celular, dose dependente e específico para células que expressam integrinas $\alpha 2 \beta 1$. Ela inibe várias linhagens de células tumorais humanas, como carcinoma cervix epitelial (HeLa), carcinoma epitelial humano de bexiga (CVE-304/T24) e carcinoma de mama humano independente de estrogênio (MDA-MD-231). Na proliferação celular, a ALT-C atua de uma forma dose-dependente. Em baixas concentrações induz a proliferação celular, enquanto em altas concentrações demonstra um efeito oposto⁽⁵⁵⁾.

Desta forma, a ALT-C pode ser considerada uma ferramenta interessante para os estudos da biologia celular, bem como para aplicações terapêuticas na cicatrização de feridas e regeneração tecidual⁽⁵⁵⁾. Por outro lado, em concentrações adequadas também pode ser utilizada como inibidor de adesão de células tumorais. Esta e outras toxinas isoladas, por sua ação antitumoral, representam moléculas com potencial para o tratamento de câncer.

Outra desintegrina com potencial para desenvolvimento de medicamentos para o tratamento do câncer foi isolada do veneno de *Bothrops leucurus*. Sua atividade antitumoral, entretanto, está relacionada à inibição da vascularização do tumor⁽²⁷⁾. Menezes et al.⁽⁴¹⁾ também demonstraram que o veneno de *B. leucurus* é citotóxico para algumas linhagens tumorais, particularmente a B16-F10 (células de melanoma de camundongo), mas não é tóxico sobre linhagens de células

mesenquimais humanas. Ainda, o veneno total é capaz de alterar a adesão celular para as linhagens J774, CTC, B16-F10, D1 e D2 e provoca desadesão em células da linhagem B16-F10, com efeito dose-dependente.

Atividade Bactericida

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), as infecções bacterianas causam 25% das mortes em todo o mundo e 45%, nos países menos desenvolvidos. A prevalência de bactérias resistentes aos antibióticos disponíveis vem aumentando consideravelmente, muito em decorrência do uso abusivo destes medicamentos⁽⁶³⁾. Desta forma, a descoberta de agentes bactericidas eficientes às cepas resistentes surge como uma alternativa terapêutica promissora. Alguns venenos apresentam ação bactericida através de diversas enzimas presentes em sua composição e, particularmente, pela presença da L-amino oxidase (LAO). As LAO são flavoenzimas que catalizam a deaminação oxidativa de L-aminoácidos para α -cetoácido, amônia e peróxido de hidrogênio (H_2O_2)⁽¹⁸⁾. Estão envolvidas em muitas atividades como agregação plaquetária, atividade edematogênica, ação anti-tumoral^(18,30) ou citotóxica para parasitas^(9,55) e bactérias^(10,15,38,46,47,58).

Nunes et al.⁽⁴³⁾ isolaram uma lectina do veneno de *B. leucurus* com atividade bactericida, atividade também observada por Lisboa et al.⁽³⁷⁾ para *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* (gram-positivas) e *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli* (gram-negativas). Avaliando a atividade do veneno total de *Micrurus lemniscatus* sobre estas mesmas cepas de bactérias, os autores observaram que o veneno apresentou atividade citotóxica apenas para as gram-positivas⁽³⁷⁾.

Atividade Antinociceptiva

A busca de produtos naturais com atividade antinociceptiva não é recente e diversos compostos já foram sugeridos a partir de diferentes grupos animais. Muitas vezes, a busca pelo composto vem da observação de uso empírico na medicina popular, como a utilização do uso de veneno de *Naja naja* em pacientes com câncer ou da utilização do veneno de *Crotalus durissus terrificus* no tratamento de diferentes tipos de dor^(3,11). Muitos são os mecanismos descritos em pesquisas básicas mas poucos são os produtos efetivamente disponíveis na clínica.

Cabe destacar o Ziconotida (nome comercial Prialt®), isolado de *Conus magnus*, um molusco marinho de águas profundas, disponível no mercado desde 2004 quando recebeu a aprovação de uso em humanos como analgésico pelo FDA. Durante este período foi aclamado pela comunidade médica como uma alternativa segura à morfina, em pacientes refratários e/ou intolerantes a esta droga. Seu mecanismo de ação é através da inibição reversível de canais de cálcio tipo N, envolvidos tanto em dores agudas como em crônicas. Entretanto, o acompanhamento dos pacientes demonstrou que existe risco importante de alterações psiquiátricas com diversos relatos de tentativas de suicídio associadas ao uso⁽⁵¹⁾.

Outros peptídeos isolados de *Conus* estão em fase clínica ou pré-clínica para o desenvolvimento de drogas analgésicas. Eles atuam em diferentes sítios como receptores de NMDA, de canais de sódio voltagem dependentes (VGSCs) ou canais de sódio resistentes à TTX (TTX-R)⁽¹¹⁾.

A Epibatidina, um alcalóide isolado do anfíbio *Epipedobates tricolor* apresenta uma atividade analgésica 200 vezes mais potente que a morfina^(13,14), através de ação agonista sobre receptor colinérgico nicotínico⁽²⁸⁾. Entretanto, foram observados inúmeros efeitos colaterais ao seu uso, incluindo depressão, convulsão, comprometimento motor e depressão respiratória que inviabilizaram seu uso como analgésico⁽¹¹⁾. Outras substâncias extraídas da pele de anfíbios estão sendo investigadas com vistas ao seu potencial antinociceptivo, como as ceruleínas (de *Hyla caerulea*) que induz analgesia através de modulação de dopamina ao nível do sistema nervoso central e as dermofinas (de *Phyllomedusa bicolor*), que possui afinidade por receptores opiídeos⁽⁴²⁾.

Do veneno de aranhas e escorpiões, algumas toxinas com atividade sobre canais de sódio ou receptores para glutamato (como o NMDA) estão sendo estudadas com potencial antinociceptivo. É interessante destacar que muitas toxinas do veneno de escorpiões são algésicas mas algumas poucas isoladas do veneno de *Buthus martensi* podem causar antinocicepção⁽¹¹⁾. Do veneno de aranhas, entretanto, existe publicação recente do isolamento de um peptídeo do veneno de *Phoneutria nigri-venter* com ação inibitória sobre canais de cálcio dependentes de voltagem (VDCC), principalmente tipos P/Q e VDCC tipo R, envolvidos na ação antinociceptiva⁽¹¹⁾.

Os estudos sobre potencial terapêutico de componentes analgésicos dos venenos de serpentes são mais abundantes. A clínica já refere a ausência de dor local após as picadas por serpentes do gênero *Crotalus* e *Micrurus*, o que sugere um efeito analgésico destes venenos. A cobratoxina (CTX), uma α -neurotoxina de cadeia longa isolada do veneno de *Naja naja atra* (Taiwan cobra), apresenta antinocicepção com envolvimento do sistema colinérgico^(31,56) e Hanalgesina, outra α -neurotoxina de cadeia longa, do veneno de *Ophiophagus hannah*, atua em receptores opiídeos com participação de óxido nítrico⁽⁵²⁾. Está claro, portanto, que os mecanismos de ação para o desenvolvimento da resposta antinociceptiva são muito diversos, o que oferece uma vantagem na prospecção de moléculas potenciais. Entretanto, poucos são os relatos de estudos pré-clínicos e clínicos relativos às estes compostos. Recentemente, descrevemos o primeiro estudo de antinocicepção com veneno de *Micrurus lemniscatus*, com atividade mais prolongada e potência antinociceptiva maior que a morfina, sem comprometimento da atividade motora. Os resultados sugerem a participação de receptores opiídeos, principalmente do tipo μ -opiídeo⁽⁵⁴⁾. A crotalfina é um peptídeo de 14 aminoácidos, originalmente isolado do veneno de serpentes *Crotalus durissus terrificus* que apresenta potente atividade analgésica quando avaliado em diferentes modelos experimentais de dor aguda e crônica, sendo este efeito de longa-duração e

mediado pela ativação de receptores opióides do tipo kappa e delta. Sabe-se ainda, que este efeito potente e duradouro só é observado na presença de lesão ou inflamação tecidual, indicando que sensibilização tecidual é um fenômeno importante para a expressão do efeito analgésico da crotalina^(25, 26, 34). Esta é uma pesquisa básica com potencial para gerar um produto para uso clínico. O trabalho foi desenvolvido com a colaboração de inúmeros pesquisadores do Centro de Toxicologia Aplicada (CAT), que envolve diversas universidades e instituições de pesquisa. Os recursos para a pesquisa clínica vieram da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp) e do Consórcio de Indústrias Farmacêuticas (Coinfar), detentor da patente, já depositada no país em 2004 e no mercado internacional em 2005.

Considerações finais

Estas são apenas algumas das pesquisas desenvolvidas no Brasil com venenos e secreções de animais peçonhentos que podem tornar-se pesquisas clínicas. Podemos destacar inúmeras outras, de diversos pesquisadores que dedicam suas atividades ao estudo farmacológico ou fisiopatológicos destes venenos. Destacamos ainda, estudos com adesivo cirúrgico de fibrina, utilizando veneno de *Crotalus durissus terrificus* (UNESP)⁽¹⁾ ou sobre o mecanismo de ação do priapismo após o envenenamento por *Phoneutria nigriventer* (UFMG)⁽⁴⁴⁾, com objetivo de propor terapias para a disfunção erétil. Entretanto, cabe perguntar por que tantas pesquisas não evoluem para o desenvolvimento de produtos farmacológicos? Por que com tantas pesquisas básicas não temos um número importantes de pesquisas clínicas? Sabemos, entretanto, que a percentagem de estudos em pesquisa básica que geram produtos é muito baixa mesmo em países desenvolvidos com grandes indústrias farmacêuticas. Mas, não justifica a perda quase total deste potencial de estudos realizados. Será que falta incentivo público com recursos para os testes clínicos? Ou falta apoio e parceria entre os pesquisadores das Instituições de pesquisa (quase sempre Universidades ou Centros de Ensino) e a indústria farmacêutica? Ou mesmo, uma mudança na forma de pensar do pesquisador que acredita que a informação básica basta-se em si mesmo e que “alguém” assumia na etapa clínica da pesquisa?

O que vemos no final é que são geradas muitas informações sobre os mecanismos de ação dos venenos animais e, certamente, ainda teremos uma fonte incalculável de toxinas/secreções a estudar. Mas, quanto destas informações se tornarão produtos para auxiliar no tratamento das muitas doenças existentes?

Referências Bibliográficas

- Amaral MSP, Rahal S, Dal-Pai V, Barraviera SRCS, Lima AFM, Crocci AJ. Fixação de enxerto cutâneo em malha de espessura total com sutura ou cola de fibrina. Revista Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária Zootecnia 56(3): 312-3192, 004.
- Bjarnason JB, Fox, JW. Hemorrhagic toxins from snake venoms. J Toxicol-Toxin Review 7(2): 121-209, 1988/89.
- Brazil V. Do emprêgo da peçonha em terapêutica. Biol Med São Paulo 1: 7-21, 1934.
- Britton R, de Oliveira JH, Andersen RJ, Berlinck RG. Granulatimide and 6-bromogranulatimide, minor alkaloids of the Brazilian ascidian *Didemnum granulatum*. J Nat Prod 64(2): 254-5, 2001
- Brownell P, Polis G. Scorpion biology and research. New York: Oxford University Press, 2001.
- Cadle JE, Sarich VM. An immunological assessment of the phylogenetic position of the New World coral snake. J Zool Lond 195: 157-167, 1981.
- Calixto JB. Biodiversidade como fonte de medicamentos. Ciência e Cultura 55(3): 37-39, 2003.
- Camargo ACM. As contradições da política de saúde no Brasil: o Instituto Butantan. São Paulo em Perspectiva 16(4): 64-72, 2002.
- Chaim-Mathyas A, Ovidia M. Cytotoxic activity of various snake venoms on melanoma, B16/F10 and chondrosarcoma. Life Sci. 40: 1601-1607, 1987.
- Costa-Torres AF, Dantas RT, Toyama MH, Diz Filho E, Zara FJ, Rodrigues de Queiroz MG, Pinto Nogueira NA, Rosa de Oliveira M, de Oliveira Toyama D, Monteiro HS, Martins AM. Antibacterial and antiparasitic effects of *Bothrops marajoensis* venom and its fractions: phospholipase A₂ and L-amino acid oxidase. Toxicon 55: 795-804, 2010.
- Cury I, Picolo G. Animal Toxins as Analgesics – an overview. Drug News Perspect 19(7): 381-392, 2006.
- Dalmolin GD, Silva CR, Rigo FK, Gomes GM, Cordeiro Mdo N, Richardson M, Silva MA, Prado MA, Gomez MV, Ferreira J. Antinociceptive effect of Brazilian armed spider venom toxin Tx3-3 in animal models of neuropathic pain. Pain 152(10): 2224-32, 2011.
- Daly JW. The chemistry of poisons in amphibian skin. Proc Natl Acad Sci USA 92: 9-13, 1995.
- Daly JW, Secunda SI, Garraffo HM, Spande TF, Wisniewski A, Cover JF Jr. An uptake system for dietary alkaloids in poison frogs (Dendrobatidae). Toxicon 32(6): 657-63, 1994.
- de Melo Alves Paiva R, de Freitas Figueiredo R, Antonucci GA, Paiva HH, de Lourdes Pires Bianchi M, Rodrigues KC, Lucarini R, Caetano RC, Linhari Rodrigues Pietro RC, Gomes Martins CH, de Albuquerque S, Sampaio SV. Cell cycle arrest evidence, parasitocidal and bactericidal properties induced by L-amino acid oxidase from *Bothrops atrox* snake venom. Biochimie 93: 941-947, 2011.
- Deolindo P, Teixeira-Ferreira AS, DaMatta RA, Alves EW. L-amino acid oxidase activity present in fractions of *Bothrops jararaca* venom is responsible for the induction of programmed cell death in *Trypanosoma cruzi*. Toxicon 56(6): 944-55, 2010.
- Deolindo P, Teixeira-Ferreira AS, Melo EJT, Arnholdt ACV, Souza Wde, Alves EW, DaMatta RA. Programmed cell death in *Trypanosoma cruzi* induced by *Bothrops jararaca* venom. Mem Inst Oswaldo Cruz 100(1): 33-38, 2005.
- Du XY, Clemetson KJ. Snake venom L-amino acid oxidases. Toxicon 40: 659-665, 2002.
- Fernandez-Gomes R, Zerrouk H, Sebt F, Loyens M, Benslimane A, Ouassii MA. Growth inhibition of *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania donovani infantum* by different snake venoms: preliminary identification of proteins from *Cerastes cerastes* venom which interact with the parasites. Toxicon 32(8): 875-882, 1994.
- Ferreira SH. Aspectos históricos da hipertensão. Do fator de potenciação da bradicinina aos inibidores da ECA. HiperAtivo 5(1): 6-7, 1998.
- Fontanive VCP, Andreta D, Tosatti D, Parcianelo J, Rodrigues R, Bazotte RB. Aspectos clínicos e farmacológicos do emprego do xenatide na terapêutica do Diabetes Mellitus tipo 2. Arq Ciênc Saúde Unipar 12(2): 139-142, 2008.
- Gloyd HK. The rattlesnake, genera *Sistrurus* and *Crotalus*. Acad Sci Spec Publ 4: 1-266, 1940.
- Gonçalves AR, Soares MJ, de Souza W, DaMatta RA, Alves EW. Ultrastructural alterations and growth inhibition of *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania major* induced by *Bothrops jararaca* venom. Parasitol Res 88: 598-602, 2002.
- Gould RJ, Polokoff MA, Friedman PA, Huang TF, Holt JC, Cook JJ, Niewiarowski S. Disintegrins: a family of integrin inhibitory proteins

- from viper venoms. *Proc Soc Exp Biol Med*. 195(2): 168-71, 1990.
25. Gutierrez VP, Konno K, Chacur M, Sampaio SC, Picolo G, Brigatte P, Zambelli VO, Cury Y. Crotalpine induces potent antinociception in neuropathic pain by acting at peripheral opioid receptors. *Eur J Pharmacol* 594(1-3): 84-92, 2008.
 26. Gutierrez VP, Zambelli VO, Picolo G, Chacur M, Sampaio SC, Brigatte P, Konno K, Cury Y. The peripheral L-arginine-nitric oxide-cyclic GMP pathway and ATP-sensitive K⁺ channels are involved in the antinociceptive effect of crotalpine on neuropathic pain in rats. *Behav Pharmacol*. 23(1): 14-24, 2012.
 27. Higuchi DA, Almeida MC, Barros CC, Sanchez EF, Pesquero PR, Lang EA, Samaan M, Araujo RC, Pesquero JB, Pesquero JL. Leucurogin, a new recombinant disintegrin cloned from *Bothrops leucurus* (white-tailed-jararaca) with potent activity upon platelet aggregation and tumor growth. *Toxicon* 58(1): 123-9, 2011.
 28. Houghtling RA, Dávila-García MI, Kellar KJ. Characterization of (+/-)-[3H]epibatidine binding to nicotinic cholinergic receptors in rat and human brain. *Mol Pharmacol* 48(2): 280-7, 1995.
 29. Iwanaga S, Suzuki T. Enzymes in snake venoms. In: Lee CY (ed) *Handbook of Experimental Pharmacology: Snake Venoms*. Berlin: Springer-Verlag, v. 52, cap. 4, p. 61-158, 1979.
 30. Izidoro, LFM, Ribeiro, MC, Souza GRL, Sant'Ana, CD, Hamaguchi, A, Homs-Brandeburgo, I, Goulart, LR, Beleboni, RO, Nomizo, A, Sampaio, SV, Soares, AM, Rodrigues, VM. Biochemical and functional characterization of an L-amino acid oxidase isolated from *Bothrops pirajai* snake venom. *Bioorg Med Chem* 14(20): 7034-43, 2006.
 31. Jiang WJ, Liang YX, Han LP, Qiu PX, Yuan J, Zhao SJ. Purification and characterization of a novel antinociceptive toxin from Cobra venom (*Naja naja atra*). *Toxicon* 52(5): 638-46, 2008.
 32. Kardong KV. "Protovipers" and the evolution of snake fangs. *Evolution* 33: 433-458, 1979.
 33. Kochva E. The origin of snake and evolution of the venom apparatus. *Toxicon* 25: 65-106, 1987.
 34. Konno K, Picolo G, Gutierrez VP, Brigatte P, Zambelli VO, Camargo AC, Cury Y. Crotalpine, a novel potent analgesic peptide from the venom of the South American rattlesnake *Crotalus durissus terrificus*. *Peptides* 29(8): 1293-304, 2008.
 35. Krieger EM, Salgado HC, Assan CJ, Greene LL, Ferreira SH: Potential screening test for detection of overactivity of renin-angiotensin system. *Lancet* 1:269-71, 1971.
 36. Lewis RJ, Garcia ML. Therapeutic Potential of Venom Peptides. *Drug Discovery* 2 790-802, 2003.
 37. Lisboa KdaS, Ferrer, SR, Casais-e-Silva, LL. Estudo da ação antibacteriana dos venenos de *Bothrops leucurus* e *Micrurus lemniscatus*. [monografia de graduação em Biomedicina]. Salvador. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, 2009.
 38. Lu QM, Wei Q, Jin Y, Wei JF, Wang WY, Xiong YL. L-amino acid oxidase from *Trimeresurus jerdonii* snake venom: purification, characterization, platelet aggregation-inducing and antibacterial effects. *J Nat Toxins* 11: 345-352, 2002.
 39. Macconell L, Brown C, Gurney K, Han J. Safety and tolerability of exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes: integrated analysis of 5594 patients from 19 placebo-controlled and comparator-controlled clinical trials. *Diabetes Metab Syndr Obes* 5: 29-41, 2012.
 40. Menez A. Functional architectures of animal toxins: A clue to drug design? *Toxicon* 36(11): 1557-1572, 1998.
 41. Menezes SLS, Lima RS, Casais-e-Silva LL. Avaliação da citotoxicidade do veneno de *Bothrops leucurus* em diferentes linhagens celulares tumorigênicas de camundongo e humanos [monografia de graduação em Biomedicina]. Salvador. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, 2008.
 42. Negri L, Erspamer GF, Severini C, Potenza RL, Melchiorri P, Erspamer V. Dermorphin-related peptides from the skin of *Phyllomedusa bicolor* and their amidated analogs activate two mu opioid receptor subtypes that modulate antinociception and catalepsy in the rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 89(15): 7203-7, 1992.
 43. Nunes Edos S, de Souza MA, Vaz AF, Santana GM, Gomes FS, Coelho LC, Paiva PM, da Silva RM, Silva-Lucca RA, Oliva ML, Guarnieri MC, Correia MT. Purification of a lectin with antibacterial activity from *Bothrops leucurus* snake venom. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 159(1): 57-63, 2011.
 44. Nunes KP, Cordeiro MN, Richardson M, Borges MN, Diniz SO, Cardoso VN, Tostes R, De Lima ME, Webb RC, Leite R. Nitric oxide-induced vasorelaxation in response to PnTx2-6 toxin from *Phoneutria nigriventer* spider in rat cavernosal tissue. *J Sex Med* 7(12):3879-88, 2010.
 45. Oguiura N. Venenos e Toxinas: Uma abordagem multidisciplinar. *Biológico* 66(1/2): 57, 2004. Disponível em: <<http://www.biologico.sp.gov.br/docs/bio/v6612/oguiura.pdf>>. Acesso em: março de 2008.
 46. Oguiura N, Boni-Mitake M, Affonso R, Zhang G. J. In vitro antibacterial and hemolytic activities of crotamine, a small basic myotoxin from rattlesnake *Crotalus durissus*. *Antibiot* 64(4): 327-31, 2011.
 47. Okubo BM, Silva ON, Migliolo L, Gomes DG, Porto WF, Batista CL, Ramos CS, Holanda HHS, Dias SC, Franco OL, Moreno SE. Evaluation of an Antimicrobial L-Amino Acid Oxidase and Peptide Derivatives from *Bothropoides mattogrossensis* Pitviper Venom. *PLoS One* 7(3):e33639, 2012.
 48. Palma MS, Yamane T, Camargo ACM. Biodiversidade: preservação e bioprospecção, 2001. Disponível em: <<http://www.comciencia.br/reportagens/biodiversidade/bio13.htm>>. Acesso em: março de 2008.
 49. Passero LFD, Laurenti MD, Tomokane TY, Corbett CEP, Toyama MH. The effect of phospholipase A2 from *Crotalus durissus collilintatus* on Leishmania (*Leishmania amazonensis*) infection. *Parasitol Res* 102: 1025-1033, 2008.
 50. Platnick NI. The world spider catalog, version 8.0. American Museum of Natural History. <http://research.amnh.org/entomology/spiders/catalog/index.html>, em 30 de setembro de 2007.
 51. Poli P, Ciaramella A. Psychiatric predisposition to autonomic and abnormal perception side-effects of ziconotide: a case series study. *Neuromodulation* 14(3):219-24, 2011.
 52. Pu XC, Wong PT, Gopalakrishnakone PA. novel analgesic toxin (hannalgesin) from the venom of king cobra (*Ophiophagus hannah*). *Toxicon* 33(11): 1425-31, 1995.
 53. Russell FE. Venoms. In: *Snake Venoms Poisoning*. Philadelphia: Lippincott, p. 139-234, 1980.
 54. SANTOS GGL, Casais-e-Silva LL, Soares MBP, Villareal CF. Antinociceptive Properties of *Micrurus lemniscatus* venom. *Toxicon* 60: Selistre-de-Araujo HS, Cominetti MR, Terruggi CH, Mariano-Oliveira A, De Freitas MS, Crepin M, Figueiredo CC, Morandi V. Alternagins, a disintegrin-like protein from the venom of *Bothrops alternatus*, modulates $\alpha 2 \beta 1$, integrin-mediated cell adhesion, migration. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 38: 1505-1511, 2005.
 56. Shi GN, Liu YL, Lin HM, Yang SL, Feng YL, Reid PF, Qin ZH. Involvement of cholinergic system in suppression of formalin-induced inflammatory pain by cobra toxin. *Acta Pharmacol Sin* 32(10): 1233-8, 2011.
 57. Soares MA. Identificação e caracterização do efeito antitumoral da peçonha de *Crotalus durissus terrificus* e avaliação do seu potencial uso na detecção de tumores. [Dissertação de mestrado. Área Ciências e Tecnologia das Radiações]. Belo Horizonte. Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear – CDTN, 2007.
 58. Stiles BG, Sexton FW, Weinstein SA. Antibacterial effects of different snake venoms: Purification and characterization of antibacterial proteins from *Pseudechis australis* (Australian king brown or mulga snake) venom. *Toxicon* 29: 1129-1141, 1991.
 59. Tempone AG, Andrade HF, Spencer Jr PJ, Lourenço CO, Rogero JR, Nascimento N. *Bothrops moojeni* venom kills *Leishmania* spp. with Hydrogen Peroxide Generated by Its L-Amino Acid Oxidase. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 280: 620-624, 2001.
 60. TICLI FK. Caracterização funcional e estrutural de uma L-aminoácido oxidase do veneno de *Bothrops jararacussu* e avaliação da sua ação antitumoral, antiparasitária e antibactericida. [tese de doutorado em toxicologia]. Ribeirão Preto. Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto / USP, 2006.
 61. Torres YR, Berlinck RG, Nascimento GG, Fortier SC, Pessoa C, de Moraes MO. Antibacterial activity against resistant bacteria and

- cytotoxicity of four alkaloid toxins isolated from the marine sponge *Arenosclera brasiliensis*. *Toxicon* 40(7): 885-91, 2002.
62. Tu AT. Overview of snake venom chemistry. *Adv. Exp. Med. Biol* 391:37-62, 1988.
63. Wannmacher L. Uso indiscriminado de antibióticos e resistência bacteriana: Uma guerra perdida? *Uso Racional de Medicamentos: Temas Seleccionados*. Brasília, 1(4), 2004. Disponível em: <http://www.opas.org.br/medicamentos/ocs/HSE_URM_ATB_0304.pdf>. Acesso em: janeiro de 2006.
64. WHO (World Health Organization). Expert Committee on the Control of the Leishmaniasis, Geneva, 1989. Report. Geneva: WHO (Technical Report Series, 793), 1990.

BANCO REFERÊNCIA NACIONAL DE VENENO DE ANIMAIS PEÇONHENTOS

BRAZILIAN REFERENCE BANK OF VENOMS FROM VENOMOUS ANIMALS

Rui Seabra Ferreira Jr.¹

¹Centro de Estudos de Venenos e Animais Peçonhentos, CEVAP. Universidade Estadual Paulista, UNESP. Botucatu, São Paulo, Brasil.

O Brasil possui uma riquíssima ofidiofauna, com 371 espécies divididas em 76 gêneros e 10 famílias, onde muitas espécies dessa fauna são ainda mal conhecidas e/ou pouco estudadas. Vem sendo observada uma variação geográfica e ontogênica, inter e intra-específica, nas atividades bioquímica e farmacológica dos venenos de serpentes. Assim, a disponibilidade de um banco de venenos de nacional, produzidos com qualidade tanto para a produção de antivenenos quanto para a pesquisa fundamental e aplicada faz-se necessário. Um Banco de Venenos Nacional pode funcionar em rede, aproveitando a estrutura de serpentários regionais, não havendo assim a necessidade de retirada e transporte dos animais. Além disso, o desenvolvimento técnico e tecnológico de Regiões menos privilegiadas é um dos grandes diferenciais da proposta. Os serpentários que fariam parte do Banco de Venenos Nacional, devem ter padronizado o recebimento adequado de animais da natureza; a inspeção de um médico-veterinário; o registro total de informações referentes ao animal; o cadastramento (microchipagem) após longa quarentena; a alimentação adequada e monitorada; a extração de veneno mediante rígidos protocolos operacionais padrão; a manipulação e caracterização de amostras individuais de veneno; a adequada armazenagem e transporte de amostras liofilizadas. O treinamento e a capacitação dos funcionários envolvidos também é fundamental, e pode ser feita a distância. Para esta logística ser implantada, uma equipe responsável pela gestão, inclusão de serpentários e garantia de qualidade deve ser considerada.

Palavras-chave: Banco de venenos, peçonhas ofídicas, serpentes; serpentário.

Brazil has a rich snake fauna, with 371 species divided into 76 genera and 10 families, where many species of wildlife are still poorly known and poorly studied. It has been observed an ontogenetic and geographic variation, inter-and intra-specific, biochemical and pharmacological activities of snake venoms. Thus, the availability of a Brazilian Database of Venoms (BDV), produced with both the quality production of antivenom as for basic and applied research is necessary. A BDV can operate across networks, taking advantage of the regional serpentariums structure, without the need for removal and transportation of animals. In addition, technical and technological development of less privileged regions is a major differential of the proposal. The serpentariums that would be part of the BDV, should be standardized to receive adequate animal nature, veterinary inspection, full record of information concerning the animal, registration (microchips) after a long quarantine, monitored and appropriate food, venom extraction with rigid standard operating protocol, handling and characterization of individual samples of venom, adequate storage and transport of lyophilized samples. Training and qualification of personnel involved is also critical, and can be done from a distance. For this to be deployed logistics, a team responsible for managing, including serpentariums and quality assurance should be considered.

Key words: Venoms database, snake venoms, snakes.

Introdução

As serpentes são animais temidos pela maior parte da população do planeta, principalmente da metade ocidental, de cultura cristã. Na população influenciada pela cultura budista, a serpente é respeitada como animal sagrado, sendo símbolo de prosperidade. De forma geral, as serpentes representam o bem e o mal em diversas culturas, sendo consideradas como símbolos de força e poder ⁽⁹⁾.

O Brasil possui uma riquíssima ofidiofauna, com 371 espécies divididas em 76 gêneros e 10 famílias, das quais cerca de 50 são peçonhentas e despertam interesse na Saúde Pública ⁽²⁾. Apesar do grande esforço de tradicionais instituições, bem

como de seus pesquisadores, muitas espécies dessa fauna são ainda mal conhecidas e/ou pouco estudadas.

As peçonhas ofídicas são misturas heterogêneas complexas contendo proteínas que correspondem de 90 a 95% do peso seco do veneno, muitas das quais com atividades enzimáticas ^(13, 14). Além disso, podem conter peptídeos, carboidratos, lipídeos, aminas biogênicas e componentes inorgânicos como sódio, cálcio, potássio, magnésio e pequenas quantidades de metais como ferro, zinco, cobalto, manganês e níquel. Além da produção de antivenenos, as peçonhas ofídicas têm sido utilizadas para a elucidação de processos biológicos complexos, na elaboração de novas ferramentas de uso terapêutico, produção de novos fármacos e imunobiológicos ^(5,6).

Estudos prévios têm documentado uma variação geográfica e ontogênica, inter e intra-específica, nas atividades bioquímica e farmacológica dos venenos de serpentes. Isto pode ser facilmente notado no veneno da serpente *Crotalus durissus terrificus*, pela ausência ou presença da enzima cro-

Recebido em 24/05/2012

Aceito em 30/06/2012

Endereço para correspondência: Rui Seabra Ferreira Jr., Centro de Estudos de Venenos e Animais Peçonhentos, CEVAP. Universidade Estadual Paulista, UNESP. Botucatu, SP, Brasil. E-mail: rseabra@cevap.org.br

Gazeta Médica da Bahia

© 2012 Gazeta Médica da Bahia. Todos os direitos reservados.

tamina. Estas variações apresentam consequências clínicas e implicações terapêuticas como o descrito por Warrel (1997), que indicou diferenças nos quadros clínicos de pacientes picados por serpentes de diferentes idades ⁽¹⁶⁾.

Assim, a disponibilidade de um banco de venenos de nacional, produzidos com qualidade tanto para a produção de antivenenos quanto para a pesquisa fundamental e aplicada faz-se necessário.

Para tanto, a informação das espécies, bem como do local de ocorrência deve ser considerada. Um banco de dados é um conjunto de registros dispostos em estrutura regular e pode ser considerada uma coleção de dados inter-relacionados, estruturados e projetados para suprir as necessidades de um grupo específico de aplicações e usuários. Um banco de dados organiza e estrutura as informações de modo a facilitar consultas e atualizações de dados ⁽¹⁾. A elaboração deste cadastro nacional deve ser realizado e alimentado por serpentários previamente selecionados, de modo que as informações ali contidas sejam certificadas.

A experiência do Brasil é pioneira na criação de serpentes para produção de peçonhas e foi iniciada nos primeiros anos do século XX ^(2,4). Apesar do pioneirismo do Brasil na criação de serpentes em cativeiro para essa finalidade, apenas um reduzido número de autores tem abordado cientificamente a montagem e a importância da manutenção de serpentários para a produção de peçonhas ⁽⁵⁾.

A manutenção de um biotério de serpentes envolve a captura de animais na natureza, infra-estrutura de custo elevado, técnicas de manejo adequadas e profissionais especializados. Para que ocorra sucesso na manutenção desses animais, além de fatores estruturais e logísticos, é necessário o conhecimento sobre o habitat, a dieta e a reprodução de cada espécie de serpente em particular ^(10,11).

Devido ao grande potencial farmacológico das peçonhas, a criação de serpentes em cativeiro visando à obtenção de veneno, vem tornando-se atividade cada vez mais relevante. Dessa maneira, os serpentários vêm enfrentando o desafio de aprimorar a manutenção desses animais, a fim de se obter uma maior sobrevida do plantel já que as principais causas de óbitos em serpentes cativas estão relacionadas ao manejo inadequado ⁽⁶⁾.

Atualmente é observado um grande número de óbitos registrados na criação de serpentes em cativeiro. Normalmente, os óbitos são menos frequentes em cativeiro intensivo devido ao maior controle da umidade, temperatura e alimentação.

No entanto, Campagner et al. (2012), verificaram que criação de serpentes em ambiente intensivo de caixas individuais, devido à ausência de gradientes de temperatura, impedindo a termorregulação, privação de banhos de sol e o manejo constante do cativeiro intensivo, expõe as serpentes em constante estresse crônico, aumentando a mortalidade dos animais nesse sistema ⁽⁵⁾.

Para criar ou manter serpentes em cativeiro é necessário que a infra estrutura do serpentário esteja direcionada as ne-

cessidades básicas dos animais. Segundo Melgarejo (2003), a área física de um serpentário deve apresentar algumas características indispensáveis para permitir o conforto dos animais quanto a segurança da equipe de tratadores. A área física ideal depende do tipo do regime de cativeiro adotado e do número de animais a serem criados ⁽¹¹⁾.

Diferente do que ocorre com os biotérios para mamíferos, a área física dos serpentários destinados a produção de peçonha não possuem regras para as suas instalações. Normalmente os serpentários apresentam biotérios de roedores, quarentenários e salas de manutenção e criação de serpentes.

As serpentes podem ser mantidas em dois sistemas de cativeiro: o semi- extensivo, onde os ofídios são mantidos coletivamente, em áreas abertas limitadas, e o intensivo, onde os animais são confinados em caixas individuais. A escolha do sistema de manutenção depende principalmente do objetivo da criação e da localização geográfica do serpentário ⁽⁶⁾.

O sistema semi-extensivo é apropriado para estabelecer o manejo de serpentes por períodos longos, quando se dispõe de uma área extensa, situada dentro da distribuição da espécie em questão. Devem possuir gramado, fonte de água, abrigos para as serpentes, e áreas destinadas ao manejo ⁽⁶⁾.

O sistema intensivo é utilizado na criação de um variado número de espécies, provenientes de diversos climas, em uma área reduzida. Os serpentários intensivos devem possuir salas revestidas com pisos lisos de fácil manutenção, portas com visores e boa vedação, além de estantes laváveis com rodízios e eficiente estabilidade para evitar acidentes ⁽⁶⁾. Este tipo de manejo vem sendo o mais empregado pelos serpentários pois proporciona facilidade na vigilância dos animais em relação à alimentação, reprodução, e controle de fatores ambientais como temperatura e umidade.

Dentre os principais fatores que podem influenciar na capacidade das serpentes se adaptarem ao ambiente do cativeiro estão a temperatura e a umidade. A temperatura e a umidade inadequadas podem proporcionar o surgimento de inúmeras doenças, diminuindo dessa maneira, a sobrevida dos animais nos serpentários.

As serpentes são animais ectotérmicos, dependendo, portanto, de fonte de calor externo para regular funções como alimentação, assimilação de nutrientes e reprodução. Temperaturas abaixo de 25°C não são recomendáveis, pois podem causar stress fisiológico, podendo alterar a digestão e o apetite, além de causar problemas respiratórios e imunossupressão ^(8, 12, 15).

A umidade relativa do ar recomendada difere entre as espécies de serpentes. A umidade em torno de 60% é recomendada para espécies como as *Bothrops*. Para *Crotalus*, a umidade relativa recomendada é inferior a 30% e para *Lachesis*, ultrapassa 70%. A umidade relativa inferior a recomendada causa desidratação e disecdises (trocas de peles imperfeitas) enquanto que a umidade acima do ideal pode proporcionar a proliferação de fungos e bactérias, além de ser extremamente deletéria para a maioria dos répteis ^(7, 12).

Outro ponto importante a ser considerado em um serpentário e o setor de quarentena. Esta deve ser em sala isolada, por um período mínimo de 90 dias, com temperatura controlada e materiais de manejo próprios.

A identificação dos animais, com seu georreferenciamento, sem dúvida é fundamental para a rastreabilidade do produto final do serpentário, ou seja o veneno. Assim, com o auxílio de microchips podemos ter acesso ao veneno do mesmo animal inúmeras vezes. Estes devem ser aplicados na região subcutânea podendo ser padronizado no terço posterior do corpo da serpente, do lado direito, 10cm à frente da cloaca, por exemplo. Após a sua leitura ele revelará uma sequência única de 15 dígitos numéricos.

Por fim, a manutenção de serpentes em atenção a legislação brasileira pode ser dividida em três tipos de cativeiro: Criadouro Científico: espécimes em cativeiro para subsidiar pesquisas ou para fins didáticos; Criadouro Comercial: criação e recria de espécimes para atender o mercado; e Criadouro Conservacionista: animais silvestres impossibilitados de reintegração à natureza.

Um Banco de Venenos Nacional pode funcionar em rede, aproveitando a estrutura de serpentários regionais, não havendo assim a necessidade de retirada e transporte dos animais. Além disso, o desenvolvimento técnico e tecnológico de Regiões menos privilegiadas é um dos grandes diferenciais da proposta.

Estes bancos regionais poderiam funcionar em regime de *facilities*, que é a aplicação de mão de obra especializada e dedicada para serviços dirigidos. Assim, cada serpentário para ser um *facilities* do banco de venenos deve reunir um conjunto de serviços e valores que, se bem integrados e racionalizados, podem reduzir os custos e aprimorar a qualidade do produto.

Portanto, os serpentários que fariam parte do Banco de Venenos Nacional, devem ter padronizado o recebimento adequado de animais da natureza; a inspeção de um médico-veterinário; o registro total de informações referentes ao animal; o cadastramento (microchipagem) após longa quarentena; a alimentação adequada e monitorada; a extração de veneno mediante rígidos protocolos operacionais padrão; a manipulação e caracterização de amostras individuais de veneno; a adequada armazenagem e transporte de amostras liofilizadas. O treinamento e a capacitação dos funcionários envolvidos também é fundamental, e pode ser feita a distância.

Para esta logística ser implantada, uma equipe responsável pela gestão, inclusão de serpentários e garantia de qualidade deve ser considerada.

Referências Bibliográficas

1. Ami SF. Do laboratório ao campo virtual: desenvolvimento de um banco de dados de venenos de serpentes brasileiras e análise computacional das estruturas primárias de fosfolipases A2 [Dissertação]. Ribeirão Preto (SP): Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto; 2006.
2. Belluomini HE. Produção de veneno de serpentes em cativeiro. Comparação de resultados entre serpentário exposto e biotério aquecido. Arq Inst Biol. 31(4):149- 54., 1964
3. Bérnills RS. Brazilian reptiles - list of species. Sociedade Brasileira de Herpetologia 2010. [Acesso em 11 Mai 2012]. Disponível em <http://www.sberpetologia.org.br/checklist/repteis.htm>, 2010.
4. Brazil V. Ophidismo. Contribuição ao estudo do ophidismo. São Paulo: Imprensa Médica. 241-7, 1905.
5. Campagner, MV; Bosco, SMG; Bagali, E; Cunha, MLRS; Jeronimo, BC ; Saad, E; Biscola, NP ; Ferreira Junior, RS; Barraviera, B. Microbiological evaluation of three different strategies for management snakes in captivity.. Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A, 2012 (In Press).
6. Campagner, MV. Manejo de serpentes em cativeiro: aspectos clínico-sanitários e avaliação da microbiota bacteriana e fúngica. Tese (Doutorado em Doenças Tropicais) - Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, Universidade Estadual Paulista. 2011.
7. Kauffeld C. The effect of altitude, ultra-violet light, and humidity on captive reptiles. Int Zoo Yearb. 9:8-9, 1969.
8. Koleniskovas CKM, Grego KF, Albuquerque LCR. Ordem Squamata – Subordem Ophidia (Serpentes). In: Cubas ZS, Silva JCR, Catão-Dias JL., editores. Tratado de animais selvagens – medicina veterinária. São Paulo: Roca. 68-85, 2007.
9. Lourenço Jr, A. Variação sexual, ontogenética e ambiental do veneno de *Crotalus durissus terrificus* da micro-região de Botucatu São Paulo. Caracterização enzimática, bioquímica e farmacológica. Dissertação (Mestrado em Doenças Tropicais) - Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, Universidade Estadual Paulista. 2011.
10. Marques OAV, Sazima I. In: Cardoso JLC, França FOS, Wen FF, Málaque CMS, Haddad V Jr, editores. Animais Peçonhentos no Brasil. São Paulo: Sarvier. 62- 71, 2003.
11. Melgarejo AR. Serpentes peçonhentas do Brasil. Em: Cardoso JLC, França FOS, Wen FH, Málaque CMS, Haddad Junior V. Animais peçonhentos no Brasil. Biologia, clínica e terapêutica dos acidentes. São Paulo: Savier. 2003. p. 33-61.
12. Mitchell MA. Snakecare and husbandry. Vet Clin Exot Anim. 7:421-6, 2004.
13. Saad, E. Variação sexual, ontogenética e ambiental do veneno de *Bothrops jararaca* da micro-região de Botucatu São Paulo. Caracterização enzimática, bioquímica e farmacológica. Dissertação (Mestrado em Doenças Tropicais) - Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, Universidade Estadual Paulista. 2011.
14. Saad, E; Barros, LC; Biscola, NP; Pimenta, DC; Barraviera, SRS; Barraviera, B; Ferreira Jr, RS. Intraspecific variation of biological activities in venoms from wild and captive *Bothrops jararaca*. Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A, 2012 (In Press).
15. Scott PW. Nutritional diseases. In: Lawton MPC, Cooper JE, editors. Manual of reptile. Poole: J. Looker Printers. 138-52, 1992.
16. Warrel DA. Geographical and intraspecies variation in the clinical manifestations of envenoming by snakes. Symp Zool Soc Lond. 70:189-203. 1997.

SISTEMAS NACIONAIS DE INFORMAÇÃO DE ACIDENTES POR ANIMAIS PEÇONHENTOS

NATIONAL INFORMATION SYSTEMS OF ACCIDENTS WITH VENOMOUS ANIMALS

Rosany Bochner¹

¹Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil

Atualmente existem no país quatro sistemas nacionais de informação que contemplam o registro de acidentes por animais peçonhentos, o SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação), o SINITOX (Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas), o SIH-SUS (Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde) e o SIM (Sistema de Informações sobre Mortalidade). Esses sistemas possuem características próprias, foram criados para atender objetivos diferentes e produzem um grande volume de dados. Este trabalho descreve cada um desses sistemas, apresenta sua evolução nos últimos dez anos e suas respectivas séries históricas e dá ênfase ao detalhamento dos procedimentos de acesso aos seus dados.

Palavras-chave: Sistemas de Informação, Acesso a Informação, Animais Peçonhentos, Serpentes, Aranhas, Escorpiões.

Currently there are four national information systems that include the registration of accidents with venomous animals in the country, SINAN (Information System for Notifiable Diseases), the SINITOX (National Information System on Poisoning), SIH-SUS (Hospital Information System of the Unified Health System) and SIM (Mortality Information System). These systems have their own characteristics and are designed to meet different demands and produce a large volume of data. This paper describes each of these systems, presents its evolution over the last ten years and its historical series and emphasizes in the details the procedures for accessing their data.

Key words: Information Systems, Information Access, Venomous Animals, Snakes, Spiders, Scorpions.

No Brasil, os primeiros dados epidemiológicos sobre ofidismo foram obtidos por Vital Brazil, que ao utilizar a remessa de um formulário impresso juntamente com as ampolas de soro, coletou informações sobre os atendimentos prestados. Este instrumento de coleta foi idealizado pelo próprio Vital Brazil em 1901 e era denominado “*Boletim para Observação de Accidente Ophidico*”. Com base nos dados registrados nesse boletim, vários trabalhos foram publicados, como o do próprio Vital Brazil⁽³²⁾ em 1911, Penteado⁽⁶⁰⁾ em 1918, Amaral⁽¹⁾ em 1930, Barroso⁽³⁾ em 1944, Fonseca⁽³⁵⁾ em 1949 e Magalhães⁽⁵⁷⁾ em 1958.

A influência desse instrumento de coleta também se refletiu nas análises epidemiológicas realizadas no país nos últimos 100 anos, como apontado em 2003 por Bochner & Struchiner⁽⁶⁾, uma vez que estas se basearam nas mesmas variáveis já utilizadas por Vital Brazil em seu Boletim, ou seja, sexo e idade da vítima, mês de ocorrência do acidente, local da picada, gênero da serpente, tempo decorrido entre o acidente e o atendimento e evolução.

Com o tempo, surgiram outros modelos de ficha para a notificação desses acidentes como os utilizados pelas Secretarias de Saúde dos Estados de São Paulo e Rio de Janeiro, pelos Centros de Informação e Assistência Toxicológica e pelo Programa Nacional de Ofidismo. Contudo, a base dessas

fichas era a mesma, o Boletim criado por Vital Brazil no início do século XX. Dessa forma, pode-se considerar que esse instrumento de coleta deu origem aos atuais sistemas nacionais de informação para acidentes por animais peçonhentos.

Atualmente existem no país quatro sistemas nacionais de informação que contemplam o registro de acidentes por animais peçonhentos, o SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação), o SINITOX (Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas), o SIH-SUS (Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde) e o SIM (Sistema de Informações sobre Mortalidade).

Segundo Bochner & Struchiner⁽⁵⁾, esses sistemas possuem características próprias, foram criados para atender demandas diferentes e produzem um grande volume de dados. No entanto, para serem melhor compartilhados e utilizados é preciso socializar a informação a respeito de cada um deles, ou seja, características, potencialidades e limitações e em especial, descrever como se dá o acesso às informações provenientes de cada um deles, de forma a facilitar o entendimento pelo usuário comum e com isso maximizar o uso adequado dos dados. De acordo com Carvalho⁽³⁴⁾, somente utilizando a informação produzida por cada um dos sistemas será possível melhorar a qualidade da mesma, apontar erros e estimular quem produz o dado a aperfeiçoar seu trabalho.

Dessa forma, o objetivo desse estudo é resgatar e atualizar a informação já apresentada em 2002 por Bochner & Struchiner⁽⁵⁾ sobre os quatro sistemas nacionais de informação que contemplam o registro de acidentes por animais peçonhentos, dando ênfase aos procedimentos necessários para se acessar os dados disponibilizados por cada um deles, bem como apresentar as séries históricas disponíveis para o período de 1979 a 2010.

Recebido em 10/01/2012

Aceito em 28/02/2012

Endereço para correspondência: Rosany Bochner, Av. Brasil, 4365 – Prédio Haity Moussatché, 2º andar, sala 206, 21045-900, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel.: 55 21 3865-3247; FAX: 55 21 2290 1696, E-mail: rosany@icict.fiocruz.br

Gazeta Médica da Bahia

© 2012 Gazeta Médica da Bahia. Todos os direitos reservados.

Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)

O SINAN, iniciado em 1993, tem por objetivo registrar casos de agravos de notificação compulsória ou de interesse nacional, estadual ou municipal. Contempla doenças de diferentes naturezas, tais como crônicas transmissíveis e não transmissíveis, além de agudas transmissíveis e não transmissíveis. Nessa última categoria estão contemplados os acidentes por animais peçonhentos, tema de interesse deste trabalho. É importante salientar que os acidentes por animais peçonhentos, que antes eram considerados agravos de interesse nacional, passaram a ser de notificação compulsória em 2010 segundo Portaria Nº 2.472 do Ministério da Saúde, publicada em agosto de 2010⁽³¹⁾.

Para o registro de seus dados o SINAN dispõe de duas fichas: a Ficha Individual de Notificação (FIN), comum a todos os agravos e que apresenta dados básicos (pessoa, tempo e lugar) sobre o paciente, e a Ficha Individual de Investigação (FII), específica para cada agravo⁽²⁸⁾. Dessa forma, os acidentes por animais peçonhentos possuem uma ficha específica para a sua notificação, o que só ocorre no âmbito do SINAN, uma vez que os demais sistemas nacionais de informação que contemplam o registro de acidentes por animais peçonhentos possuem uma única ficha para dar conta de todos os agravos sob sua coordenação, como será visto mais adiante ao detalhar cada um desses sistemas.

O SINAN foi adotado em 1995 pela Coordenação Nacional de Controle de Zoonoses e Animais Peçonhentos (CNCZAP). No período de 1986 a 1994, os dados de acidentes por animais peçonhentos registrados no país pela CNCZAP eram provenientes das notificações encaminhadas pelas Secretarias Estaduais de Saúde. De 1995 em diante, com a adoção do SINAN pela CNCZAP, os dados referem-se às informações encaminhadas a essa coordenação através do sistema SINAN, somadas com as que ainda chegaram por outras vias, como aerogramas, relatórios mensais⁽³³⁾. Apesar da base de dados do SINAN para acidentes por animais peçonhentos só ter sido iniciada em 1995, para simplificar a comparação entre os sistemas, Bochner & Struchiner⁽⁵⁾ consideraram a série histórica de 1986 a 1998 como fazendo parte do SINAN, o que será também adotado neste trabalho.

Os casos de acidentes por animais peçonhentos referentes ao período de 1986 a 1998, provenientes da CNCZAP e publicados em dois fascículos do Informe Epidemiológico do SUS^(10 11), foram atualizados até 1999 e republicados em 2003 em um capítulo de livro⁽²⁾. É importante salientar que esses dados constituem a única informação formal atualizada do Ministério da Saúde acerca dos acidentes por animais peçonhentos registrados no país no período de 1986 a 1999. O conhecimento dos óbitos só foi possível a partir de 2006, quando foram disponibilizados os dados do SINAN na Internet⁽²⁹⁾, o que também tornou possível o acesso às informações referentes aos acidentes por animais peçonhentos ocorridos no país, distribuídos em dois períodos, 2001 a 2006 e a partir

de 2007. A separação nesses dois períodos se explica pelas mudanças sofridas pela Ficha Individual de Investigação datada de 2001 e utilizada até 2006, com a implantação de uma nova ficha em 2007^(8 55). Os casos e óbitos referentes ao ano 2000 só podem ser encontrados em um capítulo de livro publicado em 2009⁽⁵⁷⁾. Os demais dados dessa publicação, casos e óbitos por ofidismo, por escorpionismo, araneísmo e por lagarta do gênero *Lonomia*, referentes aos anos de 2001 a 2007, assim como a ficha de investigação datada de 2001 apresentada, encontram-se desatualizados e, portanto, não devem ser considerados. É importante salientar que os óbitos ocorridos nos anos de 1986 a 1999 jamais foram disponibilizados pelo Programa Nacional de Controle de Acidentes por Animais Peçonhentos, sendo as análises de mortalidade realizadas com base nos dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM).

No período de 2001 a 2006, apesar da ficha coletar dados referentes a 54 variáveis, a informação disponibilizada na Internet se restringe a apenas as 16 seguintes: **Ano e Mês do acidente**, **UF e Município da notificação**, **UF e Município de ocorrência**, **Faixa Etária** (<1, 1-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-39, 40-59, 60-64, 65-69, 70-79, 80+, em branco/ign), **Escolaridade em anos concluídos** (nenhum, 1 a 3, 4 a 7, 8 a 11, 12+, não se aplica, ign/não preenchido), **Raça** (branca, preta, amarela, parda, indígena, ign/não preenchido), **Sexo** (masculino, feminino, ignorado, em branco), **Tempo picada/atendimento em horas** (0-1, 1-3, 3-6, 6-12, 12+, ign/branco), **Tipo Animal** (serpente, aranha, escorpião, peixe, abelha, lonômia, outras lagartas, outros animais, ign/branco), **Tipo Serpente** (*Bothrops*, *Crotalus*, *Micrurus*, *Lachesis*, não peçonhenta, ign/branco), **Tipo Aranha** (*Phoneutria*, *Loxosceles*, *Latrodectus*, outra espécie, ign/branco), **Classificação Caso** (leve, moderado, grave, ign/branco), **Evolução Caso** (cura, cura com sequela, óbitos, ign/branco). É interessante verificar que as faixas etárias consideradas pelo SINAN diferem das adotadas pelos demais sistemas de informação, ora são mais amplas, como as que vão de 20 a 39 e de 40 a 59, e ora são mais restritas, como as que vão de 60 a 64 e de 65 a 69. O que parece um simples detalhe, no momento de comparar dados provenientes de diversos sistemas, essa diferença pode inviabilizar as análises.

Para o período a partir de 2007, são coletados dados referentes a 64 variáveis e a informação disponibilizada diz respeito às mesmas 16 anteriormente citadas mais as cinco seguintes: **Região Metropolitana de notificação** e de **residência**, **Microrregião de notificação** e de **residência** e **Gestante** (1º trimestre, 2º trimestre, 3º trimestre, idade gestacional ignorada, não, não se aplica, ign/branco). Tal acréscimo não teria impacto nas análises se não fosse o fato de que algumas variáveis sofreram alteração em suas categorias, com inclusões e exclusões. A variável “**Tipo Animal**” por exemplo, teve seu nome modificado para “**Tipo Acidente**” e as categorias peixe e lonômia deixaram de ser contempladas. Já a variável “**Tempo picada/atendimento em horas**” teve a

categoria “12e+” desmembrada em “12-24” e “24e+”. O que mais chama a atenção foi a variável “**Evolução Caso**”, que teve a categoria “cura com sequela” excluída e a categoria “óbito” desmembrada em “óbito por outras causas” e “óbito pelo agravo notificado”. Para se ter uma idéia do impacto dessas alterações, o acesso a variável “**Evolução Caso**” ficou prejudicado por vários meses, impossibilitando a obtenção de qualquer tipo de informação acerca dessa variável⁽⁸⁾. Além disso, questiona-se se o número de óbitos registrados no período de 2001 a 2006 refere-se a apenas óbitos pelo agravo notificado ou trata-se do somatório de óbitos por outras causas com óbitos pelo agravo notificado. Outro problema identificado foi com relação à variável “**Mês do acidente**”, que não foi disponibilizada para os anos de 2007 e 2008, dificultando análises de sazonalidade.

Os dados do SINAN disponibilizados na Internet desde 2006 têm seu acesso facilitado pelo aplicativo TabNet desenvolvido pelo Datasus, que possibilita ao usuário a construção de suas próprias tabelas. O usuário pode escolher dentre as variáveis que são disponibilizadas, uma para fazer parte da linha e outra da coluna. Pode também realizar seleções, filtrando determinada(s) categoria(s) de uma ou mais variáveis disponíveis, lembrando que esta seleção não é possível para faixa etária para os dois períodos, bem como para escolaridade para o período de 2007 em diante. O Quadro 1 apresenta os passos necessários para a construção de uma tabela para os acidentes ofídicos ocorridos no Estado do Rio de Janeiro nos anos de 2002 e 2003, distribuídos por município da notificação e gênero da serpente agressora.

Infelizmente, dados importantes para a análise desse agravo à saúde não são disponibilizados, tais como o local da picada, manifestações clínicas, tipo de soro utilizado, número de ampolas aplicadas e se o acidente está ou não relacionado ao trabalho.

Como nem todas as variáveis coletadas são disponibilizadas, o acesso ao banco de dados, tomando-se as medidas éticas pertinentes com a supressão de dados que possam identificar o indivíduo, seria uma excelente solução para aqueles que desejam aprofundar suas análises. Nesse sentido, o problema apresentado com as diferentes faixas etárias poderia ser sanado com o acesso às idades das vítimas.

No entanto, o SINAN não permite que o usuário acesse as bases de dados com a totalidade das variáveis coletadas pela ficha individual de investigação, a exemplo do que já é feito há muito tempo pelo Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH-SUS) e pelo Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM).

O SINAN, apesar de ainda apresentar limitações, mostrou um enorme avanço nos últimos dez anos. Sua cobertura foi substancialmente aumentada, apresentando dados de todos os Estados, o que não ocorria na década de 90. O número de variáveis disponibilizadas passou de 3 para 16 no período de 2001 a 2006, chegando a 21 no período a partir de 2007. A disponibilização dos dados feita anteriormente por meio de ta-

belas estáticas impressas, com casos distribuídos por UF, tipo do agravo, mês e ano^(10 11), passou a ser feita pela Internet⁽²⁹⁾, onde o usuário pode realizar suas próprias consultas. Os óbitos passaram a ser disponibilizados. Não há mais defasagem na disponibilização dos dados, porém estes são constantemente atualizados. Para se ter uma idéia, em dezembro de 2011 os dados de 2009 estão ainda sujeitos à revisão e os de 2010 e 2011 são considerados ainda parciais. Ainda se mantém a crítica em relação ao fato da ficha não contemplar o endereço do local do acidente e a retirada da categoria “Cura com sequela”, bem como da descrição da espécie do escorpião envolvida no acidente foram julgadas inadequadas. Com relação à evolução, a retirada da categoria impede a avaliação da perda de qualidade de vida das vítimas. Com relação à identificação do escorpião, apesar da justificativa de que seu preenchimento vinha sendo feito de forma inconsistente, é preciso salientar que no momento atual, onde os acidentes por escorpião são os mais numerosos no país, é de suma importância conhecer a distribuição geográfica das espécies desses animais. Além disso, o Ministério da Saúde produziu em 2009 o Manual de Controle de Escorpiões, no qual apresenta informações úteis para a identificação desses animais⁽³⁰⁾.

Sistema de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX)

O SINITOX, criado em 1980 e vinculado à Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), é responsável pela coleta, compilação, análise e divulgação dos casos de intoxicação e envenenamento registrados pelos Centros de Informação e Assistência Toxicológica (CIATs)⁽⁷⁾. Os Centros possuem a função de fornecer informação e orientação sobre diagnóstico, prognóstico, tratamento e prevenção das intoxicações, assim como sobre a toxicidade das substâncias químicas e biológicas e os riscos que elas ocasionam à saúde⁽⁹⁾. Funcionam em regime de plantão permanente, 24 horas por dia, todos os dias do ano, e seu atendimento pode ser realizado pelo telefone e também de forma presencial⁽⁹⁾. Atualmente, existem no país 36 Centros de Informação e Assistência Toxicológica localizados em 19 estados e no Distrito Federal. A região Norte possui dois Centros, um no Estado do Amazonas e outro no Pará. A região Nordeste dispõe de nove Centros: um no Piauí, dois em Ceará, um no Rio Grande do Norte, dois na Paraíba, um em Pernambuco, um em Sergipe e um na Bahia. Na região Sudeste está localizado o maior número de Centros: 15, sendo 12 em São Paulo, um no Rio de Janeiro, um em Minas Gerais e um no Espírito Santo. Na região Sul estão em funcionamento seis Centros, dos quais quatro estão localizados no Estado do Paraná, um em Santa Catarina e um no Rio Grande do Sul. Na região Centro-Oeste estão em atividade quatro Centros, um em Mato Grosso do Sul, um em Mato Grosso, um em Goiás e um no Distrito Federal. Para o registro de seus casos, os CIATs utilizam uma Ficha de Notificação e Atendimento, que só foi padronizada em 1997 e implantada em 1999⁽⁵¹⁾. Essa ficha não é específica para o registro de acidentes por animais

peçonhentos, contemplando 17 diferentes agentes tóxicos (medicamentos, agrotóxicos de uso agrícola, agrotóxicos de uso doméstico, produtos veterinários, raticidas, domissanitários, cosméticos, produtos químicos industriais, metais, drogas de abuso, plantas, alimentos, animais peçonhentos/serpentes, animais peçonhentos/aranhas, animais peçonhentos/escorpiões, outros animais peçonhentos/venenosos, animais não-peçonhentos, desconhecido e outro). O envio dos dados pelos CIATs ao SINITOX é realizado de maneira espontânea, o que gera irregularidade em suas participações nas estatísticas divulgadas por esse sistema. Em 1985 o SINITOX iniciou a divulgação dos seus dados, contemplando as notificações de 14 Centros de Informação e Assistência Toxicológica em atividade no país⁽³⁶⁾. O SINITOX não dispõe de um sistema informatizado, e por essa razão utiliza desde 1986 um conjunto de tabelas padronizadas, nas quais os CIATs consolidam seus dados e as enviam ao sistema. As Tabelas 1 a 6, referentes aos casos, possuem em suas linhas as categorias da variável **Agente Tóxico** (13 categorias de 1986 a 1998 e 17 a partir de 1999) e nas colunas as categorias de uma das variáveis **Vítima** (Humana, Animal e Solicitação de Informação), **Causa Determinante** (1986 a 1998) ou **Circunstância** (a partir de 1999), **Faixa Etária**, **Sexo**, **Zona de Ocorrência** (a partir de 1993) e **Evolução**, respectivamente. A Tabela 7 apresenta o detalhamento de cada óbito por **Agente Tóxico**, **Causa Determinante** ou **Circunstância**, **Faixa Etária** e **Sexo**. Essas Tabelas sofreram alterações ao longo do tempo. Em 1992, a variável **Faixa Etária**, que contava com as faixas <1, 1-5, 6-12, 13-20, 21-35, >35 e ignorada, passou a apresentar novos grupos de idade, adotando, a partir daquele ano, os mesmos grupos etários das Estatísticas de Mortalidade divulgadas pelo Ministério da Saúde, <1, 1-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79, 80e+ e ignorada. Em 1993 foram introduzidas duas tabelas, uma para **Zona de Ocorrência** (Urbana, Rural, Ignorada) e uma para discriminar os óbitos por **Agente Tóxico**, **Causa Determinante** ou **Circunstância**, **Faixa Etária** e **Sexo**. Em 1999, com a implantação da Ficha de Notificação e de Atendimento padronizada para os CIATs, houve a inclusão de três novos agentes tóxicos, produtos veterinários, metais e drogas de abuso, bem como a discriminação dos animais peçonhentos em serpentes, aranhas, escorpiões e outros animais peçonhentos/venenosos. Assim, antes de 1999 o SINITOX não dispunha de dados de acidentes por animais peçonhentos discriminados pelo animal agressor. Além disso, o número de acidentes por animais peçonhentos não representa o somatório de acidentes por serpentes, por aranhas e por escorpiões como pode ser observado nos dados referentes aos anos de 1999 a 2009 (Tabela 1). A **Causa Determinante** que antes era subdividida em acidente, abuso, suicídio, profissional, outras e ignorada passou a ser denominada **Circunstância**, com as seguintes categorias: acidente individual, acidente coletivo, acidente ambiental, ocupacional, uso terapêutico, prescrição médica inadequada, erro de administração, auto-medicação,

abstinência, abuso, ingestão de alimento, tentativa de suicídio, tentativa de aborto, violência/homicídio, ignorada e outra. A **Evolução** dos casos que antes era composta de cura, óbito e ignorada, passou a apresentar as seguintes categorias: cura, cura não confirmada, sequela, óbito, óbito outra causa, outra e ignorada⁽⁵¹⁾. É interessante verificar que, em 1999 o SINITOX cria a categoria “sequela” e em 2007 o SINAN exclui de sua ficha a categoria “cura com sequela”.

O SINITOX consolida a informação enviada pelos Centros, gerando estatísticas nacionais e regionais. O fato desse sistema coletar seus dados por intermédio de tabelas, representa seu maior limitador, tanto para as análises dos acidentes por animais peçonhentos, quanto para as intoxicações pelos demais agentes tóxicos.

Os dados do SINITOX referentes ao período de 1985 a 2000 foram disponibilizados em publicações impressas^(36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 52 53). Dados atualizados de 1999 a 2009 encontram-se disponíveis na Internet⁽⁵⁴⁾ e sofrem atualizações constantes, uma vez que os Centros podem encaminhar seus dados para serem incluídos após a Estatística Nacional já ter sido disponibilizada.

O acesso aos dados do SINITOX é muito simples, dado que as tabelas já estão construídas, contudo não há nenhuma liberdade para o usuário criar algo diferente ao que já está sendo apresentado.

As Tabelas disponibilizadas pelo SINITOX na Internet⁽⁵⁴⁾ são separadas primeiramente por Dados Nacionais, Dados Regionais, Dados por Agente Tóxico, depois por Ano (1999 a 2009) e a seguir por Casos e Óbitos. O Quadro 2 apresenta a descrição das Tabelas disponibilizadas pelo SINITOX.

As duas evoluções observadas nos últimos dez anos para o SINITOX foram: a ampliação de sua cobertura com a criação de dois novos Centros, um em Aracaju - Sergipe em 2001 e outro em Teresina - Piauí em 2006, passando de nove para sete Estados (Acre, Amapá, Rondônia, Roraima, Tocantins, Alagoas e Maranhão) sem a presença desse serviço e a ampliação do período referente aos dados disponibilizados na Internet, passando de 1997 a 1999⁽⁵⁾ para 1999 a 2009, bem como a criação das Tabelas com a distribuição das diferentes variáveis por Unidade Federada para cada agente tóxico.

Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS)

O SIH-SUS foi criado em 1991 e seu principal objetivo é o ressarcimento das despesas do atendimento dos pacientes internados nos hospitais que fazem parte do Sistema Único de Saúde (SUS). Seus dados são captados das Autorizações de Internação Hospitalar (AIH), relativas a mais de 11 milhões de internações por ano⁽⁶¹⁾.

O formulário de Autorização de Internação Hospitalar (AIH) é um registro administrativo que identifica o hospital, o paciente, os serviços executados durante a hospitalização e os profissionais envolvidos no cuidado, além de informar os valores pagos pela internação.

O SIH-SUS utiliza o Código Internacional de Doenças - 9ª Revisão (CID-9)⁽⁵⁸⁾ e a 10ª Revisão (CID-10)⁽⁵⁹⁾ para fornecer os diagnósticos principal e secundário das internações. Até 1997 o conteúdo desses campos eram códigos da CID-9 e a partir de 1998 passaram a ser preenchidos com a CID-10. Segundo a CID-9, os códigos relacionados aos acidentes por animais peçonhentos são encontrados na Classificação Suplementar de Causas Externas de Lesões e Envenenamentos e devem ser considerados com quatro dígitos (letra E não considerada), a fim de se obter a discriminação do animal agressor envolvido: E905.0 - intoxicação e reações tóxicas causadas por serpentes e lagartos venenosos, E905.1 - intoxicação e reações tóxicas causadas por aranhas venenosas e E905.2 - intoxicação e reações tóxicas causadas por escorpião⁽⁵⁸⁾. Com respeito à CID-10, os códigos relacionados aos acidentes por animais peçonhentos são encontrados no Capítulo XIX: Lesões e Envenenamentos e algumas outras consequências de Causas Externas e no Capítulo XX: Causas Externas de Morbidade e Mortalidade. Os códigos referentes ao Capítulo XIX são também considerados com quatro dígitos para se obter a discriminação do animal agressor envolvido: T63.0 - veneno de serpente, T63.2 - veneno de escorpião e T63.3 - veneno de aranha. Os códigos referentes ao Capítulo XX são considerados com apenas três dígitos, pois neste caso o quarto dígito não é indicador do animal envolvido, mas sim do local onde ocorreu o acidente: X20 - contato com serpentes e lagartos venenosos, X21 - contato com aranhas venenosas e X22 - contato com escorpiões⁽⁵⁹⁾.

O SIH-SUS conta com três tipos de formulários de Autorização de Internação Hospitalar (AIH), tipos 1, 3 e 5. O tipo 1 é de preenchimento obrigatório em qualquer internação e contém um número que identifica aquela internação, que é copiado nos formulários tipo 3 e 5 em caso de ser necessário seu preenchimento. A AIH do tipo 3 é conhecida como de continuação e contém as informações que por motivos técnicos não foram registradas na AIH do tipo 1. A AIH do tipo 5 é utilizada para a internação de longa permanência de pacientes internados nas especialidades de Psiquiatria, Pacientes sob Cuidados Prolongados e Internação Domiciliar⁽⁶¹⁾. Dessa forma, o total de registros no banco de dados corresponde ao total de formulários de AIH, dos tipos 1, 3 e 5, preenchidos pelos hospitais, enquanto o total de formulários do tipo 1, corresponde ao total de internações⁽⁵⁾.

Através da Internet, o Datasus⁽²³⁾ disponibiliza as principais informações para tabulações de morbidade sobre as bases de dados do SIH-SUS, também com o uso do aplicativo TabNet. Estão disponíveis dados anuais de 1984 a 1991 e mensais de janeiro de 1992 a setembro de 2011. Os dados referem-se ao **número de internações** (quantidade de AIHs pagas no período, não considerando as de prorrogação (longa permanência), sendo este valor aproximado das internações, pois as transferências e reinternações estão aqui computadas), ao **número de AIHs pagas** (quantidade de AIHs pagas no período, tanto de novas internações como de prorrogação

(longa permanência), sendo que as AIHs rejeitadas não estão computadas), ao **valor total** (valor referente às AIHs pagas no período, sendo que este valor não corresponde obrigatoriamente ao valor repassado ao estabelecimento, pois, dependendo da situação das unidades, estes recebem recursos orçamentários ou pode haver retenções e pagamentos de incentivos, não aqui apresentados. Portanto, este valor deve ser considerado como o valor aprovado da produção), ao **valor de serviços hospitalares** (valor dos serviços hospitalares (SH) referente às AIHs pagas no período. Aplicam-se as mesmas observações referentes ao valor total), ao **valor de serviços profissionais** (valor dos serviços profissionais (SP) referente às AIHs pagas no período. Aplicam-se as mesmas observações referentes ao valor total), ao **valor médio da AIH** (valor médio das AIHs pagas no período), ao **valor médio da internação** (valor médio das AIHs pagas, computadas como internações, no período), aos **dias de permanência** (total de dias de internação referentes às AIHs pagas no período. São contados os dias entre a data de internação e a data da alta), a **média de permanência** (média de permanência das internações referentes às AIHs pagas, computadas como internações, no período), aos **óbitos** (quantidade de internações que tiveram alta por óbito, nas AIHs pagas no período) e a **taxa de mortalidade** (razão entre a quantidade de óbitos e o número de AIHs pagas, computadas como internações, no período, multiplicada por 100).

O acesso a esses dados está dividido da seguinte forma:

Geral: por local de internação (de 1984 a 2007 e a partir de 2008) e por local de residência (de 1995 a 2007 e a partir de 2008) e **Causas Externas**, por local de internação (de 1998 a 2007 e a partir de 2008) e por local de residência (de 1998 a 2007 e a partir de 2008).

Para se obter dados referentes aos acidentes por animais peçonhentos, todas as seleções relacionadas a “Geral” não são adequadas, uma vez que os códigos considerados para os diagnósticos principal e secundário não são detalhados suficientemente para se chegar ao animal agressor (serpente, aranha, escorpião) ou mesmo aos acidentes por animais peçonhentos. Nessas situações, os códigos disponíveis referem-se: aos Capítulos da CID-10, a Lista de Morbidade da CID-10, aos Capítulos da CID-9, a Lista Básica da CID-9 e a Lista Estendida da CID-9.

Ao considerar as “Causas Externas”, os códigos relacionados aos diagnósticos principal e secundário são dados por: Grande Grupo de Causas, Grupo de Causas e Categoria de Causas. Apenas a Categoria de Causas discrimina o animal agressor da seguinte forma: X20 - Contato c/serpentes e lagartos venenosos, X21 - contato c/aranhas venenosas e X22 - contato c/escorpiões e, portanto, é a única seleção que deve ser utilizada para as tabulações para esse tipo de agravo à saúde.

Para a construção das tabelas, as seguintes variáveis são disponibilizadas: **Ano/mês processamento**, **Ano processamento**, **Mês processamento** (período do processamento da

informação, sendo igual ao mês anterior ao da apresentação da AIH para faturamento. Corresponde geralmente ao mês da alta), **Grande Grupo Causas** (Causa da internação de Causas Externas, segundo a CID-10), **Grupo de Causas** (Causa da internação de Causas Externas, segundo a CID-10), **Categoria de Causas** (Causa da internação de Causas Externas, segundo a CID-10), **Faixa Etária 1** (<1, 1-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79, 80e+ e ignorada); **Faixa Etária 2** (<1, 1-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69, 70-74, 75-79, 80e+ e ignorada); **Sexo** (masculino, feminino e ignorado). Salienta-se que a Faixa Etária 1 apresenta as mesmas categorias utilizadas pelo SINITOX e pelo SIM.

As variáveis geográficas como **Município**, **Microrregião**, **Regional de Saúde**, **Reg Saúde/Municip**, **Macrorreg de Saúde**, **Macrorreg/Municip**, **Reg.Metropolitana**, **Agglomerado urbano**, **Região**, **Região/UF** e **Unid.Federação** podem estar relacionadas ao local onde a unidade hospitalar está estabelecida ou ao local de residência do paciente, conforme informado pela unidade hospitalar. As variáveis **Microrreg de Saúde** e **Microrreg/Municip** referem-se apenas ao local de residência. Já a **Unid.Fed.-ZI**, de acordo com a sistemática de pagamento das AIH, alguns hospitais estão vinculados a uma UF, denominada UF-ZI, que não corresponde à UF de sua localização.

O quadro 3 apresenta os passos necessários para a construção de uma tabela para as internações registradas por hospitais do Brasil públicos e conveniados ao SUS, no período de 1998 a 2007, decorrentes de acidentes por animais peçonhentos, distribuídos por animal agressor e ano.

É importante salientar que o SIH-SUS ao realizar suas tabulações considera para as internações decorrentes de acidentes por serpentes, por exemplo, apenas os casos em que o código X20 tenha aparecido no diagnóstico principal ou no secundário e que no diagnóstico principal só tenham aparecido os códigos S, T e logicamente X20. Assim, internações decorrentes de acidentes ofídicos classificados apenas com o código T63.0 do Capítulo XIX não foram contabilizados, assim como os casos em que tiveram o código X20 no diagnóstico secundário e um código diferente de S, T e X20 no diagnóstico principal também não foram considerados.

Dessa forma, apesar da facilidade em acessar os dados diretamente da Internet, os resultados obtidos são questionáveis, diferentes e quase sempre inferiores daqueles obtidos por Bochner & Struchiner⁽⁵⁾, como podem ser observados nas Tabelas 1 e 2. Esses autores utilizaram os CD-ROMs anuais referentes ao Movimento de Autorização de Internação Hospitalar - Arquivos Reduzidos, disponíveis na época para os anos de 1993 a 1999^(12 13 14 15 16 17 18), e construíram arquivos anuais para serpentes, aranhas e escorpiões, contendo cada um deles todas as internações que apresentaram Tipo de AIH igual a 1 e em seu diagnóstico principal códigos da CID-9 (E905.0 - serpente, E905.1 - aranha e E905.2 - escorpião), para os anos de 1993 a 1996, ou em seu diagnóstico principal

ou secundário códigos da CID-9 (E905.0 - serpente, E905.1 - aranha e E905.2 - escorpião), para o ano de 1997, ou em seu diagnóstico principal ou secundário códigos da CID-10 (T63.0 ou X20 - serpente, T63.3 ou X21 - aranha, T63.2 ou X22 - escorpião), para os anos de 1998 em diante, todos compatíveis com esse tipo de acidente. Para tanto, existem os programas executáveis EXPDBF e APPENDA, fornecidos em todos esses CD-ROMs, que permitem a descompactação de arquivos com extensão DBC para DBF e a formação de novos arquivos DBF, selecionando os campos e os registros desejados, segundo critérios de seleção para as variáveis envolvidas. Benedicto⁽⁴⁾ detalha a utilização do programa APPENDA na geração de arquivos de óbitos por ocorrência e por residência para os municípios da microrregião de Ribeirão Preto. O Quadro 4 apresenta os passos necessários para a construção do arquivo referente às internações decorrentes de acidentes ofídicos ocorridos no ano de 1998 com a aplicação do programa APPENDA.

É importante salientar que ao trabalhar com as bases de dados tem-se acesso a todas as variáveis coletadas pelo sistema, o que aumenta o espectro das análises, permitindo inclusive verificar inconsistências e avaliar a qualidade dos dados.

No trabalho de Bochner & Struchiner⁽⁵⁾ foram constatados problemas no preenchimento do diagnóstico principal e secundário para os anos de 1998 e 1999, onde podia se verificar dois animais envolvidos no mesmo acidente. Para evitar que um mesmo caso fosse contabilizado em dois arquivos diferentes, os autores criaram um critério para separar os casos referentes a cada animal. Foi definido dar prioridade ao diagnóstico principal, contabilizando serpentes, aranhas e escorpiões em seus próprios arquivos, ou seja, retirando-os dos outros, e o que fosse referente aos demais animais, como outros répteis, outros artrópodes, peixes, outros animais marinhos, outros animais venenosos e animal venenoso não especificado, eram mantidos em seus arquivos de origem. Por exemplo, no arquivo de serpentes, baseado no diagnóstico principal, devem ser retirados apenas os registros que apresentam em seu diagnóstico principal, códigos referentes a aranhas e escorpiões, ou seja, X21, X22, T63.2 e T63.3. Este critério é praticamente oposto a regra adotada pelo sistema SIH-SUS na disponibilização dos dados pela Internet, onde é dada prioridade aos códigos do Capítulo XX (X20, X21 e X22), estes mais utilizados no preenchimento do diagnóstico secundário, em detrimento ao Capítulo XIX (T63.0, T63.2, T63.3), que por sua vez são mais utilizados no preenchimento do diagnóstico principal. Dessa forma, se no diagnóstico principal estiver o código T63.0 (serpente) e no diagnóstico secundário o código X21 (aranha), por exemplo, este caso será classificado como uma internação decorrente de acidente por aranha pela tabela disponibilizada pelo SIH-SUS e, segundo Bochner & Struchiner⁽⁵⁾, será classificado como decorrente de acidente por serpente. Nesse trabalho será mantido o critério adotado por esses autores, uma vez que os dados por eles

apresentados serão atualizados até 2010. Para tanto, serão seguidos os passos descritos no Quadro 4, para serpentes, aranhas e escorpiões para os anos de 2000 a 2010, com base nos dados dos CD-ROMs anuais referentes ao Movimento de Autorização de Internação Hospitalar, de 2000 a 2002^(19 20 21) e nos arquivos de dados disponibilizados na Internet pelo Datasus⁽²⁴⁾, para os anos de 2003 a 2010. O Quadro 5 apresenta os passos necessários para acessar e salvar os arquivos reduzidos do SIH-SUS, disponíveis na Internet, referentes ao ano de 2003, por exemplo. A título de comparação, os dados obtidos diretamente das tabelas na Internet também serão apresentados nas Tabelas 1 e 2.

Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM)

O Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) foi desenvolvido e implantado no Brasil pelo Ministério da Saúde em 1975, envolvendo alguns estados que já coletavam essas informações, com o ajuste dos respectivos sistemas, e todos os municípios de capital. A partir da criação do SIM foi possível a captação de dados sobre mortalidade, de forma abrangente, para subsidiar as diversas esferas de gestão na saúde pública. Com base nessas informações é possível realizar análises de situação, planejamento e avaliação das ações e programas na área^(27 33).

Para fornecer a causa básica do óbito, o SIM utilizou o Código Internacional de Doenças - 9ª Revisão (CID-9)⁽⁵⁸⁾ até 1995. A partir de 1996, esse campo passou a ser preenchido pela 10ª Revisão (CID-10)⁽⁵⁹⁾.

Segundo a CID-9, os códigos relacionados aos acidentes por animais peçonhentos para o registro de mortalidade são os mesmos utilizados para o registro de morbidade, ou seja, E905.0 para serpente, E905.1 para aranha e E905.2 para escorpião⁽⁵⁸⁾. Com respeito à CID-10, para o registro da mortalidade serão utilizados apenas os códigos X20 para serpente, X21 para aranha e X22 para escorpião⁽⁵⁹⁾.

Através da Internet, o Datasus e a Secretaria de Vigilância em Saúde⁽²⁵⁾ disponibilizam as principais informações para tabulações de mortalidade sobre as bases de dados do SIM. Estão disponíveis dados anuais de 1979 a 2009. Os dados referem-se aos **óbitos por residência** (número de óbitos ocorridos, contados segundo o local de residência do falecido) e aos **óbitos por ocorrência** (número de óbitos ocorridos, contados segundo o local de ocorrência do óbito).

O acesso a esses dados está dividido da seguinte forma:

Mortalidade - 1996 a 2009, pela CID-10 (Mortalidade geral; Óbitos infantis; Óbitos de mulheres em idade fértil e óbitos maternos; Óbitos por causas externas e Óbitos fetais); **Dados preliminares de 2010** (Nascidos vivos, Mortalidade geral, Óbitos infantis, Óbitos de mulheres em idade fértil e óbitos maternos, Óbitos por causas externas e Óbitos fetais); **Mortalidade - 1979 a 1995, pela CID-9** (Mortalidade geral, Óbitos infantis, Óbitos por causas externas e Óbitos fetais).

Para se obter óbitos referentes aos acidentes por animais peçonhentos, apenas a seleção "Óbitos por causas externas"

é adequada. Contudo, para os anos de 1979 a 1995, os códigos considerados para o preenchimento da causa básica eram Grande Grupo CID9, Grupo CID9 e Categoria CID9, não detalhados suficientemente para se chegar ao animal agressor (serpente, aranha, escorpião) ou mesmo aos acidentes por animais peçonhentos, uma vez que o código era apresentado com dois ou no máximo três dígitos (letra E não considerada) (E905 – Intoxicações e reações tóxicas animais e plantas venenosas). Assim, apenas os dados de 1996 a 2009 poderão ser acessados diretamente pela Internet, com o uso do aplicativo TabNet.

Para a construção das tabelas, as seguintes variáveis são disponibilizadas: **Ano do Óbito** (Ano de ocorrência do óbito. Estão disponíveis os dados a partir de 1979), **Grande Grupo CID9, Grupo CID9, Categoria CID9, Grande Grupo CID10, Grupo CID10, Categoria CID10** (Causa do óbito, segundo a CID-9 até 1995 e a partir de 1996, CID-10. Por não existir uma relação biunívoca entre a CID-9 e a CID-10, não existe uma tabela de conversão direta entre as classificações), **Sexo** (masculino, feminino, ignorado), **Faixa Etária** (<1, 1-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79, 80+, ignorada), **Faixa Etária OPS** (<1, 1-4, 5-14, 15-24, 25-34, 35-44, 45-54, 55-64, 65-74, 75+, ignorada), **Faixa Etária det** (0-6 dias, 7-27 dias (incluindo os menores de 1 mês com idade ignorada), 1-11 meses, <1ano, mas ignorado o número de horas, dias ou meses, 1-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 54-59, 60-64, 65-69, 70-74, 75-79, 80+, ignorada), **Faixa Etária (menores de 1 ano)** (0-6 dias, 7-27 dias (incluindo os menores de 1 mês com idade ignorada), 1-11 meses, <1 ano, mas ignorado o número de horas, dias ou meses), **Município, Região metropolitana, Microrregião, Aglomerado Urbano, Regional de Saúde, Macrorregional de Saúde, UF ou Região de residência do falecido** (se estiver sendo tabulado óbitos por residência) ou de ocorrência do óbito (se estiver sendo tabulado óbitos por ocorrência), **Escolaridade** (Nenhuma, 1º grau, 2º grau, Superior, ignorado), **Estado civil** (Solteiro, Casado, Viúvo, Separado judicialmente, Outro, ignorado), **Local de ocorrência** (Hospital, Outro estabelecimento de saúde (a partir de 1998), Domicílio, Via pública, Outros, ignorado), **Acid. Trabalho** (Sim, Não, ignorado).

O Quadro 6 apresenta os passos para construir uma tabela para óbitos ocorridos no Brasil, no período de 1998 a 2007, decorrentes de acidentes por animais peçonhentos distribuídos por animal agressor e ano.

Ao contrário do que foi observado no acesso aos dados do SIH pela Internet, onde foram identificados problemas com a recuperação da informação acerca dos acidentes por animais peçonhentos, o acesso aos dados do SIM pela Internet, a partir de 1996, se mostrou adequada e bastante simples de ser operada por qualquer tipo de usuário.

Para a obtenção dos óbitos disponibilizados pelo SIM, Bochner & Struchiner⁽⁵⁾ utilizaram o CD-ROM do Sistema de Informação sobre Mortalidade. 1979-1998. Dados de De-

claração de Óbito⁽²²⁾ e construíram arquivos para serpentes, aranhas e escorpiões para os anos de 1979 a 1998, contendo todas as variáveis disponibilizadas pelo sistema, sendo a causa básica do óbito (CAUSABAS) utilizada para selecionar os óbitos de interesse. De 1979 a 1995, os códigos associados a variável CAUSABAS para selecionar os óbitos decorrentes de acidentes por serpentes, por aranhas e por escorpiões são: “9050” (E905.0), “9051” (E905.1) e “9052” (E905.2), respectivamente. De 1996 em diante, os códigos a serem utilizados são: “X20”, “X21” e “X22”, respectivamente.

Para a construção desses arquivos, os programas executáveis EXPDBF e APPENDA são utilizados da mesma forma como já apresentado para os arquivos de internações hospitalares (Quadro 4).

Os arquivos de dados de declaração de óbitos do SIM se encontram também disponíveis no site do Datasus para os anos de 1979 a 2009⁽²⁶⁾, separados por: Residentes por UF e Ano, Óbitos fetais por Ano, Óbitos maternos por Ano, Óbitos infantis por Ano e Óbitos por causas externas por Ano, sendo estes últimos os de interesse para o estudo dos acidentes por animais peçonhentos. Esses arquivos possuem extensão DBC e seus nomes são iniciados pelas letras DO, pois referem-se à declaração de óbitos, o que faz com que na primeira tela do programa APPENDA, as letras iniciais dos arquivos a anexar sejam DO* ao invés de RD*.

Série histórica de casos e óbitos referentes a acidentes por animais peçonhentos

Com base nos dados acessados nos quatro sistemas nacionais de informação SINAN, SINITOX, SIH-SUS e SIM e nos arquivos de internações e óbitos construídos para serpentes, aranhas e escorpiões, foi possível construir duas séries históricas, uma para casos de 1985 a 2010 (Tabela 1) e outra para óbitos de 1979 a 2010 (Tabela 2).

Conclusão

O SINITOX mostrou-se o sistema mais frágil para a análise dos acidentes por animais peçonhentos. Apresenta baixa cobertura, atraso na disponibilização dos dados e inexistência de flexibilidade na busca da informação de acordo com os interesses do usuário.

O SIH-SUS, por sua vez, apesar de apresentar dados com rapidez e de forma mais flexível para as consultas dos usuários na Internet, se mostrou inadequado ao apresentar internações decorrentes de acidentes por animais peçonhentos, estes previamente definidos, não permitindo ao usuário criar suas próprias regras para a definição de caso. Por outro lado, o sistema permite o acesso à base de dados. Contudo, essa tarefa não é simples e nem trivial para usuários não acostumados a esse tipo de trabalho, que são muitas das vezes quem mais necessita da informação para a tomada de decisão.

O SIM, apesar de disponibilizar apenas óbitos e com defasagem de quase dois anos, constitui um sistema com

cobertura universal, de fácil acesso na Internet por parte de qualquer usuário, fazendo com que mereça ser considerado nas análises epidemiológicas desse agravo à saúde. Além disso, permite o acesso ao seu banco de dados. Nos últimos anos pode-se observar um comportamento atípico ao esperado, quando o número de óbitos do SIM é superado pelos do SINAN, mesmo depois desse último sistema ter seus óbitos separados em óbitos pelo agravo notificado e óbitos por outra causa, o que merece estudos mais aprofundados.

O número de casos apresentado pelo SINAN, bem acima dos demais, somado ao fato de ser o único a apresentar um módulo específico para o registro de acidentes por animais peçonhentos, com disponibilização regular, rápida e simplificada de parte de seus dados via Internet, mostrou ser este o único sistema com potencial para tornar-se referência no acompanhamento e controle desse agravo à saúde.

Contudo, apesar da evolução apresentada nos últimos dez anos, o SINAN necessita ainda de ajustes e melhorias que só irão ocorrer à medida que seus dados sejam cada vez mais utilizados, analisados e criticados.

Referências Bibliográficas

1. Amaral A. Campanhas Anti-Ophidicas. Mem. Inst. Butantan, 5: 195-232, 1930.
2. Araújo FAA, Santalúcia, M, Cabral RF. Epidemiologia dos Acidentes por Animais Peçonhentos. In: Cardodo JLCC, França FOS, Fan HW, Málaque CMS, Haddad Jr. V. (org.). Animais Peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes. São Paulo: Editora Sarvier, p. 6-12, 2003.
3. Barroso RD. Ofidismo no Brasil. Bol. Inst. Vital Brazil, 26: 35-47, 1944.
4. Benedicto, RP. Causas múltiplas de morte relacionadas ao consumo de álcool na microrregião de Ribeirão Preto – SP, 1996 a 2007. [dissertação de Mestrado]. Ribeirão Preto: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, 2011.
5. Bochner R, Struchiner CJ. Acidentes por animais peçonhentos e sistemas nacionais de informação. Cad. saúde pública, 18: 735-746, 2002.
6. Bochner R, Struchiner CJ. Epidemiologia dos acidentes ofídicos nos últimos 100 anos no Brasil: uma revisão. Cad. saúde pública, 19: 7-16, 2003.
7. Bochner R, Fiscina VM. Panorama das Intoxicações e Envenenamentos registrados no Brasil pelo Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX). Revista Racine, 106: 44-58, 2008. Disponível em: <http://www.racine.com.br/portal-racine/vigilancia-sanitaria/agrotoxicos-e-toxicologia/panorama-das-intoxicacoes-e-envenenamentos-registrados-no-brasil-pelo-sistema-nacional-de-informacoes-toxico-farmacologicas-sinitox>. Acesso em: 12/11/2011.
8. Bochner R, Fiszton, JT, Machado, C. Mudanças na Ficha de Investigação de Acidentes por Animais Peçonhentos: consequências para as análises epidemiológicas. In: Resumos do VIII Congresso Brasileiro de Epidemiologia, 12 a 16 de novembro, São Paulo, [CD-ROM], 2011.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada. RDC nº 19, de 03 de fevereiro de 2005. Cria a Rede Nacional de Centros de Informação e Assistência Toxicológica (RENACIAT). Diário Oficial da União 2005, 04 fev. Disponível em: http://www.saude.mg.gov.br/atos_normativos/legislacao-sanitaria/estabelecimentos-de-saude/assistencia-toxicologica/RDC_19.pdf
10. Brasil. Ministério da Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Série histórica de casos de agravos e doenças infecciosas e parasitárias – Brasil – 1980 a 1996. Inf. epidemiol. SUS, 1:33-38, 1997.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Casos

- de agravos e doenças infecciosas e parasitárias notificados de janeiro a dezembro de 1997 e igual período de 1998, por unidade federada, Brasil. *Inf. epidemiol. SUS*, 4:55-60, 1998.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Movimento de Autorização de Internação Hospitalar. Arquivos Reduzidos, 1993 [CD-ROM]. Brasília: Ministério da Saúde, 1993.
 13. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Movimento de Autorização de Internação Hospitalar. Arquivos Reduzidos, 1994 [CD-ROM]. Brasília: Ministério da Saúde, 1994.
 14. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Movimento de Autorização de Internação Hospitalar. Arquivos Reduzidos, 1995 [CD-ROM]. Brasília: Ministério da Saúde, 1995.
 15. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Movimento de Autorização de Internação Hospitalar. Arquivos Reduzidos, 1996 [CD-ROM]. Brasília: Ministério da Saúde, 1996.
 16. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Movimento de Autorização de Internação Hospitalar. Arquivos Reduzidos, 1997 [CD-ROM]. Brasília: Ministério da Saúde, 1997.
 17. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Movimento de Autorização de Internação Hospitalar. Arquivos Reduzidos, 1998 [CD-ROM]. Brasília: Ministério da Saúde, 1998.
 18. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Movimento de Autorização de Internação Hospitalar. Arquivos Reduzidos, 1999 [CD-ROM]. Brasília: Ministério da Saúde, 1999.
 19. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Movimento de Autorização de Internação Hospitalar. Arquivos Reduzidos, 2000 [CD-ROM]. Brasília: Ministério da Saúde, 2000.
 20. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). AIH. Movimento de Autorização de Internação Hospitalar. Anual/2001 [CD-ROM]. Brasília: Ministério da Saúde, 2001.
 21. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). AIH. Movimento de Autorização de Internação Hospitalar. Anual/2002 [CD-ROM]. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.
 22. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Sistema de Informação sobre Mortalidade, 1979 – 1998. Dados de Declaração de Óbito. CD-ROM. Brasília: Ministério da Saúde, 2001.
 23. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Informações de Saúde. Epidemiológicas e Morbidade. Morbidade Hospitalar do SUS. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203>. Acesso em 10/12/2011.
 24. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Serviços. Transferência de Arquivos. SIHSUS Reduzida. Arquivo de Dados. <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0701&item=1&acao=11>. Acesso em 10/12/2011.
 25. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Informações de Saúde. Estatísticas Vitais - Mortalidade e Nascidos Vivos. Mortalidade - 1996 a 2009, pela CID-10. Óbitos por causas externas. Mortalidade - 1979 a 1995, pela CID-9. Óbitos por causas externas. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205>. Acesso em 10/12/2011.
 26. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Serviços. Transferência de Arquivos. SIM. Arquivos de dados dissemináveis com as Declarações de Óbitos, desde 1979, não identificados. Mortalidade. Download de arquivos. Arquivos de 1979 a 1995, codificados pela CID-9. Arquivos de 1996 em diante, codificados pela CID-10. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/sim/dados/indice.htm>. Acesso em 10/12/2011.
 27. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Manual de procedimento do sistema de informações sobre mortalidade. Brasília: Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde, 36p., 2001.
 28. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Sinan: normas e rotinas. 2ª ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2007. 68p. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/07_0098_M.pdf. Acesso em: 11/11/2011.
 29. Brasil. Ministério da Saúde. SINAN. Tabulação de Dados. 2001 a 2006 e a partir de 2007. Acidente por Animais Peçonhentos. Notificações registradas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan. Disponível em: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/>. Acesso em: 11/11/2011.
 30. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de Controle de Escorpiões. Série B. Textos Básicos de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 72p. Disponível em: http://www.cevap.org.br/downloads/manual_escorpiones.pdf. Acesso em: 04/12/2011.
 31. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS Nº 2.472, de 31 de agosto de 2010. Define as terminologias adotadas em legislação nacional, conforme disposto no Regulamento Sanitário Internacional 2005 (RSI 2005), a relação de doenças, agravos e eventos em saúde pública de notificação compulsória em todo o território nacional e estabelecer fluxo, critérios, responsabilidades e atribuições aos profissionais e serviços de saúde. Disponível em: http://www.poderesauda.com.br/portal/images/stories/Publicaes_-_01.09.2010_-_2.pdf. Acesso em 22/12/2011.
 32. Brazil, V. A defesa contra o ophidismo. São Paulo: Pocai & Weiss, 152p., 1911.
 33. Carvalho DM. Grandes sistemas nacionais de informação em saúde: Revisão e discussão da situação atual. *Inf. epidemiol. SUS*, 4:7-46, 1997.
 34. Carvalho MS. Informação: da produção à utilização. In: S Rozenfeld (org.) Fundamentos da Vigilância Sanitária. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, p. 235-256, 2000.
 35. Fonseca F. Animais Peçonhentos. São Paulo: Empresa Gráfica da “Revista dos Tribunais” Ltda/Instituto Butantan, 1949.
 36. Fundação Oswaldo Cruz. Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas. Intoxicações no Brasil. Morbidade e Mortalidade. Registro de Dados dos Centros de Informação Toxicológica, 1985. Porto Alegre: SNITF, Fundação Oswaldo Cruz, 1986.
 37. Fundação Oswaldo Cruz. Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas. Relatório de Cadastro de Casos, 1986. Porto Alegre: SNITF, Fundação Oswaldo Cruz, 1987.
 38. Fundação Oswaldo Cruz. Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas. Coordenação do Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas. Estatística, 1987. Porto Alegre: SNITF, Fundação Oswaldo Cruz, 1988.
 39. Fundação Oswaldo Cruz. Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas. Estatística, 1988. Porto Alegre: SNITF, Fundação Oswaldo Cruz, 1989.
 40. Fundação Oswaldo Cruz. Programa Nacional Integrado de Informações Tóxico-Farmacológicas. Casos de Intoxicação Atendidos pelos Centros de Toxicologia. Brasil, 1989. Porto Alegre: PRONITOX, Fundação Oswaldo Cruz, 1990.
 41. Fundação Oswaldo Cruz. Programa Nacional Integrado de Informações Tóxico-Farmacológicas. Estatística Anual de Intoxicação Humana. Centros de Informações Toxicológicas. Brasil, 1990. Rio de Janeiro: PRONITOX, Superintendência de Informação Científica e Tecnológica, Fundação Oswaldo Cruz, 1991.
 42. Fundação Oswaldo Cruz. Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas. Estatística Anual de Casos de Intoxicação e Envenenamento. Brasil, 1991. Rio de Janeiro: SINITOX, Centro de Informação Científica e Tecnológica, Fundação Oswaldo Cruz, 1992.
 43. Fundação Oswaldo Cruz. Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas. Estatística Anual de Casos de Intoxicação e Envenenamento. Brasil, 1992. Rio de Janeiro: SINITOX, Centro de Informação Científica e Tecnológica, Fundação Oswaldo Cruz, 1993.
 44. Fundação Oswaldo Cruz Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas. Estatística Anual de Casos de Intoxicação e

- Envenenamento. Brasil, 1993. Rio de Janeiro: SINITOX, Centro de Informação Científica e Tecnológica, Fundação Oswaldo Cruz, 1995.
45. Fundação Oswaldo Cruz. Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas. Estatística Anual de Casos de Intoxicação e Envenenamento. Brasil, 1994. Rio de Janeiro: SINITOX, Centro de Informação Científica e Tecnológica, Fundação Oswaldo Cruz, 1996.
 46. Fundação Oswaldo Cruz. Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas. Estatística Anual de Casos de Intoxicação e Envenenamento. Brasil, 1995. Rio de Janeiro: SINITOX, Centro de Informação Científica e Tecnológica, Fundação Oswaldo Cruz, 1997.
 47. Fundação Oswaldo Cruz. Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas. Revisão da Estatística Anual de Casos de Intoxicação e Envenenamento. Brasil, 1995. Rio de Janeiro: SINITOX, Centro de Informação Científica e Tecnológica, Fundação Oswaldo Cruz, 1998.
 48. Fundação Oswaldo Cruz. Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas. Revisão da Estatística Anual de Casos de Intoxicação e Envenenamento Brasil, 1996. Rio de Janeiro: SINITOX, Centro de Informação Científica e Tecnológica, Fundação Oswaldo Cruz, 1998.
 49. Fundação Oswaldo Cruz. Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas. Revisão da Estatística Anual de Casos de Intoxicação e Envenenamento. Brasil, 1997. Rio de Janeiro: SINITOX, Centro de Informação Científica e Tecnológica, Fundação Oswaldo Cruz, 1999.
 50. Fundação Oswaldo Cruz. Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas. Estatística Anual de Casos de Intoxicação e Envenenamento. Brasil, 1998. Rio de Janeiro: SINITOX, Centro de Informação Científica e Tecnológica, Fundação Oswaldo Cruz, 1999.
 51. Fundação Oswaldo Cruz. Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas. Manual de Preenchimento da Ficha de Notificação e de Atendimento. Centros de Informação, de Controle e de Atendimento Toxicológico. Rio de Janeiro: SINITOX, Centro de Informação Científica e Tecnológica, Fundação Oswaldo Cruz, 2001.
 52. Fundação Oswaldo Cruz. Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas. Revisão da Estatística Anual de Casos de Intoxicação e Envenenamento. Brasil, 1999. Rio de Janeiro: SINITOX, Centro de Informação Científica e Tecnológica, Fundação Oswaldo Cruz, 2002.
 53. Fundação Oswaldo Cruz. Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas. Estatística Anual de Casos de Intoxicação e Envenenamento. Brasil, 2000. Rio de Janeiro: SINITOX, Centro de Informação Científica e Tecnológica, Fundação Oswaldo Cruz, 2002.
 54. Fundação Oswaldo Cruz. Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde. Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas. Registros de Intoxicações. Dados Nacionais. 1999 a 2009. Disponível em: http://www.fiocruz.br/sinitox_novo/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?sid=8. Acesso em 11/11/2011.
 55. Machado C. Acidentes crotálicos no Estado do Rio de Janeiro: há problemas de informação? [dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Programa de Pós-Graduação em Informação e Comunicação em Saúde. Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde. Fundação Oswaldo Cruz, 2011.
 56. Magalhães O. Campanha Antiofídica em Minas Gerais. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 56: 291-371, 1958.
 57. Oliveira RC, Fan HW, Sifuentes, DN. Epidemiologia dos Acidentes por Animais Peçonhentos. In: Cardoso JLCC, França FOS, Fan HW, Málaque CMS, Haddad Jr. V. (org.). Animais Peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes. 2ª Edição. São Paulo: Editora Sarvier, p. 6-21, 2009.
 58. Organização Mundial de Saúde. Manual da Classificação Estatística Internacional de Doenças, Lesões e Causas de Óbito – Nona Conferência de Revisão. São Paulo: Centro da OMS para Classificação de Doenças em Português, 1985.
 59. Organização Mundial da Saúde. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, 10ª Revisão. v. 1. São Paulo: Centro Colaborador da OMS para a Classificação de Doenças em Português, 1993.
 60. Pentead DC. Accidentes ophidicos: efeitos do tratamento específico sobre a mortalidade ophidica. Coletânea dos Trabalhos do Instituto Butantan (1901-1917), 1: 325-31, 1918.
 61. Santos AC. Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde: documentação do sistema para auxiliar o uso das suas informações [dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em Gestão da Informação e Comunicação em Saúde. Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca. Fundação Oswaldo Cruz, 2009.

Quadro 1: Passos necessários para a construção, com base no SINAN, de uma tabela para os acidentes ofídicos ocorridos no Estado do Rio de Janeiro, nos anos de 2002 e 2003, distribuídos por município da notificação e gênero da serpente agressora.

1º Passo	Acesse o endereço: http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/ .
2º Passo	Clique em “ Tabulação de Dados ”.
3º Passo	Selecione “ Dados - 2001 a 2006 (exceto Hanseníase e Tuberculose) ”.
4º Passo	Selecione “ Acidente por Animais Peçonhentos ”.
5º Passo	Selecione na Linha “Munic. Notificação”.
6º Passo	Selecione na Coluna “Tipo Serpente”.
7º Passo	Em Períodos Disponíveis , marque todos os anos, de 2001 a 2007. Esses anos se referem ao ano da notificação e não ao do acidente e por essa razão devem ser sempre marcados. Para marcar todos os anos, marque o ano de 2007, vá até o ano de 2001, aperte a tecla Shift e a mantenha pressionada para então marcar o ano de 2001.
8º Passo	Nas Seleções Disponíveis , selecione: Ano Acidente: “2002” e “2003”. Para marcar esses dois anos, após marcar o ano de 2002, aperte a tecla Ctrl e a mantenha pressionada para então marcar o ano de 2003. UF Ocorrência: “Rio de Janeiro”. Para as demais variáveis, mantenha selecionado “todas as categorias”.
9º Passo	Clique no botão “Mostra”. Para a construção de tabelas referentes ao período de 2007 em diante, o procedimento é análogo, bastando no 3º Passo selecionar “A partir de 2007 (todos agravos)” ao invés de “Dados - 2001 a 2006 (exceto Hanseníase e Tuberculose)”.

Quadro 2: Descrição das tabelas disponibilizadas pelo SINITOX na Internet para cada ano (1999 a 2009) para Dados Nacionais, Dados Regionais e Dados por Agente Tóxico.

Dados Nacionais	Dados Regionais	Dados por Agente Tóxico
Casos		
1. Região/Centro x Vítima		
2. Região/Centro x Casos, Óbitos e Letalidade		
3. Agente Tóxico x Casos, Óbitos e Letalidade x Região	1. Agente Tóxico x Centro	
4. Agente Tóxico x Vítima	2. Agente Tóxico x Vítima	
5. Agente Tóxico x Trimestre	3. Agente Tóxico x Trimestre	
6. Agente Tóxico x Circunstância	4. Agente Tóxico x Circunstância	1. Unidade Federada x Circunstância
7. Agente Tóxico x Faixa Etária	5. Agente Tóxico x Faixa Etária	2. Unidade Federada x Faixa Etária
8. Agente Tóxico x Sexo	6. Agente Tóxico x Sexo	3. Unidade Federada x Sexo
9. Agente Tóxico x Zona de Ocorrência	7. Agente Tóxico x Zona de Ocorrência	4. Unidade Federada x Zona de Ocorrência
10. Agente Tóxico x Evolução	8. Agente Tóxico x Evolução	5. Unidade Federada x Evolução
Óbitos		
	9. Agente Tóxico e Centro	
11. Agente Tóxico x Circunstância	10. Agente Tóxico e Circunstância	6. Unidade Federada x Circunstância
12. Agente Tóxico x Faixa Etária	11. Agente Tóxico e Faixa Etária	7. Unidade Federada x Faixa Etária
13. Agente Tóxico x Sexo	12. Agente Tóxico e Sexo.	8. Unidade Federada x Sexo

Quadro 3: Passos necessários para a construção, com base no SIH-SUS, de uma tabela para as internações registradas por hospitais do Brasil públicos e conveniados ao SUS, no período de 1998 a 2007, decorrentes de acidentes por animais peçonhentos, distribuídos por animal agressor e ano.

1º Passo	Acesse o endereço: http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203 .
2º Passo	Em Morbidade Hospitalar do SUS, clique em “Causas Externas, por local de internação - de 1998 a 2007”.
3º Passo	No mapa, em Abrangência Geográfica selecione “Brasil por Região e Unidade da Federação”.
4º Passo	Selecione na Linha “Categoria Causas”.
5º Passo	Selecione na Coluna “Ano processamento”.
6º Passo	Selecione em Conteúdo “Internações”.
7º Passo	Em Períodos Disponíveis, marque todos os meses/anos, desde Dez/2007 até Jan/1998. Para marcar todos os meses/anos, marque primeiro Dez/2007, vá até Jan/1998, aperte a tecla Shift e a mantenha pressionada para então marcar Jan/1998.
8º Passo	Nas Seleções Disponíveis, selecione: Categorias Causas: “X20 Contato c/serpentes e lagartos venenosos”. “X21 Contato c/aranhas venenosas”. “X22 Contato c/escorpiões”. Para as demais variáveis, mantenha selecionado “todas as categorias”.
9º Passo	Clique no botão “Mostra”.

Tabela 1: Casos registrados de acidentes por animais peçonhentos no Brasil, segundo os sistemas nacionais de informação SINAN, SINITOX e SIH-SUS, distribuídos por ano de ocorrência.

Ano	SINAN ^{1,2}			SINITOX			SIH-SUS			SIH-SUS (Internet)		
	Serpente	Aranha	Escorpião	Animais Peçonhentos			Serpente	Aranha	Escorpião	Serpente	Aranha	Escorpião
1985	..	..	..	4657	..	..	..	..	..	..	..	..
1986	9607	..	..	7079	..	..	..	..	..	..	..	..
1987	21567	..	..	6665	..	..	..	..	..	..	..	..
1988	19817	1972	3198	6248	..	..	..	..	..	..	..	..
1989	19289	2702	3802	6875	..	..	..	..	..	..	..	..
1990	19674	2979	4495	8359	..	..	..	..	..	..	..	..
1991	17043	4217	5262	10382	..	..	..	..	..	..	..	..
1992	20966	4508	7134	12881	..	..	..	..	..	..	..	..
1993	20958	6131	8081	12643	18912	249	888	..	..	..	..	..
1994	20402	5629	8093	13744	18889	192	707	..	..	..	..	..
1995	19912	6867	8113	12889	15351	123	509	..	..	..	..	..
1996	17804	6516	6124	14177	12770	115	364	..	..	..	..	..
1997	17620	5799	5159	14816	11908	130	343	..	..	..	..	..
1998	17240	6312	6191	19433	8193	381	879	7075	298	755	..	..
Ano	Serpente	Aranha	Escorpião	Serpente	Aranha	Escorpião	Serpente	Aranha	Escorpião	Serpente	Aranha	Escorpião
1999	17704	6859	9548	4584	2435	5907	8271	397	1120	7323	332	965
2000	11757	3275	12704	4292	2580	6307	8325	371	1381	7520	318	1260
2001	18672	10871	18192	4731	3230	5895	8848	468	1337	8095	407	1168
2002	23669	13008	22808	5344	3549	7111	12231	803	1692	7751	459	1233
2003	26746	15944	24540	6303	3745	7426	12789	539	1632	7403	419	1125
2004	27555	18126	30256	6123	3925	7965	11626	573	1386	7263	379	997
2005	28542	19512	35992	5290	4708	9471	11766	647	1351	7374	477	881
2006	28824	19120	37668	5332	4592	8456	12326	653	1343	7804	486	921
2007	27030	22836	37441	5000	4677	7903	12224	584	1528	7414	453	1053
2008	26926	21261	39263	4223	3138	9005	11638	564	1363	5807	310	713
2009	30054	24291	49535	4900	3584	11544	13195	640	1686	7056	351	932
2010	30320	24742	51668	..	..	..	13947	705	1698	8230	336	1134

Fonte: SINAN, Secretaria de Vigilância em Saúde; SINITOX, Fundação Oswaldo Cruz; SIH-SUS, Departamento de Informática do SUS

¹ 1986 a 1999 - Araújo et al.⁽²⁾² 2000 - Oliveira et al.⁽³⁷⁾

Sinais Convencionais utilizados:

.. Não se aplica dado numérico.

... Dado numérico não disponível

Tabela 2: Óbitos registrados de acidentes por animais peçonhentos no Brasil, segundo os sistemas nacionais de informação SINAN, SINITOX, SIH-SUS e SIM, distribuídos por ano de ocorrência.

	SINAN ^{1,2,3}			SINITOX			SIH-SUS			SIH-SUS (Internet)			SIM		
	Serpente	Aranha	Escorpião	Animais Peçonhentos			Serpente	Aranha	Escorpião	Serpente	Aranha	Escorpião	Serpente	Aranha	Escorpião
1979	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	261	4	24
1980	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	269	4	37
1981	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	241	4	27
1982	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	237	4	36
1983	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	255	5	37
1984	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	251	-	23
1985	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	259	4	29
1986	..	..	..	68	..	..	..	..	..	..	..	..	268	4	20
1987	..	..	..	41	..	..	..	..	..	..	..	..	207	2	42
1988	..	..	..	27	..	..	..	..	..	..	..	..	188	1	47
1989	..	..	..	25	..	..	..	..	..	..	..	..	159	6	40
1990	..	..	..	25	..	..	..	..	..	..	..	..	151	7	43
1991	..	..	..	42	..	..	..	..	..	..	..	..	124	7	47
1992	..	..	..	48	..	..	..	..	..	..	..	..	125	5	39
1993	..	..	..	38	81	-	11	..	..	..	..	..	128	5	27
1994	..	..	..	43	76	1	3	..	..	..	..	..	119	5	39
1995	..	..	..	32	72	-	3	..	..	..	..	..	145	4	31
1996	..	..	..	55	51	-	8	..	..	..	..	..	107	7	20
1997	..	..	..	41	46	3	6	..	..	..	..	..	94	8	35
1998	..	..	..	73	45	-	8	31	-	9	..	..	94	9	22
	Serpente	Aranha	Escorpião	Serpente	Aranha	Escorpião	Serpente	Aranha	Escorpião	Serpente	Aranha	Escorpião	Serpente	Aranha	Escorpião
1999	..	..	..	13	2	9	37	4	19	32	4	15	82	14	28
2000	59	-	16	12	1	9	36	5	19	38	4	18	84	7	26
2001	70	9	43	20	2	13	52	1	23	49	1	21	105	5	33
2002	111	2	57	20	2	19	58	4	24	34	1	22	114	-	40
2003	123	5	51	25	3	19	57	4	23	35	1	18	122	5	39
2004	114	5	42	22	-	13	49	2	21	31	1	20	107	8	37
2005	113	9	48	21	-	16	51	3	12	35	3	7	106	13	40
2006	76	9	28	15	1	8	58	3	9	47	2	8	91	4	21
2007	125	20	63	22	4	18	62	2	15	51	1	9	90	10	31
2008	117	17	82	18	-	16	35	2	22	23	1	14	90	6	43
2009	124	17	96	12	-	6	30	-	19	19	-	12	100	6	32
2010	147	14	87	..	..	..	41	2	15	26	1	8	..	..	..

Fonte: SINAN, Secretaria de Vigilância em Saúde; SINITOX, Fundação Oswaldo Cruz; SIH-SUS, Departamento de Informática do SUS; SIM, Departamento de Informática do SUS

¹ 2000 - Oliveira et al.⁽³⁷⁾² 2001 a 2006 Óbitos³ 2007 a 2010 Óbito pelo agravo notificado

Sinais Convencionais utilizados:

.. Não se aplica dado numérico.

... Dado numérico não disponível

- Dado numérico igual a 0 não resultante de arredondamento.

Quadro 4: Passos necessários para a construção com base no SIH de um arquivo referente às internações decorrentes de acidentes ofídicos ocorridos no ano de 1998 com a aplicação do programa APPENDA.

1º Passo	Crie uma pasta em um drive de sua escolha, nomeie-a de AIH1998 , e nela salve todos os arquivos reduzidos referentes a cada UF, mês e ao ano de 1998. Esses arquivos possuem extensão DBC, seu nome se inicia com as letras “RD”, seguidas da sigla da UF, dois dígitos para designar o ano e dois dígitos para designar o mês (por exemplo, RDAC9801 refere-se ao arquivo reduzido do Acre, ano de 1998, mês 01). Esses arquivos podem ser encontrados no CD-ROM do Movimento de Autorização de Internação Hospitalar. Arquivos Reduzidos, 1998(17) ou no site do Datasus, onde o usuário pode acessá-los por UF, mês e ano a partir de janeiro de 1993 até outubro de 2011 ⁽²⁴⁾ .
2º Passo	Salve também nesta pasta os programas executáveis EXPDBF.EXE e APPENDA.EXE .
3º Passo	Execute o programa APPENDA.EXE , clicando duas vezes nele.
4º Passo	Preencha as informações solicitadas na tela inicial do Programa: Letras iniciais dos arquivos a anexar: RD* Extensão: DBC (refere-se à extensão dos arquivos que serão anexados) Temporário: N (os arquivos não serão temporários) Caminho para encontrar os arquivos a anexar: C:\AIH1998\ (caso a pasta tenha sido salva no drive C. Caso contrário, substitua a letra “C” pelo drive correspondente). Nome do arquivo de saída: C:\AIH1998\Ser98 (caso a pasta tenha sido salva no drive “C”. Caso contrário, substitua a letra “C” pelo drive correspondente).
5º Passo	Clique em <EXECUTA>.
6º Passo	Aparecerá a segunda tela do Programa. Clique em <TODOS> para selecionar todos os arquivos. Se desejar selecionar apenas os arquivos referentes a uma ou mais Unidades da Federação, vá com a seta em cada um desses arquivos e clique <ENTER>. Terminada a seleção dos arquivos, clique em <CAMPOS>.
7º Passo	Aparecerá a terceira tela do Programa. Nela é feita a seleção das variáveis que irão compor seu novo arquivo de dados. Coloque o cursor em TODOS e tecle <ENTER>, se desejar selecionar todas as variáveis. Para selecionar só algumas, posicione a seta na que desejar e clique <ENTER>.
8º Passo	Escolhida as variáveis, clique em <FILTRO>.
9º Passo	Nessa quarta tela serão aplicados os filtros para a composição do arquivo de dados. Como se deseja selecionar as internações e não todas as AIHs, a identificação da AIH deve ser igual a 1. Além disso, o interesse são as internações decorrentes de acidentes ofídicos. Dessa forma, no Diagnóstico Principal ou no Secundário devem conter os códigos T63.0 ou X20. Para atender a essas condições, os cinco filtros a serem utilizados são: IDENT = 1 E DIAG_PRINC = T630 OU DIAG_SECUN = T630 OU DIAG_PRINC = X20 OU DIAG_SECUN = X20 <EXECUTA> É importante salientar que o programa só admite 10 filtros. Note que, ao declarar o código do Capítulo XIX da CID-10, este deve ser digitado sem o ponto, “T630” para serpente, “T633” para aranha e “T632” para escorpião. Ao utilizar a CID-9, os códigos a serem digitados são: “190500” para serpente, “190519” para aranha e “190527” para escorpião.
10º Passo	Aparecerá a quinta tela com o resumo indicando o número de arquivos anexados, o filtro utilizado, a quantidade de campos escolhidos, a quantidade de registros anexados, ou seja, o número de internações decorrentes de acidentes ofídicos registrados pelo sistema em 1998 e o arquivo de saída, onde foram gravados os dados. Atenção, nunca feche essa tela. Sempre clique em qualquer tecla como indicado. Ao retornar a primeira tela, pode fechá-la sem problemas.
11º Passo	O arquivo Ser98.dbf encontra-se criado e salvo em C:\AIH1998 e pode ser aberto em Excel ou demais programas utilizados para a análise dos dados.

Quadro 5: Passos necessários para acessar e salvar os arquivos reduzidos do SIH-SUS, disponíveis na Internet, referentes ao ano de 2003.

1º Passo	Crie uma pasta com o nome AIH2003 em um diretório de sua escolha.
2º Passo	Acesse o endereço: www.datasus.gov.br .
3º Passo	Clique à esquerda em “ Serviços ”.
4º Passo	Clique à esquerda em “ Transferência de arquivos ”.
5º Passo	Clique em “ SIHSUS Reduzida ”.
6º Passo	Selecione a UF: selecione a primeira UF da lista (AC).
7º Passo	Informe o Mês: selecione “ todos ”.
8º Passo	Informe o Ano: selecione “ 2003 ”
9º Passo	Selecione o tipo de arquivo: selecione “ RD ”
10º Passo	Clique em cima da palavra “download” referente ao primeiro arquivo da lista (rdac0301.dbc) e repita essa operação para todos os demais, sempre salvando os arquivos na pasta AIH2003.
11º Passo	Clique em “ Voltar ”
12º Passo	Refça os passos desde o 6º, selecionando agora a segunda UF da lista (AL). A tarefa só estará concluída ao terminar de selecionar todas as UFs e salvar seus respectivos arquivos de dados na pasta.

Quadro 6: Passos necessários para construção, com base no SIM, de uma tabela para óbitos ocorridos no Brasil, no período de 1998 a 2007, decorrentes de acidentes por animais peçonhentos distribuídos por animal agressor e ano.

1º Passo	Acesse o endereço: http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205&VObj=http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sim/cnv/ext10 .
2º Passo	Em Mortalidade - 1996 a 2009, pela CID-10, selecione “Óbitos por causas externas”.
3º Passo	No mapa, em Abrangência Geográfica selecione “Brasil por Região e Unidade da Federação”.
4º Passo	Selecione na Linha “Categoria CID10”.
5º Passo	Selecione na Coluna “Ano do Óbito”.
6º Passo	Selecione em Conteúdo “Óbitos p/Ocorrênc”.
7º Passo	Em Períodos Disponíveis , marque todos os anos, desde 2009 até 1996.
8º Passo	Nas Seleções Disponíveis , selecione: Categoria CID10: “X20 Contato c/serpentes e lagartos venenosos”. “X21 Contato c/aranhas venenosas”. “X22 Contato c/escorpiões”. Para as demais variáveis, mantenha selecionado “todas as categorias”.
9º Passo	Clique em “ Mostra ”.

A INFORMAÇÃO DOS ACIDENTES CROTÁLICOS NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO, 2001 A 2010

INFORMATION OF CROTALIC ENVENOMATION IN STATE OF RIO DE JANEIRO, 2001 TO 2010

Claudio Machado¹ e Rosany Bochner²

¹Instituto Vital Brazil, Niterói, Rio de Janeiro, Brasil, ²Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil

Nítidas divergências foram verificadas ao comparar os acidentes crotálicos ocorridos no Estado do Rio de Janeiro no período de 2001 a 2010, disponibilizados na Internet pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), com a distribuição geográfica de ocorrência de *Crotalus durissus* no Estado. Com base nas informações sobre a sintomatologia relatada na literatura especializada, foram verificadas as manifestações clínicas existentes nas fichas de investigação para acidentes com animais peçonhentos e determinados os padrões para reconhecer com segurança os acidentes crotálicos. Dessa forma, com base nos dados de acidentes crotálicos registrados pela Secretaria de Estado de Saúde e Defesa Civil do Rio de Janeiro (SESDEC), foi analisada a coerência na sintomatologia apresentada; a distribuição das frequências de soro e o número de ampolas aplicadas nos acidentes notificados como crotálicos, nos casos leves, moderados e graves. Concluiu-se que as notificações dos acidentes crotálicos no Estado do Rio de Janeiro neste período não refletem a realidade desse agravo e são feitas sugestões para a melhoria da estrutura da rede de informação para acidentes com animais peçonhentos no Brasil.

Palavras-chave: Serpentes, Ofidismo, Sistemas de Informação, SINAN, Manifestações Clínicas.

Significant differences were observed when comparing crotalic accidents which occurred in the State of Rio de Janeiro for the period 2001-2010, available on the Internet for Information System for Notifiable Diseases (SINAN), with the geographical distribution of Crotalus durissus in the mentioned State. Based on the information of the symptoms reported in the literature, we aimed to assess the existing clinical report forms of accidents with venomous animals and to recognize certain patterns of crotalic accidents. Thus, based on the recorded crotalic accident data registred by State Department of Health and Civil Defense of Rio de Janeiro (SESDEC), we analyzed the consistency of the symptoms presented, the frequency of the distribution of serum and the number of ampoules applied in crotalic accidents reported as in mild, moderate and severe. It was concluded that the reports of crotalic accidents in the State of Rio de Janeiro, for this period, does not reflect the reality of this condition and some suggestions are made for improving the structure of the information network for accidents with venomous animals in Brazil.

Key words: Snakes, snakes bites, Information Systems, SINAN, Clinical Manifestations.

A cascavel, que no Brasil é representada por apenas uma única espécie, a *Crotalus durissus*, vive em áreas abertas, secas, pedregosas e arenosas nos cerrados, caatingas e pampas em grande parte do território brasileiro⁽⁴⁾. Ocorre desde o norte, nos Estados de Roraima, Amapá e Pará, passando por todos os estados do Nordeste, Sudeste e Sul do Brasil.

São serpentes terrestres, corpulentas e pouco ágeis, de colorido castanho-claro com manchas em forma de losango de cor marrom e com bordas em amarelo ou branco, podendo atingir até 1,60m de comprimento. Sua característica mais evidente é a posse de um chocalho na ponta da cauda, formado por uma sequência de anéis córneos modificados. São predominantemente noturnas, porém podem apresentar atividade diurna, principalmente nas estações de seca.

A alimentação das cascavéis segue o padrão da grande maioria das serpentes peçonhentas, sendo pequenos mamíferos (roedores, em especial) sua dieta mais freqüente. A estratégia de captura de presas, denominada de forrageamento,

é simples. A cascavel, ao invés de sair à caça do alimento, permanece imóvel em um determinado local, simplesmente esperando que uma presa cruze na sua frente para que possa deferir um bote e, com seu veneno, matar para poder ingerir a vítima. Esse padrão de forrageamento é conhecido como “caça por espreita” (“sit and wait”)⁽⁴⁾.

Até fins da década de 90, o Estado do Rio de Janeiro não apresentava registros de ocorrência de cascavel em seu território, apesar de manter fronteira com dois estados, São Paulo e Minas Gerais, onde este animal era encontrado facilmente. Como as cascavéis habitam áreas abertas, a Mata Atlântica servia como uma barreira natural para esse animal não penetrar no Rio de Janeiro.

Modificações na vegetação primitiva dominante fragmentaram a vasta cobertura vegetal do Rio de Janeiro em pequenas e médias áreas de Mata Atlântica, separadas por áreas abertas de pastagem. Isso veio a conduzir a possibilidade de entrada da cascavel no território do Estado do Rio de Janeiro e atualmente municípios da região Centro-Sul-Fluminense como Vassouras, Três Rios, Paraíba do Sul e Miguel Pereira e da região Médio Paraíba como Valença, Rio das Flores, Volta Redonda, Resende e Barra Mansa registram uma grande ocorrência de cascavéis.

Recebido em 10/01/2012

Aceito em 28/02/2012

Endereço para correspondência: Cláudio Machado, Rua Maestro José Botelho, 64, 24230-340, Niterói, RJ, Brasil. Tel: 55 21 2711-9254; FAX: 55 21 2711-9304, E-mail: herpetologia@vitalbrasil.rj.gov.br

Gazeta Médica da Bahia

© 2012 Gazeta Médica da Bahia. Todos os direitos reservados.

A comparação da ocorrência de acidentes crotálicos registrados no Estado do Rio de Janeiro, no período de 2001 a 2010, disponibilizados na Internet pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)⁽²⁾ (Figura 1), com a distribuição geográfica de *Crotalus durissus* apresentou nítidas divergências (Figura 2). Praticamente a metade das notificações dos acidentes crotálicos ocorreu em áreas onde não há registros do aparecimento dessa espécie de serpente⁽⁷⁾.

Explicações para essas informações incongruentes poderiam ser: dados desatualizados sobre a distribuição geográfica da espécie de serpente; acidentes fortuitos devido a fatos isolados (criação não legalizada de cascavéis em determinada área ou introdução pelo homem de exemplar em regiões fora de sua área de ocorrência); erro na classificação do acidente no momento da notificação dentro do pólo de atendimento ofídico.

A determinação do tipo de acidente por animal peçonhento e, no caso do ofidismo, o tipo de serpente que causou o acidente deve ser determinado pelo profissional de saúde em função da sintomatologia apresentada, conforme as orientações do Ministério da Saúde, presentes no Manual de diagnóstico e tratamento dos acidentes por animais peçonhentos⁽¹⁾ e na própria Ficha Individual de Investigação (FII)⁽³⁾, utilizada pelo SINAN para a notificação dos casos. Os dois principais acidentes ofídicos no Brasil, o acidente botrópico e o acidente crotálico, apresentam nítidas diferenças entre si, portanto a correta observação da sintomatologia do paciente pode permitir uma identificação clara da serpente que causou o acidente, bem como sua gravidade. Com a identificação da serpente, sendo o soro específico, sabe-se o tipo de soro a ser empregado. Já com a determinação da gravidade, tem-se o número de ampolas necessário ao tratamento.

Uma vez que o tratamento para esse tipo de agravo é a aplicação de soro antiofídico e que o seu fornecimento está diretamente relacionado às notificações recebidas pelos órgãos de saúde, quaisquer erros nas informações disponibilizadas podem levar a graves problemas na distribuição do soro, possibilitando que áreas com a real presença do animal e potencialmente de risco possam estar sendo relegadas em detrimento de outras, onde não há a ocorrência natural da espécie e consequentemente de acidente com o animal. Dessa forma, justifica-se uma análise mais criteriosa da informação produzida pelos pólos de atendimento de acidente ofídico, uma vez que são eles que alimentam o SINAN e os dados disponibilizados por esse sistema, não apresentam todas as variáveis contidas na FII.

Dessa forma, o presente trabalho objetiva analisar a confiabilidade dos acidentes crotálicos registrados no Estado do Rio de Janeiro, no período de 2001 a 2010, com base nas manifestações clínicas.

Material e Métodos

Foram analisadas as Fichas Individuais de Investigação (FIIs) de acidentes crotálicos registrados no período de 2001

a 2010 no Estado do Rio de Janeiro, arquivadas na Secretaria de Estado de Saúde e Defesa Civil (SESDEC) do Rio de Janeiro. A correlação das informações registradas nas FIIs, com as disponibilizadas pela Internet pelo SINAN, somadas a distribuição geográfica da espécie, objetiva determinar se existe uma relação lógica e coerente entre o registro dos sintomas apresentados pela vítima e o tipo de tratamento aplicado pelo profissional de saúde nos pólos de atendimento dos municípios do Estado do Rio de Janeiro, utilizando os padrões definidos nas próprias FIIs⁽³⁾.

Foi desenvolvida uma padronização dos acidentes crotálicos pelas manifestações clínicas, onde o critério de inclusão foi apresentar ao menos um sintoma neurotóxico (anúria, oligúria, urina escura, turvação visual, diplopia ou ptose palpebral) dentre os apresentados na Ficha de Investigação Individual (FII), mesmo que em simultaneidade com sintomas de outras categorias, específicos de acidentes por outros gêneros de serpentes.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio (EPSJV), Unidade da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), com o parecer nº 2011/0128 em 19/05/2011.

Resultados

No período de 2001 a 2010 o SINAN relatou 119 acidentes com *Crotalus durissus* ocorridos no Estado do Rio de Janeiro. O município com maior incidência foi Valença com 55 casos (46,2%), seguido por Rio das Flores com 14 casos (11,7%).

Dentre as 119 notificações do SINAN para acidente crotálico, 27 delas (22,7%) assinalaram acidentes em regiões onde não há ocorrência de cascavel: três acidentes na região da Baía da Ilha Grande (1 em Parati e 2 em Angra dos Reis), dois acidentes na região das Baixadas litorâneas (1 em Armação de Búzios e 1 em Cabo Frio), sete acidentes na região serrana (2 em Carmo, 1 em Teresópolis, 1 em Cachoeiras de Macacu, 1 em Nova Friburgo e 2 em Sumidouro), três acidentes na região Noroeste (1 em Porciúncula e 2 em Natividade), dois acidentes na região norte (1 em São Fidelis e 1 em São Francisco de Itabapoana) e dez acidentes na região Metropolitana (4 no Rio de Janeiro, 2 em Nova Iguaçu, 2 em Mangaratiba, 1 em Itaboraí e 1 em Magé) (Figura 1).

Nas regiões assinaladas a ocorrência de *Crotalus durissus* fica impossibilitada ou pela existência de grandes áreas onde a Mata Atlântica ainda está preservada, como em Angra dos Reis, onde 90% da cobertura vegetal ainda permanece, ou por serem áreas de altitude e/ou apresentarem alta umidade, como nas áreas serranas e nas baixadas litorâneas ou ainda se encontrarem geograficamente bem distantes e sem contato direto com regiões de ocorrência, como na região metropolitana.

Apesar de terem sido registrados pelo SINAN 119 acidentes crotálicos no período de 2001 a 2010 ocorridos no Estado do Rio de Janeiro, a base de dados da SESDEC informou 115 acidentes crotálicos para o mesmo período. Dos registros que

não aparecem no banco de dados da SESDEC, porém com registro para o SINAN, encontramos 10 casos: 1 (um) em Areal, 2 (dois) em Resende, 4 (quatro) em Valença, 2 (dois) em Vassouras e 1 (um) em Rio das Flores. Por outro lado, foram incluídos 6 (seis) casos que não aparecem na busca do SINAN para o Estado do Rio de Janeiro. Três deles foram registrados como ocorridos em outro Estado (Rondônia): um para Rio Crespo, dois para “Município Ignorado”, enquanto que os outros três casos foram registrados para o Estado do Rio de Janeiro nos municípios de São Gonçalo, Teresópolis e Quatis. Devido a grande distância entre Rondônia e o Rio de Janeiro e como os três atendimentos, segundo os dados de preenchimento das FIIs, ocorreram no mesmo dia do acidente, é muito provável que tenha havido erro no preenchimento do código do município, causando essa incoerência nos números apresentados. Não foi possível, entretanto, inferir o porquê da ausência dos registros dos acidentes ocorridos em São Gonçalo, Quatis e Teresópolis nos dados do SINAN, visto que esse sistema de informação é alimentado pelos dados das notificações.

Nas análises do banco de dados fornecidos pela SESDEC, um dos casos apresentados, ocorrido e notificado no município de Valença apresentou absurda discrepância entre o diagnóstico e o tratamento relatado. Nesse caso, um acidente crotálico teria sido tratado simultaneamente por quatro tipos diferentes de soros. Parece-nos, todavia não um erro na prescrição da administração do antiveneno e sim um erro de preenchimento no momento da digitação da FII. Objetivando minimizar os erros estatísticos durante as análises dos bancos de dados, decidiu-se excluir o presente caso do total a ser analisado, deixando-nos com uma amostra de 114 casos para avaliação.

Dos 114 casos registrados de acidentes crotálicos, analisados no período de 2001 a 2010, em função da correlação “acidente X sintomatologia”, apenas 20 casos (17,5%) efetivamente apresentaram um quadro compatível com o acidente, podendo ser considerados realmente como acidentes crotálicos. Os 94 casos restantes (82,5%) apresentaram quadro compatível com outros acidentes (principalmente acidente botrópico) ou quadro com simples relato de dor local ou ainda, quadro assintomático.

Nos acidentes analisados, para o tratamento de 74 deles (62,1%) foi utilizado soro anticrotálico (SAC), em 30 deles (25,2%) soro antibotrópico (SAB) e em 10 deles (8,4%) soro antibotrópico-crotálico (SABC). Foram ainda utilizados soro contra picada de aranha marrom (antiloxoscélico – SALox) e soro contra picada de escorpião (SAEsc) em um caso cada (0,84%). Em apenas três casos (2,5%) não houve utilização de soro no tratamento do acidente. O número total de 119 aplicações de soro, maior que o número de casos estudados, se explica porque em 5 atendimentos houve a aplicação simultânea de dois tipos de soros diferentes.

Neste período foram utilizadas para os atendimentos 740 ampolas de SAC, 169 ampolas de SAB, 65 ampolas de SABC, cinco ampolas de SALox e quatro ampolas de SAEsc.

Dos 114 casos analisados, em 25 deles (21,9%) a quantidade de ampolas de soro específico ou duplo (SAC e/ou SABC) administradas no momento do acidente foi compatível com a gravidade relatada no diagnóstico clínico. Esse índice mostra que apesar dos parâmetros a serem utilizados no tratamento, no que se refere às doses de antiveneno, serem bem explícitos e estarem acessíveis aos profissionais de saúde, sendo disponibilizados inclusive nas FIIs⁽³⁾, em um número expressivo de casos esse atendimento é feito de forma errônea, colocando em risco não só a eficiência do tratamento quanto à saúde do paciente. Em 20 casos (17,5%), o número de ampolas administrado foi inferior ao preconizado em relação à gravidade relatada no diagnóstico clínico, e em 28 casos (24,5%), o número de ampolas administradas foi superior ao preconizado, nas mesmas condições. Não foram considerados nesses totais os casos onde não houve aplicação de soro, ou onde houve aplicação de um soro que não os preconizados (SAC e/ou SABC), assim como nos casos onde a gravidade foi ignorada ou o campo não foi preenchido.

Dos 114 casos analisados, 48 foram considerados leves, 35 moderados, 22 graves e em nove casos o campo foi assinalado como “ignorado” ou deixado em branco.

Nos 48 casos leves, em 28 deles houve tratamento com SAC e/ou SABC. Nos demais o tratamento foi efetuado com SAB (16 vezes), SALox (1 vez), SAEsc (1 vez) ou não houve utilização de soro (2 vezes). O número de ampolas utilizados nesses casos variou de 1 a 10.

Nos 35 casos moderados, em 24 deles houve tratamento com SAC e/ou SABC. Nos demais o tratamento foi efetuado com SAB (9 vezes) e SAEsc (1 vez) e em 1 caso houve a administração simultânea de SAC e SAB. O número de ampolas utilizados nesses casos variou de 2 a 17.

Nos 22 casos graves, em 21 deles houve tratamento com SAC e/ou SABC. Em apenas um caso o tratamento foi efetuado com SAB. Casos graves de acidentes crotálicos, segundo recomendação do Ministério da Saúde devem ser tratados com 15 ampolas de SAC ou SABC. O número de ampolas utilizados nesses casos variou de 5 a 30.

De todos os 115 casos analisados, ocorreu apenas um óbito: um acidente com sintomatologia compatível para acidente crotálico grave que recebeu 10 ampolas de SAC. Este acidente ocorreu em 11/03/2002, sendo que o atendimento somente foi prestado no dia seguinte e o óbito ocorreu em 16/03/2002. Apesar, da administração de número de ampolas inferior ao recomendado, é razoável supor que a demora no início do atendimento possa ter sido o fator decisivo para a morte nesse caso.

Com relação aos 20 casos em que o diagnóstico de acidente crotálico foi compatível com a sintomatologia descrita, ou seja, apresentaram pelo menos um sintoma neurotóxico correspondente ao acidente crotálico, 15 acidentes aconteceram em Valença, 4 em Rio das Flores e 1 em Vassouras. Essa distribuição evidencia que os acidentes realmente se distribuem na região Centro-Sul do Estado (Figura 3), mas em

uma área mais concentrada do que a própria distribuição da espécie (Figura 2). Nota-se também que mesmo no município que apresentou o maior número de notificações de acidentes crotálicos pelas FIIs (Valença - 51 casos), houve falhas na avaliação dos casos, o que parece ser constante nos atendimentos ocorridos no Estado do Rio de Janeiro (Figura 3).

Quanto à gravidade do acidente, dois casos foram considerados leves, cinco moderados e 13 graves.

Nos casos leves, em um foi aplicado a quantidade de ampolas de SAC, recomendada pelo Ministério da Saúde (cinco ampolas), enquanto no outro houve a aplicação de 10 ampolas.

Nos cinco casos moderados, em quatro deles houve a administração correta do número de ampolas de SAC (10 ampolas), porém em um deles houve a aplicação de dois tipos de soro: SAC (10 ampolas) e SABC (sete ampolas). Embora ambos os soros utilizados, segundo critérios do MS, possam ser utilizados para o acidente crotálico, o número total de ampolas aplicadas, excede o recomendado pelo MS.

Nos 13 casos graves, em apenas dois foi administrado o número recomendado de ampolas (15), sendo que nos demais casos esse número variou entre 8 e 20 ampolas.

Esses resultados evidenciam a diferença na real distribuição dos acidentes crotálicos no Estado do Rio de Janeiro se comparados os registros do SINAN com as análises feitas nas FIIs (Figuras 1 e 3).

Discussão

Como preconiza o Ministério da Saúde⁽¹⁾, o tratamento específico para acidentes crotálicos é o SAC, podendo ser utilizado também o soro polivalente (SABC). Nos casos estudados, 25,2% foram tratados com SAB, soro esse específico para serpentes do grupo botrópico (jararacas, jararacuços, urutus, etc). Uma vez que em muitos casos a sintomatologia também não apresentava correspondência com acidentes crotálicos e sim com acidentes botrópicos, parece-nos que, em algumas vezes, um segundo erro na aplicação do soro, minimizou a falha da identificação do acidente, evidenciando o desconhecimento das noções básicas de atendimento por parte dos profissionais de saúde que fizeram o atendimento.

Por outro lado, a aplicação de soro para acidentes com aranhas-marrons (SALox) e para acidentes com escorpiões (SAEsc), evidencia como as falhas grosseiras no tratamento ainda colocam muitos pacientes em risco. Parece-nos espantoso como essas incoerências no preenchimento das FIIs não são observadas nem no momento da transcrição dos dados epidemiológicos para o banco de dados, nem quando esses dados são totalizados no SINAN pelo Ministério da Saúde, embora muitos autores enfatizem a importância do correto preenchimento da Ficha Individual de Investigação⁽⁵⁾.

Um sistema informatizado na coleta dos dados primários, que indicasse as incoerências apresentadas na entrada dos dados, identificaria facilmente os erros de preenchimento, tanto por falhas no diagnóstico como por falhas de digitação, possibilitando análises epidemiológicas mais precisas e corretas.

Da mesma forma, a aplicação de dois tipos diferentes de soros, somente pode ser explicado por desconhecimento do tratamento específico ou por ter havido algum engano no diagnóstico inicial do acidente, levando o profissional de saúde a administrar um tipo de soro pensando-se tratar de um determinado acidente e, após reformular sua análise, alterar o soro infundido, tentando agora adequar o novo tratamento a seu novo diagnóstico. Qualquer que seja o motivo da dupla aplicação de tipos diferentes de soros, ficam evidenciadas falhas no processo, expondo o paciente a uma aplicação de soro desnecessária, sensibilizando o paciente com outro antígeno desnecessariamente.

Os casos classificados como leves e moderados apontam para duas vertentes: a primeira é que os acidentes leves denotam fragilidade na prescrição médica se realmente haveria necessidade de aplicação de soro específico e a segunda, que os acidentes moderados requerem uma conduta médica específica em relação à quantidade de ampolas prescritas que podem estar aquém ou além da real necessidade que o caso requer. Como citado por Lima et al.⁽⁶⁾, esses números podem expressar a falta de parâmetros para o uso de soroterapia, caracterizando um desperdício geral e danos à saúde do acidentado.

Nos casos onde foi administrada uma quantidade de soro menor do que a recomendada deve-se considerar a possibilidade de falta do número de ampolas suficientes para tal tratamento, indicando talvez não uma falha no atendimento e sim um problema de distribuição do soro para determinado pólo de atendimento. Porém, nos casos onde foi administrada uma quantidade de soro maior do que a recomendada, fica evidenciada uma falta de critério e o não cumprimento das prescrições indicadas pelo Ministério da Saúde.

Conclusões

As diferenças encontradas nos registros de Informação evidenciam que os Sistemas de Informação ainda não se encontram em sintonia, resultando em discrepância na apresentação dos dados. Um aperfeiçoamento dos Sistemas de Informação pode contribuir para a melhora do atendimento hospitalar e na formulação mais correta de políticas públicas para a saúde.

As notificações dos acidentes crotálicos no Estado do Rio de Janeiro no período de 2001 a 2010 não refletem a realidade desse agravo nesse Estado. As falhas encontradas nessas notificações induzem a erros nas políticas de saúde pública, afetando a distribuição de soro no Estado, fazendo com que municípios onde não há presença efetiva da espécie e consequentemente com possibilidades remotas de acidente crotálico, recebam estoques de soro, em detrimento a outras regiões onde as falhas de notificação escondem ou minimizam um problema real.

O presente estudo pôde evidenciar também o desconhecimento dos profissionais da área de saúde no que se refere à identificação correta de um acidente ofídico, o que reflete

diretamente no preenchimento das FIIs. Muito provavelmente isso se origina pela deficiência existente na grade curricular da maioria dos cursos de nível superior na área de saúde, que não dispõe de uma disciplina exclusiva para informações sobre identificação e tratamento de acidentes por animais peçonhentos. Médicos, enfermeiros e outros profissionais de saúde praticamente não são apresentados a esse agravado durante seus cursos de graduação, informação essa limitada a poucas instituições onde o tema é inserido em disciplinas não diretamente relacionadas (parasitologia, doenças infecto-parasitárias, etc) através de ações isoladas de professores que, sabendo da importância do tema e não tendo uma disciplina exclusiva, dedicam algum tempo inserindo noções básicas sobre atendimento de acidentes por animais peçonhentos para seus alunos. Essas atitudes isoladas, apesar de louváveis, não resolvem o problema da capacitação médica sobre ofidismo em nosso país, que somente alcançará um nível aceitável quando ocorrerem alterações rigorosas nas grades curriculares dos cursos da área de saúde nas universidades brasileiras.

Soma-se a isso a pouca importância dada pelos profissionais de saúde às notificações dos agravos, que apesar de obrigatórias e fundamentais para uma melhor política de saúde pública, no que envolve uma distribuição de soro mais eficiente com melhor utilização dos recursos públicos, ainda é vista como mera atividade burocrática, sendo deixada em segundo plano e muitas vezes realizada não por um profissional da área da saúde, mas por um funcionário administrativo, com o simples propósito de atender a exigência da apresentação de uma notificação.

A estrutura dos Sistemas de Informação para acidentes por animais peçonhentos também não permite detectar tais problemas. O preenchimento das FIIs é feito ainda de forma manual, possibilitando erros e incoerências. A adoção de um sistema informatizado, se não evitaria o erro de diagnóstico do profissional de saúde, ao menos poderia evitar as incoerências encontradas. Dentro da realidade brasileira, onde hospitais e pólos de atendimento públicos lutam muitas vezes para terem insumos básicos para os mais simples atendimentos, parece pouco provável que, apesar de necessários, investimentos em sistemas de informatização para aperfeiçoamento da coleta e confiabilidade desses dados, tenham prioridade a curto ou médio prazo.

Sugere-se maior transparência nos dados disponibilizados pelo SINAN, uma vez que a indisponibilidade de muitos campos de informação acaba por inviabilizar a detecção de falhas, que por ventura venham a ocorrer nos tratamentos prestados às vítimas de acidentes por animais peçonhentos.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional da Saúde. Manual de diagnóstico e tratamento dos acidentes por animais peçonhentos. 2ª edição. Brasília: Ministério da Saúde, 131p., 2001.
2. Brasil. Ministério da Saúde. SINAN. Tabulação de Dados. 2001 a 2006 e a partir de 2007. Acidente por Animais Peçonhentos. Notificações registradas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan. Disponível em: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/>. Acesso em: 11/11/2011.
3. Brasil. Ministério da Saúde. SINAN. Documentação. SINAN NET 4.0/Patch 4.2 (Versão em uso). Fichas. Acidente por Animais Peçonhentos. Disponível em: http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/novo/Documentos/SinanNet/fichas/Animais_Peconhentos.pdf. Acesso em: 28/12/2011.
4. Campbell JA, Lamar WW. The venomous reptiles of the Western Hemisphere. Volume II. New York: Cornell University Press, 870p., 2004.
5. Lemos JC, Almeida TD, Fook SM, Paiva AA, Simões MOS. Epidemiologia dos acidentes ofídicos notificados pelo Centro de Assistência e Informação Toxicológica de Campina Grande (Ceatox-CG), Paraíba. Rev. bras. epidemiol., 12: 50-59, 2009.
6. Lima, ACSF, Campos CEC, Ribeiro JR. Perfil epidemiológico de acidentes ofídicos do Estado do Amapá. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., 42: 329-335, 2009.
7. Machado C. Acidentes crotálicos no Estado do Rio de Janeiro: há problemas de informação? [dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Programa de Pós-Graduação em Informação e Comunicação em Saúde. Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde. Fundação Oswaldo Cruz, 2011.

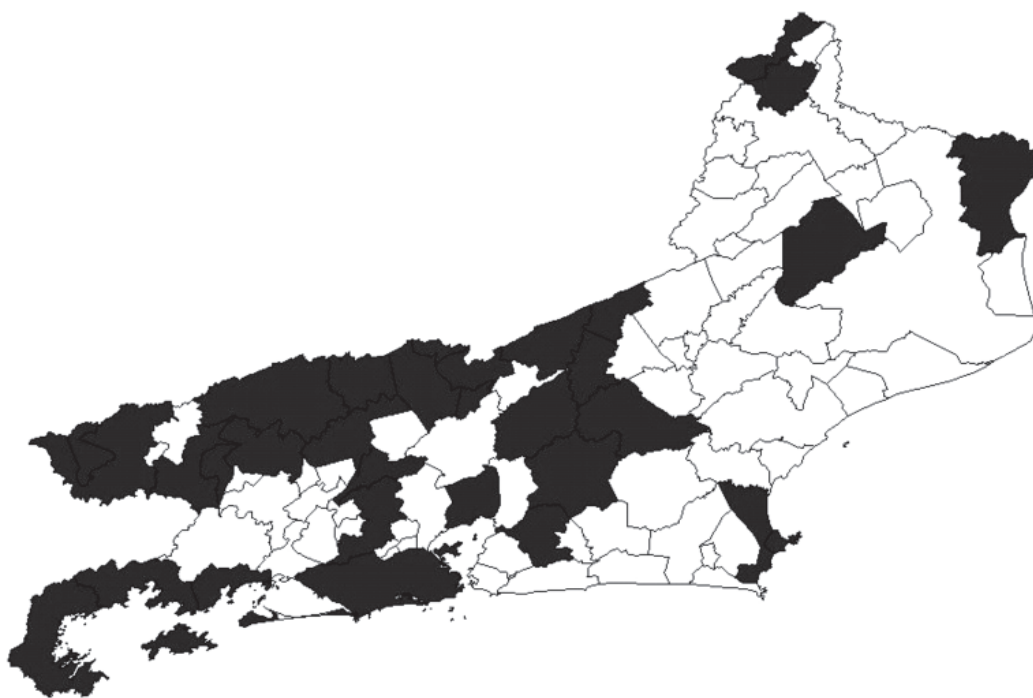


Figura 1: Distribuição de acidentes crotálicos, disponibilizados pelo SINAN WEB. Rio de Janeiro, 2001 a 2010.
■ Municípios com notificações de acidentes crotálicos.

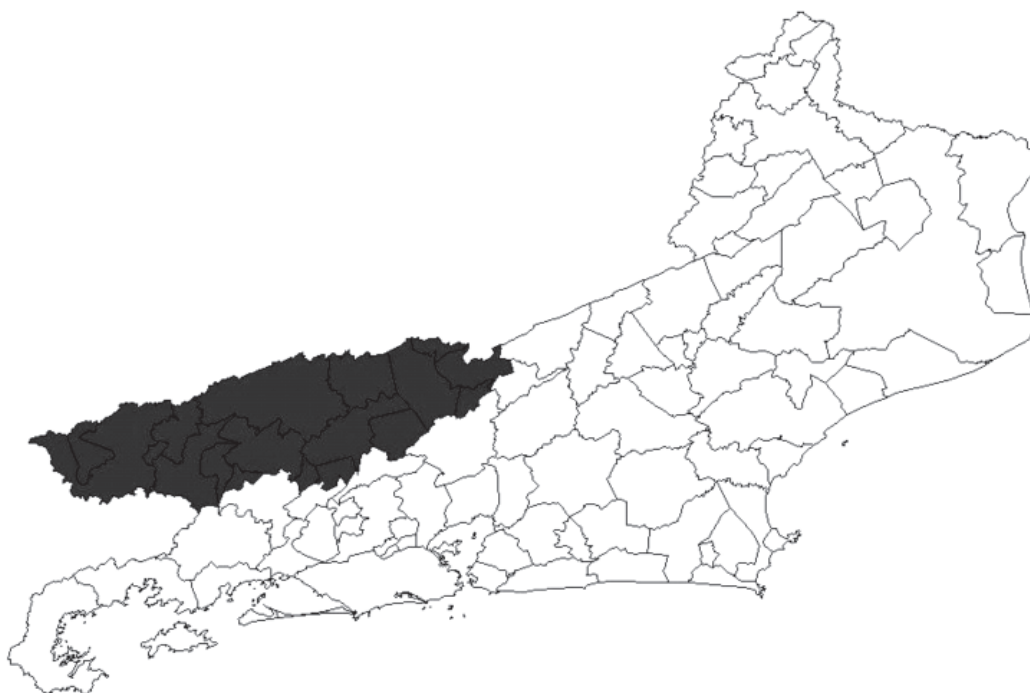


Figura 2: Distribuição de *Crotalus durissus* no Estado do Rio de Janeiro, 2001 a 2010.
■ Municípios com aparecimento de *Crotalus durissus*.

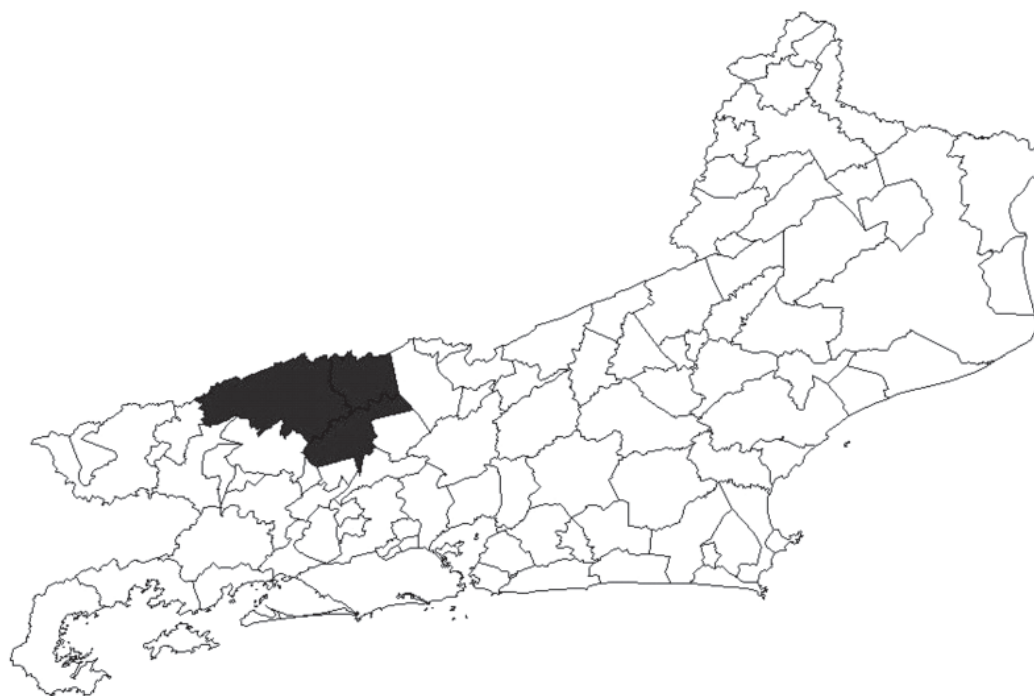


Figura 3: Distribuição dos acidentes crotálicos compatíveis com a sintomatologia, registrados pela SESDEC. Rio de Janeiro, 2001 a 2010.

■ Municípios com notificações de acidentes crotálicos compatíveis com a sintomatologia.

ENVENENAMENTOS OFÍDICOS NA BAHIA, BRASIL (2000-2006)

SNAKEBITES IN BAHIA, BRAZIL (2000-2006)

Yukari Figueroa MISE^{1,3}, Fernando Martins CARVALHO^{1,2}, Rejâne Maria LIRA-DA-SILVA³

¹Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil

²Departamento de Medicina Preventiva, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil

³Núcleo de Ofiologia e Animais Peçonhentos da Bahia, Departamento de Zoologia, Instituto de Biologia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil

Os acidentes ofídicos no Brasil não são conhecidos em sua real magnitude, devido à insuficiência de dados coletados, consequência da subnotificação ou da informação colhida com omissões. O presente trabalho pretende determinar a morbidade e descrever fatores associados (tempo, lugar, pessoa) aos acidentes ofídicos na Bahia de 2000 a 2006. Foi feito um estudo epidemiológico descritivo, observacional, individuado, do tipo série de casos. Foram utilizados dados secundários e individuados, coletados das informações do SINAN (Sistema de Informações de Agravos de Notificação). No período investigado, ocorreram 18.695 acidentes ofídicos, o que representou 2.670,7 casos por ano e incidência de 17,6 casos/100.000 habitantes. Os acidentes predominaram na zona rural (84,7%). O perfil clínico epidemiológico do ofidismo no Nordeste Brasileiro apresentou mudanças importantes, no período 2000 a 2006, distanciando-se do padrão outrora estabelecido pelo Ministério da Saúde.

Palavras chave: Ofidismo, Incidência, Epidemiologia

Snakebites in the country are unknown in its real magnitude, due to insufficient data collected consequence of underreporting or omissions in the information collected. This paper aims to describe and determine the morbidity associated factors (time, place, person) to snakebites in Bahia from 2000 to 2006. We conducted a descriptive epidemiological study, observational, individuated, the case series. Secondary data and individuated, collected information of SINAN (Information System for Notifiable Diseases). During this period, occurred 18.695 snakes bites, (2,670.7 cases per year) and an incidence of 17.6 cases per 100,000 inhabitants. The accidents predominated in rural zone (84.7%). The clinical profile of snakebite epidemiology in Northeast Brazil showed significant changes in the period from 2000 to 2006, moving away from the standard established by the former Ministry of Health

Key words: Snake bite, Incidence, Epidemiology

O ofidismo é o envenenamento decorrente do acidente por serpente. A descoberta do soro antiveneno data de 1894^(3, 18, 19) e a comprovação da inexistência de um soro universal, de 1905^(18, 19). Antes disso, os trabalhos de Otto Wucherer⁽⁴³⁾ na Bahia entre 1861 e 1863, permitiram que o ofidismo transpusesse os limites da cultura popular para se integrar às pesquisas e recebesse maior atenção da comunidade científica local e mundial.

Inicialmente, acreditava-se que soro antiofídico seria universal, ou seja, que o soro feito a partir de uma serpente serviria para quaisquer envenenamentos ofídicos. Sete anos depois, Vital Brazil contrariou a concepção da polivalência do soro antiofídico, e demonstrou a especificidade do soro antiofídico, ou seja, que não existe um soro universal^(10, 11, 17, 18, 19).

Recebido em 05/05/2012

Aceito em 05/06/2012

Endereço para correspondência: Prof^a. Dr^a. Rejane Maria Lira-da_Silva, Universidade Federal da Bahia/ Instituto de Biologia/ Departamento de Zoologia/ Núcleo Regional de Ofiologia e Animais Peçonhentos da Bahia (NOAP-BA). Campus Universitário de Ondina, Salvador - Bahia, Brasil 40.170-210. Tel: (071) 3283-6564 e-mail: rejane@ufba.br

Gazeta Médica da Bahia

© 2012 Gazeta Médica da Bahia. Todos os direitos reservados.

Embora relativamente negligenciados, os envenenamentos humanos provocados por picadas de serpentes são um importante problema de saúde pública, especialmente em regiões tropicais do mundo. Como a maior parte destas regiões corresponde às nações subdesenvolvidas e os acidentes ocorrem na sua maioria em áreas rurais remotas, os dados epidemiológicos são geralmente escassos e subestimam a verdadeira situação⁽¹²⁾.

Acidentes ofídicos certamente ocorreram no Brasil, antes sequer do registro da história do país. O primeiro registro de estudo científico sobre esse problema no Brasil, de autoria de Otto Wucherer, foi registrado na Bahia em 1867, no periódico tropicalista “Gazeta Médica da Bahia”, no artigo intitulado “Sobre mordeduras das cobras venenosas e seu tratamento”⁽⁴⁴⁾. Entretanto, os primeiros relatos sistematizados datam do início do século XX, com dados restritos ao Estado de São Paulo^(10, 11). Em 1905, foi registrada letalidade em torno de 25%^(8, 35). No período de 1911-18, antes do implemento da soroterapia, foram notificados 19.200 acidentes e 4.800 óbitos, o que corresponde à letalidade de 25%⁽³⁾.

Mais tarde, na década de 40, o número de casos no Brasil foi estimado em 23.470, com letalidade de 2,3%, sendo que

o gênero *Bothrops* já predominava como principal agente etiológico do ofidismo ⁽⁷⁾.

Na década de 70, em Minas Gerais, a maior incidência ocorreu em indivíduos do sexo masculino trabalhadores rurais. O gênero de serpente mais registrado foi *Bothrops*, e a precocidade no atendimento médico também foi relatada, dado que 63% dos pacientes foi atendido durante as três primeiras horas pós-picada ⁽³⁴⁾. Nessa mesma década, a partir de dados do Hospital Vital Brazil sediado no Instituto Butantan (São Paulo), calculou-se o coeficiente de incidência do ofidismo em 53,8/100.000 habitantes, com letalidade em 1,5%. Nesse mesmo trabalho, foi referida a necessidade da notificação compulsória para o ofidismo em níveis nacionais ⁽⁴⁰⁾.

Com a instituição do Programa Nacional de Ofidismo em 1986, foram criados os Núcleos de Ofiologia, com o objetivo de mapear as serpentes, principalmente as de importância médica no país, levando-se em conta aspectos regionais. Isso representou um salto qualitativo para o conhecimento da ofidofauna regional e da sua distribuição nas diferentes regiões do País. Soma-se a isso o papel dos Núcleos, em conjunto com os Centros de Informação Toxicológicas (CIT) ou Centros de Informação Antiveneno (CIAVE), que contribuíram enormemente para o conhecimento regionalizado do ofidismo, ressaltando peculiaridades dos aspectos clínicos e epidemiológicos dos envenenamentos por serpentes ⁽⁵⁾.

O primeiro Centro de Informações Antiveneno do Brasil também foi sediado na Bahia (CIAVE-BA), juntamente com o Centro de Informações Toxicológicas, no Rio Grande do Sul, em 1980. Nesse contexto, os Núcleos de Ofiologia criados pelo Programa Nacional do Ofidismo trouxeram informações relevantes sobre a distribuição espacial das serpentes de importância média, o que fundamenta a distribuição racional de soro antiofídico no país ⁽²⁵⁾.

Entre 1986 a 1989, no Brasil, foram notificados 20.170 casos, estimando-se uma incidência de 20 casos por 100.000 habitantes por ano e letalidade de 0,6% (12, 13, 14). Em 1987, o Ministério da Saúde recebeu notificações de 21.463 acidentes e 123 óbitos. A incidência calculada para o País foi de 15,5/100.000 habitantes, a letalidade de 0,6% ⁽³⁷⁾.

Em 1991, foram notificados 18.435 casos, correspondendo à incidência de 15,5/100.000 e letalidade de 0,5% ^(26, 27, 28). No período de janeiro de 1990 a dezembro de 1993, foram notificados 81.611 acidentes, com coeficiente de incidência anual de 13,5 acidentes/100.000 habitantes. A letalidade mais elevada foi registrada no Nordeste (0,81%), cerca do dobro da média nacional (0,45%) apesar de esta região apresentar o menor coeficiente de incidência do País (6,84 acidentes/100.000 habitantes), consequência das subnotificações, tendo em vista as dificuldades de acesso aos serviços de saúde ^(26, 27, 28).

A partir de 1997, uma portaria do Ministério da Saúde condicionou a transferência de recursos, da esfera federal para os municípios habilitados a integrar o Sistema Único de Saúde, à alimentação regular do banco de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Algum

tempo depois, os acidentes por animais peçonhentos passariam a não ser mais incluídos na lista de doenças e agravos de notificação compulsória, como o eram desde 1986 ⁽⁴⁾, porém permaneceram no sistema de informação como agravos de interesse médico. Esse mesmo sistema foi desenvolvido com o propósito de coletar, transmitir e difundir dados gerados pelo Sistema de Vigilância Epidemiológica, através de uma rede informatizada, fornecendo uma base para o processo de investigação e para a análise das informações ^(12, 13, 14).

O número de notificações de ofidismo vem aumentando, ano a ano, passando dos 21.000 notificados, em 1993 ^(26, 27, 28), para cerca de 25.000, em 2003 ⁽⁹⁾. Apesar destas estimativas, os acidentes por animais peçonhentos no País não são conhecidos em sua real magnitude, devido à insuficiência de dados coletados, consequência da subnotificação ou da informação colhida com omissões. Em algumas localidades e regiões do País, sua ocorrência é tão frequente em certas épocas do ano que chegam a constituir-se em problema de saúde pública ^(26, 27, 28, 33).

A desídia, por parte do Ministério da Saúde, do extinto Programa Nacional do Ofidismo e Animais Peçonhentos, pode também ser observado pela divulgação precária dos acidentes causados por esses animais. O Informe Epidemiológico do SUS (Sistema Único de Saúde) divulgou dados sobre os casos de acidentes por animais peçonhentos (serpentes, aranhas e escorpiões), distribuídos por Estado, até 1998 ⁽²⁹⁾. O Boletim eletrônico Epidemiológico que veio para sanar essa lacuna no que se refere à divulgação de dados referentes às doenças de notificação compulsória, não contempla os acidentes por animais peçonhentos ⁽³⁰⁾.

Um importante artigo sobre a epidemiologia do ofidismo no Brasil nos últimos 100 anos ⁽⁸⁾ destacou a escassez de dados referentes ao Brasil como um todo. Além disso, é urgente a demanda por um estudo regionalizado dos acidentes por animais peçonhentos, devido às peculiaridades locais da fauna e a disponibilidade de dados sobre o agente etiológico, caracterização de venenos e descrição clínica dos acidentes, somente de proveniência das regiões meridionais do país ⁽¹²⁾.

A escassez de dados sobre o ofidismo no Nordeste do Brasil reflete necessidade de atualização destes dados na publicação de referência do Ministério da Saúde. O “Manual de Diagnóstico e Tratamento de Acidentes por Animais Peçonhentos”, publicado em 1998, descreveu dados de 1990 a 1993 ⁽⁸⁾. Em 2001, foi republicado, com os mesmos dados e a mesma análise ⁽²⁸⁾. Desde esse período, nada de novo sobre o tema foi publicado pelo Ministério da Saúde que pudesse nortear médicos e profissionais da área de saúde sobre a real situação do envenenamento ofídico quanto aos aspectos clínicos e epidemiológicos, em especial da região Nordeste, notadamente a mais desconhecida pelos arquivos nacionais. Em 2003, foi publicado um livro com dados mais recentes que incluía informações referentes ao ofidismo no Nordeste Brasileiro até o ano de 1999 ⁽¹²⁾. É importante destacar que a Bahia tem tradicionalmente publicado durante todos estes anos ⁽¹²⁾, entretanto, em termos regionais, existem poucos

trabalhos que atualizam o conhecimento do perfil epidemiológico do ofidismo no Nordeste Brasileiro⁽²⁴⁾.

Não existe justificativa para que locais do Brasil onde funcione pelo menos uma pequena equipe de saúde, esta não possa ser treinada para a aplicação do soro antiofídico. É urgente a necessidade de descentralização na distribuição do soro antiofídico que permite a universalização do acesso ao mesmo e distribuição mais coerente com a distribuição dos agentes etiológicos. Isso só será possível com a capacitação e reciclagem das equipes dos lugares mais longínquos e com a implantação de uma política pública de tratamento aos acidentados por serpentes peçonhentas, em especial na Bahia, local onde esses estudos começaram.

O presente trabalho pretende investigar a morbidade e descrever fatores associados (tempo, lugar, pessoa) aos acidentes ofídicos na Bahia de 2000 a 2006.

Material e Métodos

Realizou-se um estudo epidemiológico descritivo, observacional, individuado, do tipo série de casos. A Bahia corresponde ao maior estado Nordestino, com 417 municípios, 15 subzonas de configuração geopolítica e 14.021.432 habitantes, com densidade demográfica de 24,82 hab./km² (20).

Foram utilizados dados secundários e individuados, coletados das informações do SINAN (Sistema de Informações de Agravos de Notificação) para envenenamentos ofídicos no Nordeste do Brasil. O SINAN, adotado desde 1995 pela Coordenação Nacional de Controle de Zoonoses e Animais Peçonhentos (CNCZAP), é o único sistema nacional que possui um módulo específico para tratar desse tipo de agravo à saúde, e o que inclui mais informações pertinentes para a análise dos acidentes ofídicos⁽²⁹⁾. Foram também utilizadas informações sócio-econômicas e sócio-demográficas do IBGE para o referido período.

Como medida de morbidade, foi calculado o coeficiente de incidência do ofidismo, definida de acordo com a ocorrência de casos novos de ofidismo ocorridos no município dividida pela população do respectivo município, a cada ano. Com essa informação, foi possível calcular a incidência média, para todo o período, em relação a cada município. Para o cálculo da incidência, utilizamos a referência do município no qual o acidente aconteceu e não com o município de residência do paciente, como rotineiramente se calculam as medidas de morbidade. Devido ao risco de subnotificação, inerente em estudos de dados secundários, as análises se limitaram aos coeficientes de incidência (risco).

Para a descrição das características clínico-epidemiológicas, foi utilizado o pacote estatístico SPSS®, versão 13.0.

Resultados

De 2000 a 2006, ocorreram 18.695 casos de ofidismo na Bahia, perfazendo média de 2.670,7 casos por ano e incidência de 17,6 casos/100.000 habitantes.

O percentual de municípios baianos com incidência do ofidismo superior ao referido pelo Ministério da Saúde em 1998 é de 61,9%, conforme pode ser visto na figura 1. Destacaram-se os municípios de Pau Brasil e Itagibá, com incidência superior a 150 casos a cada 100.000 habitantes.

A maioria dos acidentes notificados na Bahia ocorreu em ambiente rural (15.826 casos ou 84,7%) e no período de janeiro a junho (10.984 casos – 58,8%). A idade predominante dos casos de ofidismo notificados foi a dos 11 aos 30 anos (8.095 casos ou 43,3% do total). Três quartos (13.909 casos ou 74,4%) da casuística era do sexo masculino (30.321 casos).

Discussão

O Ministério da Saúde^(27, 28) relatou a ocorrência de 11.263 casos para o Nordeste, de 1990 a 1993. De 1994 a 1999, foram registrados 20.425 casos para a mesma região⁽¹³⁾. De 1999 a 2003, foram notificados 15.345, média de 3.069 caso por ano⁽²³⁾. Essa diferença, considerando-se que os dados do Ministério da Saúde abrangem todo o Nordeste, do qual a Bahia faz parte, reflete a melhoria gradativa do sistema de informação do SINAN, fato já relatado para o Estado do Rio de Janeiro⁽¹⁵⁾. Em paralelo, esse aumento pode representar um reflexo do aumento da população e da degradação ambiental que favorece o encontro da serpente e do homem, nomeadamente as que conseguem se adaptar mais facilmente aos ambientes antropizados⁽³⁸⁾.

A incidência média para a Bahia foi elevada se comparada aos parâmetros nacionais publicados em 1998 (6,84 casos a cada 100.000 habitantes), e aproximou-se mais da média nacional referida para o mesmo período (13,50 casos/100.000 habitantes). É importante lembrar que esses dados se referem a casos ocorridos de 1990 a 1993. A incidência aumentou ao longo dos anos estudados, o que pode refletir a melhoria gradativa na notificação do ofidismo no Estado^(8, 26, 27, 28). Esses mesmos resultados foram observados para a maioria dos estados do Nordeste Brasileiro, o que reflete uma melhoria na notificação⁽²⁴⁾.

O trabalho rural cresceu, segundo o último censo nacional e, no Brasil, assim como na Bahia, ainda ocorre predominantemente sem mecanização⁽¹⁶⁾. Além disso, é cultural a não utilização de equipamentos de proteção, em especial nas zonas onde a agricultura ainda é realizada artesanalmente, como é o caso da Bahia e do Nordeste Brasileiro. Dessa maneira, o trabalhador rural estaria mais exposto ao contato com a serpente, por essa ser mais frequente em ambiente rural, favorecendo o acidente. Esse é um problema comum em termos de saúde do trabalhador, entretanto, ainda não regulamentado. É necessário dar maior visibilidade a esse problema na saúde do trabalhador, dada a elevada ocorrência desse agravo à saúde nesse grupo ocupacional, especialmente porque o ofidismo pode levar a sequelas incapacitantes, perda funcional ou mesmo afastamento laboral, o que geralmente não é remunerado devido à não regulamentação desse agravo como problema de saúde ocupacional.

Não há motivos para suspeitar de notificação indevida, mas de subnotificação ou registro com omissões. Valores de incidência considerados como parâmetro ^(8,13) para a Bahia e toda a Região Nordeste se encontram defasados e não mais refletem a complexidade do ofidismo nesses espaços. Em alguns municípios, a incidência alcançou valor comparável ao do país com a maior taxa de acidentes ofídicos no mundo, a Nigéria ⁽⁴²⁾.

Os acidentes predominam na zona rural, assim como em outras regiões do Brasil ^(2, 6, 21, 22, 31 32, 39, 40). Entretanto, a definição de ambiente rural é complexa, pois esse é um termo controverso, inclusive no senso comum, já que não há consenso na definição de rural e urbano ⁽¹⁾. Como esse é um construto teórico que depende de afinidade teórica para a definição do que seria rural, e não se pode precisar que concepções de urbano e rural foram adotadas pelo responsável pelo preenchimento da ficha de notificação, não é possível aprofundar análises sobre essa informação.

Pode-se concluir que o perfil clínico epidemiológico do ofidismo na Bahia apresentou mudanças importantes, a partir de 2000, distanciando-se do padrão outrora identificado pelo Ministério da Saúde, com coeficiente de incidência crescente. São necessários estudos para detalhar as peculiaridades das diferentes subzonas baianas, no intuito de identificar padrões e auxiliar na distribuição e funcionamento dos sistemas de saúde e, especificamente, dos centros de intoxicação no Estado.

Agradecimentos

Agradecemos à FUNASA (Fundação Nacional de Saúde) pelo Financiamento do Projeto “Serpentes de Importância Médica do Nordeste do Brasil”, que deu suporte à realização deste trabalho e à Prof^a. Vilma Santana, coordenadora do PISAT - Programa Integrado em Saúde Ambiental e do Trabalhador-ISC/UFBA, por auxiliarem na execução do projeto.

Referências Bibliográficas

1. Abramovay R. Funções e medidas da ruralidade no desenvolvimento contemporâneo. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Rio de Janeiro 2000. p. 1-31.
2. Acosta AR, Uzcatégui W, Azuaje R, Aguilar I, Girón ME. Análisis clínico y epidemiológico de los accidentes por mordeduras de serpientes del género *Bothrops* en Venezuela. *Revista Cubana de Medicina Tropical*. 2000(52):90 - 4.
3. Amaral A. Campanhas anti-ophidicas. *Memórias do Instituto Butantan*. 1930(5):195 - 232.
4. Aprahamian I, Leme E, Kono A, Franca FOS. Avaliação retrospectiva dos acidentes botrópicos fatais atendidos no hospital Vital Brasil (HVB) do Instituto Butantan-SP, no período de 1980 a 1999. Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical; Salvador: SBMT; 2001. p. 378.
5. Araújo FA, Santalúcia M, Cabral RF. Epidemiologia dos Acidentes por Animais Peçonhentos. In: Cardoso JLC, França FOS, Fan HW, Málaque CMS, Haddad Jr. V, editors. *Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes*. São Paulo: Sarvier; 2003. p. 468.
6. Arroyo O, Rojas G, Gutiérrez JM. Envenenamiento por mordedura de serpiente en Costa Rica en 1996: epidemiología y consideraciones clínicas. *Acta Médica Costarricense [serial on the Internet]*. 1999.
7. Barroso RD. Ofidismo no Brasil: considerações em torno de 2.238 acidentes ofídicos tratados com soro. *Boletim do Instituto Vital Brasil* 1944;26:35-47.
8. Bochner R, Struchiner CJ. Epidemiologia dos acidentes ofídicos nos últimos 100 anos no Brasil: uma revisão. *Cadernos de Saúde Pública*. 2003;1(19):7 - 16.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Guia de vigilância epidemiológica* 2005:816.
10. Brazil V. Contribuição ao estudo do veneno ophidico. *Revista Médica de São Paulo*. 1901;4:255-60.
11. Brazil V. O ophidismo no Brasil. *Brazil médico*. 1906;20:7 - 8.
12. Cardoso JLC, Brando RB. *Acidentes por Animais Peçonhentos*. 1 ed. São Paulo: Editora Santos; 1982.
13. Cardoso JLC, França FOS, Wen FH, Málaque CMS, Haddad JR V. *Animais peçonhentos no Brasil. Biologia, clínica e terapêutica dos acidentes*. 1 ed. São Paulo: Sarvier; 2003.
14. Cardoso JLC, Wen FH, França FOS, Jorge MT, Leite RP, Nishioka SA, Avila A, Sano-Martins IS, Tomy SC, Santoro ML, Chudzinski AM, Castro SCB, Kamiguti AS, Kelen EMA, Hirata MH, Miranda RMS, Theakston RDG, Warrell DA. Randomized comparative trial of three antivenoms in the treatment of envenoming by lance-headed vipers (*Bothrops jararaca*) in São Paulo, Brazil. *Quat J Med*. 1993;86:315-25.
15. Fiszton JT, Bochner R. Subnotificação de acidentes por animais peçonhentos registrados pelo SINAN no Estado do Rio de Janeiro no período de 2001 a 2005. *Rev bras epidemiol*. 2008;11(1):114-27.
16. Gasques JG, Bastos ET. Crescimento da agricultura. *Ipea boletim de conjuntura* 2003;60 85-93.
17. Hawgood BJ. Doctor Albert Calmette 1863-1933: founder of antivenomous serotherapy and of antituberculous BCG vaccination. *Toxicon* 1999;37(9):1241-58.
18. Hawgood BJ. Dr. Vital Brazil and the advent of antivenomous serotherapy. *Toxicon*. 1993;31:137-8.
19. Hawgood BJ. Pioneers of anti-venomous serotherapy: Dr Vital Brazil (1865-1950). *Toxicon*. 1992;30(5-6):573-9.
20. IBGE. Censo Demográfico. 2010 [18 de outubro de 2010]; Available from: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/tabelas_pdf/Bahia.pdf.
21. Jorge MT, Ribeiro LA. Envenoming by the South American pit viper *Bothrops neuwiedi* Wagler. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology* 2000. p. 731 - 2.
22. Kerrigan KR. Venomous snakebite in eastern Ecuador. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1991(44):93 - 9.
23. Lira-da-Silva RM, Brazil TK, Casais-e-Silva LL, Mise YF, Melgarejo AR, Ulloa J, Guarnieri MC, Marques RS. Serpentes de importância médica da região Nordeste do Brasil. Relatório Final - Mapeamento das serpentes de importância médica e do ofidismo no Nordeste do Brasil. Salvador: FUNASA - Ministério da Saúde 2005.
24. Lira-da-Silva, Rejane M., Mise, Yukari F., Brazil, T.K., Casais-e-Silva, L. L., Carvalho, F.M. Morbimortalidade por Ofidismo no Nordeste do Brasil. *Gaz. méd. Bahia* 2009;79 (Supl.1):21-25
25. Lira-da-Silva RM. Políticas de Atenção aos acidentes ofídicos no Brasil. [Manual para a disciplina Políticas de Saúde]. In press 1996.
26. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual de Diagnóstico e Tratamento de Acidentes por Animais Peçonhentos. Fundação Nacional de Saúde. Brasília 1992. p. 58.
27. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual de Diagnóstico e Tratamento de Acidentes por Animais Peçonhentos. Fundação Nacional de Saúde. Brasília 1998. p. 131.
28. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual de Diagnóstico e Tratamento de Acidentes por Animais Peçonhentos. Fundação Nacional de Saúde. Brasília 2001. p. 120.
29. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância epidemiológica. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. 4 ed. Brasília: Fundação Nacional de Saúde; 1998. p. 523p.
30. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância epidemiológica. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. 5 ed. Brasília: Fundação Nacional de Saúde; 2002. p. 842.

31. Morandi N, Williams J. Snakebite injuries: contributing factors and intentionality of exposure. *Wilderness & environmental medicine*. 1997;(8):152 - 5.
32. Moreno E, Queiroz-Andrade M, Lira-da-Silva RM, Tavares-Neto J. Características clínico-epidemiológicas dos acidentes ofídicos em Rio Branco, Acre. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2005;38(1):15-21.
33. Moreno E. Acidentes ofídicos atendidos em uma unidade de referência do município de Rio Branco (Acre). Rio Branco: Universidade Federal da Bahia; 2003.
34. Mourão ELS. Aspectos sociais do acidente ofídico na arquidiocese de Juiz de Fora. Juiz de Fora: Editora Cave; 1971.
35. Nishioka SA, Silveira PVP. A clinical and epidemiological study of 292 cases of lance-headed viper bite in a brazilian teaching hospital. *Am J Trop Med Hyg*. 1992;47(6):805 - 10.
36. Pereira-Neto AF. Formação de cientista: O caso de Vital Brazil. In: Schmidt BV, Oliveira R, Aragón VA, editors. *Entre escombros e alternativas: ensino superior na América Latina*. Brasília: Editora Universidade de Brasília; 2000. p. 99 - 136.
37. Resende CC, Araújo FAA, Sallenave RNUR. Análise Epidemiológica dos Acidentes Ofídicos do Brasil - junho de 1986 a dezembro de 1987. Ministério da Saúde. Brasília 1989. p. 38.
38. Rezende JM. Providencial coincidência na história do ofidismo. *Caminhos da Medicina Goiânia* 2004 [12 de janeiro de 2009]; Available from: <http://usuarios.cultura.com.br/jmrezende/vitalbrazil.html>
39. Rojnuckarin P, Mahasandana S, Intragumthornchai T, Sutcharitchan P, Swasdikul D. Prognostic factors of green pit viper bites. *American Journal of Tropical Medicine and hygiene*. 1998;58:22 - 5.
40. Rosenfeld G. Animais peçonhentos e tóxicos do Brasil. In: Lacaz CS, Baruzzi RG, Siqueira Jr. W, editors. *Introdução à geografia médica do Brasil*. São Paulo: Ed. USP; 1972. p. 430-75.
41. Rosenfeld G. Symptomatology, pathology, and treatment of snakebite in South America. In: Bücherl W, Buckley EE, editors. *Venomous animals and their venoms*. New York: Academy Press; 1971. p. 345 - 84.
42. Warrel DA, Arnett C. The importance of bites by the saw-scaled carpet viper (*E. carinatus*). *Epidemiological studies in Nigeria and a review of the world literature*. *Acta Trop*. 1976;33:307-41.
43. Wen FH. Soroterapia. In: Cardoso JLC, França FOS, Wen FH, Málague CMS, Haddad Jr. V, editors. *Animais peçonhentos no Brasil: Biologia, clínica e terapêutica dos acidentes*. São Paulo: Sarvier; 2003. p. 380-93.
44. Wucherer O. Sobre a mordedura das cobras venenosas e seu tratamento. *Gazeta Médica da Bahia*. 1867(21):241-3.

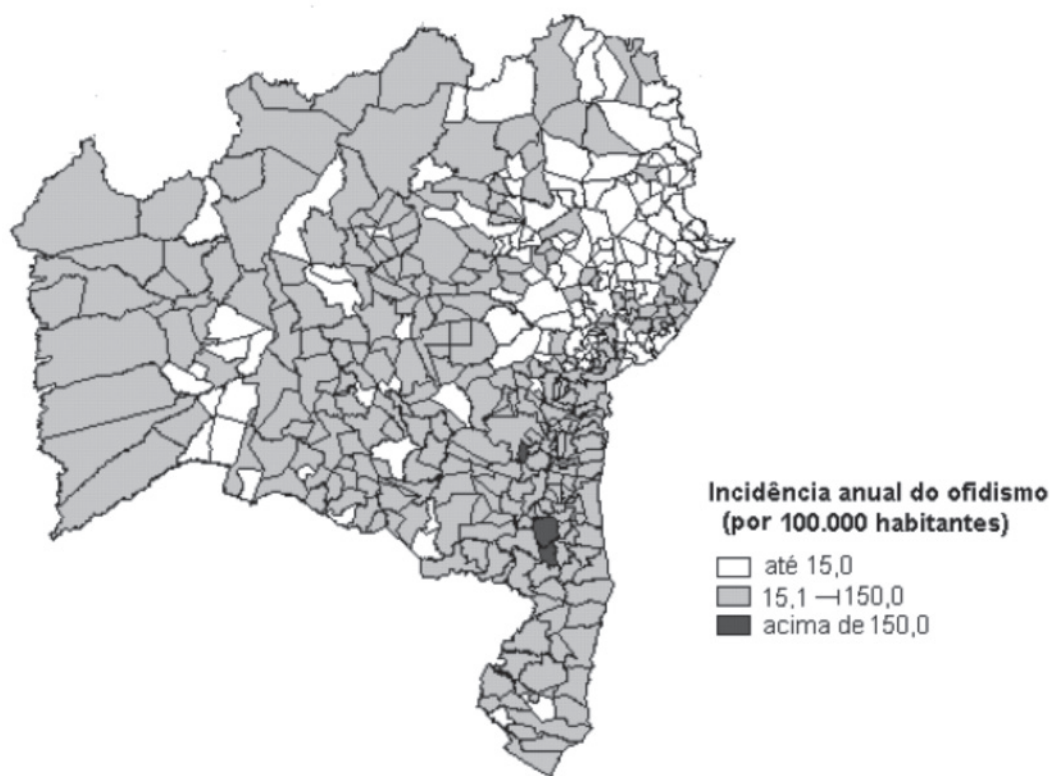


Figura 1: Coeficiente de incidência anual (por 100.000 habitantes) do ofidismo notificado nos municípios da Bahia (2000 a 2006). Destaque para os municípios de Pau Brasil e Itagibá, com mais de 150 casos novos de ofidismo a cada ano.

NOTAS SOBRE O LATRODECTISMO NO BRASIL

NOTES ON LATRODECTISM IN BRASIL

Claudio Souza¹

¹Instituto Vital Brazil, Niterói, Rio de Janeiro, Brasil

Os sistemas oficiais de informação em saúde vêm registrando aumento na notificação de acidentes com aranhas do gênero *Latrodectus* em diferentes Estados do Brasil. O melhor tratamento para esses acidentes é controverso. Nesse estudo resultados comparativos entre o soro específico produzido pelo Instituto Vital Brazil e as principais drogas indicadas para tratamento sintomático do latrodectismo e avaliamos o efeito de outros soros antiaracnídicos em um modelo de latrodectismo experimental em camundongos. Apresentamos também uma atualização do perfil epidemiológico do latrodectismo no Brasil. Concluimos que o latrodectismo está em expansão no Brasil e que em nossas condições experimentais o soro específico é o mais indicado para tratamento dessa intoxicação.

Palavras chave: Latrodectismo experimental, epidemiologia, soroterapia

Latrodectus spiders are wide distributed in Brazil. The number of human envenomations due to these spiders increased in various states, as public health information systems confirm. Treatment protocols are controversy. In the present study we compare, in a mice model, the effects of specific antilatrodectus antivenom from Instituto Vital Brazil and drugs indicated for management of latrodectism. The same mice experimental model was used for evaluation of other antiaracnidic antivenoms. The epidemiologic status of latrodectism is updated. Latrodectism is increasing and spreading in Brazil. Our experimental model indicates specific antivenom for management of these intoxications.

Key words: Experimental latrodectism, epidemiology, antivenom therapy

As aranhas do gênero *Latrodectus* Walckenaer, 1805 (ARANEAE: THERIDIIDAE), compreendem as popularmente conhecidas “viúvas negras” e são consideradas as aranhas mais famosas e temidas desde a antiguidade ^(7 10 11 60). A severa ação de seu veneno sobre o corpo humano, e o contraste de como um animal tão pequeno pode induzir uma intoxicação tão grave, representam o principal temor e ao mesmo tempo, atração que esses animais exercem sobre o subconsciente coletivo.

De distribuição cosmopolita, o gênero *Latrodectus* é composto por 31 espécies válidas ⁽⁴⁹⁾. Em vários países, diferentes espécies são importantes agentes de envenenamentos por aranhas ^(1 2 4 5 7 13 15 21 28 30 33 34 35 40 57).

O primeiro registro da ocorrência de *Latrodectus mactans* (= *L. curacaviensis*) na literatura médica do Brasil é o estudo de Otilio Machado no Instituto Vital Brazil iniciado em 1946 a partir da denúncia de pescadores de Itaipú, da ocorrência de uma aranha perigosa e causadora de acidentes graves na vegetação de restinga do entorno de Niterói, Rio de Janeiro onde é abundante ⁽³⁹⁾. Na década de 1960, a proliferação dessas aranhas nas restingas de Niterói e áreas no entorno da Baía de Guanabara motivou a série de publicações “*Latrodectus e latrodectismo na América do Sul*” de W. Bücherl ^(11 12). Nesses artigos, utilizando os critérios taxonômicos estabelecidos por LEVI ⁽³⁶⁾ reposiciona a identificação desses

animais como *Latrodectus curacaviensis*, descreve o macho de *Latrodectus curacaviensis* e a eco-biologia desses animais na restinga, destacando sua alta proliferação nesse ambiente. Em 27 de Julho de 1961 o jornal O GLOBO publica, que a Força Aérea Brasileira após o lançamento de duas bombas gelatinosas não surtir efeito, iria incendiar, com gasolina uma ilha próxima a Ilha do Fundão na tentativa de erradicar a “praga” de viúvas negras.

No entanto, o latrodectismo no Brasil somente começa a chamar atenção do sistema de saúde em 1985 a partir da publicação de Rodrigues & Nunes ⁽⁵¹⁾ que descrevem de modo detalhado a intoxicação em dois acidentados na Bahia. Araújo e Souza, em 1988 ⁽⁵⁾ apresentam a revisão das fichas de atendimento e acompanhamento de 20 pacientes picados por viúvas negras no período de março de 1984 a setembro de 1987 atendidos no Centro de Informações Anti-veneno (CIAVE) de Salvador. Em estudo retrospectivo mais amplo, Lira-da-Silva et al ⁽³⁸⁾ analisando as fichas de atendimento do CIAVE apontam e descrevem 77 casos de intoxicações por *Latrodectus* entre Agosto de 1980 e Julho de 1990. A partir dessas análises, os acidentes por *Latrodectus* passam a ser considerados os mais importantes casos de intoxicações por aranhas no Estado da Bahia e em outras áreas da região nordeste.

Relatos de casos de intoxicações com essas aranhas passam a ser esporadicamente publicados em vários outros Estados brasileiros ^(4 54 64).

Na indisponibilidade de soroterapia específica o tratamento do latrodectismo baseia-se principalmente em analgésicos potentes, benzodiazepínicos, anti-histamínicos, clorpromazina, fenitoína, prostigmina, fenobarbital; morfina e relaxantes musculares ^(2 4 5 9 30 33 41 42 51 53).

Recebido em 10/01/2012

Aceito em 28/02/2012

Endereço para correspondência: Rua Maestro José Botelho, 64. 24230-410. Niterói, RJ, Brasil. Tel: 21 27119318. E-mail:artropodos@vitalbrazil.rj.gov.br

Gazeta Médica da Bahia

© 2012 Gazeta Médica da Bahia. Todos os direitos reservados.

A demanda de vários profissionais de saúde envolvidos no atendimento e tratamento de acidentes com aranhas do gênero *Latrodectus* ^(4 21 38 46 51 54 57); o incentivo da coordenação do então Programa Nacional de Ofidismo do Ministério da Saúde e o resgate de iniciativa institucional na década de 1970 levou o Instituto Vital Brazil a iniciar um programa de estudos com as populações de aranhas *Latrodectus gr curacaviensis* de Niterói, RJ e *Latrodectus gr mactans* de Salvador, BA com o objetivo da produção de soro específico para tratamento dessas intoxicações no Brasil.

No presente estudo são apresentados os resultados de ensaios pré-clínicos comparativos do efeito protetor do soro antilatroedético produzido pelo Instituto Vital Brazil com as principais drogas anticonvulsivantes e sedativas utilizadas no tratamento dos acidentados com aranhas do gênero *Latrodectus* no Brasil, comparamos também o efeito do soro específico e dos soros antiloxoscélico e soroantiaracnídico, em nosso modelo de latroectismo experimental em camundongos. Apresentamos ainda uma atualização do perfil epidemiológico do latroectismo humano no país.

Material e Métodos

Perfil epidemiológico

A evolução do perfil epidemiológico do latroectismo no Brasil foi analisada pelo exame quantitativo e qualitativo dos acidentes notificados ao Sistema de Informações de Agravos de Notificação (SINAN) do Ministério da Saúde no período entre 2001 e 2010.

Obtenção do veneno:

Foram utilizadas como doadoras de veneno, fêmeas adultas de *Latrodectus gr curacaviensis* e *Latrodectus gr mactans* criadas no Instituto Vital Brazil.

As aranhas foram sacrificadas por congelamento (30 minutos a -20° C), e suas glândulas de veneno retiradas por leve tração e homogeneizadas em solução de NaCl 0,085% estéril, em uma concentração de 10 glândulas por ml. O material macerado foi centrifugado por 5 minutos, a 1500 rpm, e o sobrenadante utilizado como antígeno.

Imunização de equinos

Foi utilizado o plano de hiperimunização reduzido de Gómez et al., ⁽²⁵⁾, modificado para as rotinas do IVB e aplicado em 2 equinos doadores de plasma em seis ciclos de imunização com intervalos de 30 dias de descanso: dia 1: 12 glândulas (10 ml de Adjuvante de Freund completo); dia 8: 12 glândulas (10 ml de Adjuvantes Marcol+Montanid (9:1); dia 15: 24 glândulas (10 ml solução salina); dia 22 (12 glândulas + 10 ml solução salina); dia 24 (12 glândulas + 10 ml solução salina); dia 26 (12 glândulas + 10 ml solução salina) e dia 33 : sangria exploratória.

O nível de anticorpos produzidos foi determinado em termos de Dose Efetiva 50 % (DE₅₀) segundo a Organização Mundial de Saúde ⁽⁶⁶⁾. Para validação do ensaio, as faixas

de resposta estiveram compreendidas entre 10% e 90% e os limites de confiança não foram amplos, indicando precisão do experimento. Padronizou-se o efeito neutralizante do soro antilatroedético obtido em 150 Dose Letal 50% (DL₅₀) do veneno por ml de soro.

Após padronização do protocolo de avaliação de potência de seu efeito protetor e aprovação nos testes preconizados na legislação para controle de qualidade de soros heterólogos hiperimunes ⁽⁶⁵⁾ o soro obtido como resultado desse programa obteve registro junto ao Ministério da Saúde (No 1.0407.0096.001-1) publicado no Diário Oficial da União de 18 de Junho de 2007.

Para os testes pré-clínicos comparativos a concentração de proteínas no sobrenadante foi determinada pelo método de Bradford ⁽⁸⁾.

Para os experimentos de toxicidade do veneno, potência do soro obtido, e ensaios pré-clínicos comparativos foram empregados camundongos *Mus musculus* SWISS de 18 a 22 g de peso, de ambos os sexos. Os animais foram mantidos em sala com condições de ambientação controlada: 23° C de temperatura, 80 % de umidade relativa do ar, fotoperíodo de 12 horas e livre acesso à água e ração.

Ensaios pré-clínicos comparativos com drogas anticonvulsivantes e sedativas

Cada grupo experimental foi composto por 6 animais (3♂ e 3♀). O veneno foi inoculado pela via intraperitoneal (i.p.) nas doses de 8,5; 17; 34 e 68 ug de proteína por indivíduo. Os grupos experimentais foram pré-tratados com soro antilatroedético (80µl i.p.-40°); fenitoína (10mg/kg i.p.-30°); diazepam (10mg/kg i.p.-30°); fenobarbital (30mg/kg i.p.-30°) ou clorpromazina (50mg/kg i.p.-30°) e expostos as mesmas doses do veneno. A morbidade e letalidade foram observadas por 1h; 24h; 48h e 96h, e os valores de DL50 do veneno em presença desses tratamentos foram determinados nesses intervalos de tempo e comparados ao grupo controle (salina).

Ensaio pré-clínicos comparativos com soro antiloxoscélico e soro antiaracnídico.

Utilizamos um modelo de soroproteção onde os animais foram divididos em 4 grupos experimentais : soro antilatroedético (SAL) (80µl i.p.-pré-tratamento 40°); soroantiloxoscélico (SLOXSC) (80µl i.p.-pré-tratamento 40°); soro antiaracnídico (SAArac) (80µl i.p.-pré-tratamento 40°); e grupo controle (80µl de sol 0.085% NaCl (salina)-pré-tratamento 40°).

Após os intervalos de tempo indicados, os animais receberam (i.p.) 0,2 ml de solução do veneno de *Latrodectus gr curacaviensis* contendo o mesmo espectro de doses do ensaio anterior. A letalidade foi observada em 1h; 24h; 48h e 96h.

Os resultados foram analisados por *Full probit analisys test* e *Spearman-karber* para determinação das curvas e valores de Dose Letal 50% (DL₅₀); ANOVA e X².

Resultados

A figura 1 demonstra a curva crescente dos casos de Latrodectismo humano notificados ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Observa-se, que mesmo sendo uma intoxicação de difícil diagnóstico diferencial, agravado pela dificuldade e raridade das ocasiões onde ocorre a captura ou identificação do agente etiológico, é o tipo de araneísmo humano brasileiro cujas notificações apresentam maior tendência ao crescimento.

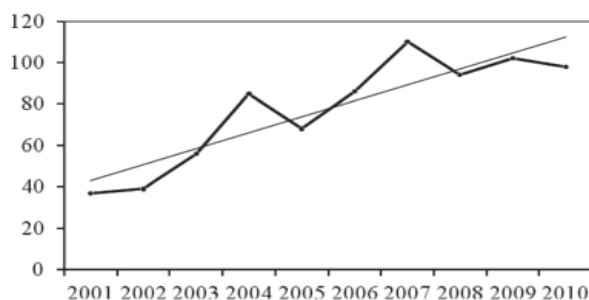


Figura 1. Evolução do perfil epidemiológico dos acidentes com *Latrodectus* notificados ao SINAN no período entre 2001 e 2010. (SINAN, Jan, 2012).

Conforme demonstrado na tabela 1, os casos humanos de latrodectismo notificados ao SINAN apresentam uma alteração dinâmica em sua distribuição espacial quando comparados aos primeiros estudos sobre esse fenômeno, que indicavam as ocorrências dessas intoxicações localizadas especialmente em estados do Nordeste. Os dados disponíveis para o período analisado, apontam que entre os 10 estados com maior notificações de acidentes com aranhas do gênero *Latrodectus*, apenas 3 são dessa região. Além do aumento da área de ocorrência desses acidentes para outras regiões brasileiras, há também uma clara alteração da frequência de suas notificações sendo o Estado de Santa Catarina responsável pela maior notificação de acidentes com essas aranhas nesse período e a Bahia aparecendo apenas na quarta posição em relação a esses envenenamentos.

Tabela 1 - Distribuição dos acidentes com *Latrodectus* notificados ao SINAN pelos estados brasileiros no período entre 2001 e 2010. Fonte: SINAN, Jan, 2012.

Estado	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	Total
SC	10	6	23	25	18	25	17	15	19	13	171
MG	2	7	4	9	8	12	15	15	26	27	125
SP	6	6	3	13	13	7	9	16	13	12	98
BA	7	6	9	7	6	5	17	10	8	17	92
RS	3	5	6	9	2	5	4	5	0	1	40
PR	0	0	0	0	0	15	4	5	5	1	30
PA	0	3	5	4	2	5	7	5	3	3	37
AL	0	0	0	0	0	0	13	5	2	4	24
PE	0	0	0	2	0	1	10	3	5	3	24
ES	0	0	0	3	5	0	2	4	2	3	19
AM	0	1	1	1	3	1	3	1	1	1	13
CE	0	0	2	2	4	2	2	0	1	0	13
MT	0	1	1	3	0	1	0	2	3	1	12
RN	6	1	0	0	0	0	1	1	1	1	11
MS	0	1	0	0	0	1	0	3	4	1	10
RJ	0	1	0	2	1	2	1	0	2	0	9
SE	1	0	0	1	2	0	0	0	2	2	8
GO	0	0	0	0	0	1	2	1	3	1	8
PB	0	0	0	0	0	0	2	0	0	4	6
MA	0	0	1	2	1	0	0	0	0	2	6
PI	1	0	0	1	0	1	0	2	0	0	5
TO	0	1	0	0	1	1	0	0	2	0	5
AC	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	4
DF	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2
RR	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	2
RO	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Total	37	39	56	85	68	86	110	94	102	98	775

Camundongos são sensíveis ao veneno de aranhas do gênero *Latrodectus*, conforme é mostrado pelas curvas de letalidade (DL50) da tabela 2, induzidas para comparação do efeito do soro específico produzido pelo IVB e as principais ferramentas farmacológicas indicadas para o tratamento sintomático dessa intoxicação em humanos. Observa-se no latroectismo experimental o mesmo prolongamento (96h) e intensidade dos efeitos tóxicos do veneno descritos para acidentes humanos. Em nossas condições experimentais, apenas o soro específico demonstrou efeito protetor sobre os animais enquanto as drogas testadas não apresentam efeito (Fenitoína) ou pioram (Diazepam, Clorpromazina e Fenobarbital) o efeito letal induzido pelo veneno.

Tabela 2 - Comparação do efeito do pré-tratamento com soro antilatroectico (SAL), drogas anticonvulsivantes e sedativas sobre o comportamento da Dose Letal 50% do veneno de *Latrodectus curacaviensis* (ug ptn/ind) em camundongos. * = $p < 0,05$ (X^2).

	1h	24h	48h	72h	96h
Controle (80 µL salina i.p.)	96,56	11,94	11,94	10,57	10,57
SAL (80 µL i.p.)	96,56	38,21*	38,21*	30,36*	30,36*
Fenitoína (10mg/kg i.p.)	96,56	8,53	8,53	8,53	8,53
Diazepam (10mg/kg i.p.)	96,56	6,14*	6,14*	6,14*	6,14*
Clorpromazina (50mg/kg i.p.)	96,56	8,53	8,53	7,5*	7,5*
Fenobarbital (30mg/kg i.p.)	96,56	7,5*	7,5*	7,5*	7,5*

Os soros antiaracnoides utilizados no Brasil para tratamento de acidentes humanos com outros gêneros de aracnoides não apresentam efeito, ou aumentam o efeito tóxico do veneno de *Latrodectus* em camundongos, como se observa na tabela 3. Em nosso modelo experimental, o número de camundongos tratados com o soro específico que sobrevive ao efeito letal do veneno é três vezes maior que no grupo controle, enquanto que no grupo que recebeu soro antiaracnoides o número de animais mortos é quase o dobro dos camundongos que receberam salina e veneno.

Tabela 3 - Comparação do efeito do pré-tratamento com soro antilatroectico (SAL), soro antiloxoscélico e soro antiaracnoides sobre o comportamento da Dose Letal 50% do veneno de *Latrodectus curacaviensis* (ug ptn/ind) em camundongos. * = $p < 0,05$ (X^2).

	1h	24h	48h	72h	96h
Controle (80µL de salina i.p.)	96.56	11.94	11.94	10.57	10.57
Soro Antilatroectico (80µL i.p.)	96.57	30.4*	30.4*	30.4*	30.4*
Soro Antiloxoscélico (80µL i.p.)	96.58	10.57	10.57	10.57	10.57
Soro Antiaracnoides (80µL i.p.)	96.59	6.82*	6.82*	6.82*	6.82*

DISCUSSÃO

No Brasil, embora sejam notificados acidentes com aranhas do gênero *Latrodectus* em quase todos os Estados, a definição do correto estado taxonômico das populações de suas espécies está longe de consenso. São consideradas para o Brasil *Latrodectus geometricus* C.L. Koch, 1841; *Latrodectus gr mactans* (Fabricius, 1775) e *Latrodectus gr curacaviensis* (MÜLLER, 1776) ^(3 6 9 49 56 64).

Ocorrem em ambientes variados, sendo encontradas no Estado do Rio de Janeiro, de áreas de restinga em nível do mar, a enclaves rochosos a 750 metros de altitude. Adaptam-se muito bem a ambientes naturais ou sob forte perturbação do homem sendo capazes de proliferar em áreas poluídas, construções de concreto e diferentes cultivos agrícolas ^(1 7 12 22 58).

O correto estabelecimento da distribuição geográfica e da taxonomia das espécies brasileiras do gênero *Latrodectus* são assuntos de interesse para subsídio ao conhecimento da importância do latroectismo no Brasil e novas estratégias para seu tratamento. A curva ascendente dos acidentes diagnosticados como latroectismo e notificados ao SINAN no período entre 2001 e 2010, indica seu comportamento dinâmico no Brasil,

e embora com números absolutos modestos (775 notificações em 10 anos), a conhecida morbidade desses acidentes justifica maior atenção a esse agravo. Corrobora essa necessidade, a dinâmica mudança na distribuição espacial do latroectismo no Brasil na última década, a Bahia, Estado classicamente envolvido na discussão sobre o latroectismo, é o quarto colocado na notificação desses acidentes, sendo superado por Santa Catarina, Minas Gerais e São Paulo, onde os acidentes apresentam uma clara dispersão para regiões mais interioranas e populosas. A capacidade de araneostautismo dos filhotes dessas aranhas ⁽²⁰⁾; a proximidade com o homem e a utilização de meios de transporte antrópicos tornam a dispersão de *Latrodectus* muito dinâmica e eficiente, refletindo na rápida mudança do perfil de seus acidentes ⁽²²⁾. Soma-se ainda, os acidentes com *Latrodectus geometricus*, única espécie cosmopolita do grupo e que no Brasil, ocasiona acidentes com manifestações clínicas e fisiopatológicas importantes ^(4 29 50).

Os acidentados com *Latrodectus* no Brasil apresentam manifestações clínicas semelhantes aos casos descritos na literatura internacional. Parestesia e presença de pápula eritematosa no local da picada; eritema de face e pescoço; ptose e

edema bípalebral; hiperemia conjuntival; midríase fasciculacões; mialgia intensa; dor abdominal acompanhada de rigidez com perda de reflexo cutâneo-abdominal (simulando abdome agudo); náuseas e vômitos; sialorréia, anorexia; obstipação; ansiedade; agitação; insônia; cefaléia; prurido; diaforese; hipertensão; hipertermia; tremores e contraturas musculares são os principais achados clínicos dessa intoxicação. Chama atenção a intensidade e a persistência dessas manifestações, especialmente as dolorosas, comparáveis a nefrolitíase e às dores do parto e que podem perdurar por vários dias após a picada (4 5 7 9 15 21 30 33 35 37 41 54 57 59 62 63).

No latrosectismo casos letais são raros, porém, a importante morbidade desse envenenamento motiva vários estudos sobre as estratégias de tratamento mais adequado para o latrosectismo (16 17 21 32 33 34 35 37 40 41 42 45 51 53 55 57 59 62) assim como para outros artrópodos peçonhentos (23).

Em publicações acerca da clínica do latrosectismo humano no Brasil a necessidade de um soro específico produzido no país é levantada como de importância para tratamento dos acidentes em diferentes áreas do país (43 51 54). Os casos graves de latrosectismo humano eram tratados com soro argentino que o Ministério da Saúde do Brasil importava com frequência irregular e mantinha em regiões onde esses envenenamentos eram notificados.

A eficácia do tratamento inespecífico na síndrome do latrosectismo humano (baseado principalmente em relaxantes musculares) é questionada por ser uma conduta lenta na recuperação dos acidentados, muitas vezes sem resultado terapêutico esperado, com o prolongamento dos períodos de internação e reinternação do acidentado para complementação de atendimento (35 41 42 53 54 57).

Camundongos quando expostos ao veneno de diferentes espécies de aranhas do gênero *Latrodectus* desenvolvem manifestações semelhantes às observadas nos casos humanos de latrosectismo, o que torna modelos experimentais nesses animais, para estudo dessa intoxicação, seguros, confiáveis e facilmente reprodutíveis (14 32 65).

As ferramentas farmacológicas utilizadas no tratamento sintomático do latrosectismo objetivam a estabilização, inibição, controle ou reversão dos efeitos indiretos causados pelo veneno pela indução de intensa alteração da liberação de diferentes mediadores fisiológicos (19 24 26 27 31 37 47 48 50). Em nossas condições experimentais, os camundongos se mostraram sensíveis aos diferentes tratamentos em estudo. Em nossos resultados observamos que o grupo tratado com soro específico apresenta valores de DL_{50} três vezes maiores que o controle, indicando forte proteção contra os efeitos tóxicos do veneno. As ferramentas farmacológicas, nas doses máximas indicadas para tratamento do latrosectismo (9), apresentaram comportamentos diferentes. A fenitoína, hidantoína não hipnótica de ação seletiva sobre canais de Na^+ (18) e clorpromazina, antipsicótico tricíclico do grupo das fenotiazinas, não apresentaram efeito sobre a letalidade induzida pelo veneno. Os valores da letalidade nos grupos experimentais tratados com o

benzodiazepínico diazepam e com o barbitúrico fenobarbital são significativamente aumentados ao longo do período de observação, indicando ação potencializadora ao efeito tóxico do veneno, fenômeno que pode ser explicado pela conhecida ação inibitória induzida por essas drogas sobre o SNC e a respiração (61).

Diferentes autores afirmam que a soroterapia específica reduz significativamente a permanência do paciente em ambiente hospitalar, pois a remissão dos sintomas do envenenamento, especialmente das manifestações dolorosas é rápida e o restabelecimento total do acidentado ocorre em poucas horas sendo essa a principal vantagem terapêutica observada no tratamento do latrosectismo humano (5 16 21 38 41 42 45 46 51 52 58 60 63).

Respostas refratárias a subdosagem a administração do soro específico ou a observação de efeito terapêutico discreto da soroterapia também são relatados (22).

Efeitos adversos a soroterapia são raros e reportados principalmente ao soro produzido a partir do veneno de *Latrodectus mactans* norte americana (22 43 44). No uso do soro específico produzido com o veneno de *Latrodectus hasselti* na Austrália não são observados efeitos adversos consideráveis (58).

No latrosectismo experimental e humano há relatos de soroproteção cruzada com bons resultados no controle das manifestações tóxicas e letalidade com a utilização de soros produzidos a partir do veneno de espécies diferentes de *Latrodectus* (17).

Soros antiaracnídeos comerciais ou de uso em saúde pública, são produzidos pela hipermunização de equinos com venenos extraídos por eletroestimulação ou por homogeneização das glândulas venenosas removidas dos animais doadores (aranhas e/ou escorpiões. No caso das aranhas do gênero *Latrodectus*, devido a seu pequeno porte e quantidade reduzida de veneno, o método mais indicado para obtenção de veneno e seu uso como antígeno é o homogeneizado de glândulas (25 61), que em nossa experiência, demonstra uma grande atividade imunogênica em equinos, induzindo uma boa resposta na produção de anticorpos contra as principais toxinas do veneno (56).

Nas intoxicações por aracnídeos de interesse médico no Brasil são utilizados os soros antiloxoscélico, nos acidentes com aranhas do gênero *Loxosceles*; soro antiescorpiônico, indicado para tratamento dos envenenamentos por escorpiões do gênero *Tityus* e ainda o soro antiaracnídeo, que produzido pela imunização de equinos com venenos de aranhas armadeiras (gênero *Phoneutria*), *Loxosceles* e escorpiões (*Tityus*) é utilizado em intoxicações por esses animais ou naquelas onde o agente etiológico não é identificado (9). Com a possibilidade eventual do uso de algum desses soros no manejo de acidente com *Latrodectus*, avaliamos essa condição em nosso modelo experimental. A análise comparativa dos pré-tratamentos com soros antiaracnídeos inespecíficos sobre os efeitos do veneno de *L. curacaviensis* indica que o soro antiloxoscélico não modifica a curva de letalidade induzida pelo veneno nos

camundongos tratados, quando comparado aos animais que receberam salina no grupo controle. O pré-tratamento com soro específico protege, de modo significativo, os animais de seu grupo experimental quando comparado ao controle e aos outros grupos testados. Nesse modelo, a letalidade do grupo experimental pré-tratado com soroantiaracnídico aumenta significativamente em relação a todos os outros, essas observações corroboram o princípio da soroterapia, onde quanto mais específico o anticorpo e quanto menos proteína heteróloga administrada, maior a probabilidade de sucesso no tratamento.

Em conjunto, nossos resultados apontam o latroectismo como um agravamento de saúde em crescimento no Brasil, ocupando novas regiões e com características de morbidade semelhante a outros países onde a soroterapia para atendimento desses acidentes é rotineira. Em nossas condições experimentais, nenhum dos tratamentos inespecíficos demonstrou efeito sobre as manifestações tóxicas induzidas pelo veneno de *L. curacaviensis*, indicando o soro específico como melhor estratégia para manejo dessa intoxicação.

Referências Bibliográficas

- Abalos JW. Las arañas del genero *Latrodectus* de Argentina. Rev. Cent. Museo de La Plata, 4 (1): 29-51, 1980.
- Afshari R, Khadem-Rezaian M, Balali-Mood M. Spider bite (latroectism) in Mashhad, Iran. Hum Exp Toxicol 28:697-702, 2009.
- Aguilera MA, Bustamante F, Abel A, Casanueva, ME. ¿Que nos pueden mostrar los genes em *Latrodectus Walckenaer* 1805? (Araneae: Theridiidae). In: Memórias Y Resúmenes do III Congreso Latinoamericano de Aracnología, 4 a 9 de dezembro, Montenegro, p.24, 2011.
- Almeida R, Ferreira Junior RS, Chaves CR, Barraviera B. Envenomation caused by *Latrodectus geometricus* in São Paulo State, Brazil: a case report. J Venom Anim Toxins incl Trop Dis 15: 562-571, 2009.
- Araújo CL, Souza M. Estudo clínico e comparativo do latroectismo na Bahia. Rev Soc Bras Toxicol 1: 53-55, 1988.
- Araújo D, Maia UM, Brescovit AD. The first cytogenetic characterization of the poisonous black widow spider *Latrodectus gr. curacaviensis* from Brazil, with chromosomal review of the family Theridiidae (Arachnida, Araneae). Micron 41: 165-168, 2010.
- Bettini S, Maroli M. Venons of Theridiidae. Genus *Latrodectus*. A-Systematics, distribution and biology of species. Chemistry, pharmacology and mode of action of venom. In: Handbook of Experimental Pharmacology. Springer-Verlag, Berlin; 48:149-185, 1978.
- Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal Biochem. 72: 248-254, 1976.
- Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos. 2ª edição. Brasília, DF: FUNASA, 2011.
- Brazil V, Vellard J. *Latrodectus mactans*. FAB. *Latrodectus geometricus*. C. K.. Mem. Inst. Butantan, Tomo III, Fasc. Único: 266-72, 1926.
- Bücherl W. *Latrodectus* e latroectismo na América do Sul: I descrição do macho da população de *latrodectus walckenaer*, 1805, das praias do Rio de Janeiro e da Guanabara. Mem. Inst. Butantan 32: 95-100, 1965.
- Bücherl W. *Latrodectus* e latroectismo na América do Sul. II – Bio-ecologia de *Latrodectus* do grupo *curacaviensis* nas praias dos estados do Rio e da Guanabara. Bras J Med Biol Res 1: 83-88, 1968.
- Bücherl W. Spiders. In: Venomous Animals and their Venons: Academic Press:197-220, 1971.
- Bugli F, Graffeo R, Sterbini F P, Torelli R, Masucci L, Sali M, Grasso A, Rufini S, Ricci E, Fadda G, Pescatori M. Monoclonal antibody fragment from combinatorial phage display library neutralizes alpha-latrotoxin activity and abolishes black widow spider venom lethality, in mice. Toxicon 51:547-54, 2008.
- Chippaux JP, Alagon A. Envenimations et empoisonnements par les animaux venimeux ou veneneux. VII: l'aracnisme du Nouveau Monde. Méd. Top 68:215-21, 2008.
- Clark RF. The safety and efficacy of antivenin *Latrodectus mactans*. J Toxicol Clin Toxicol, 39:125-7, 2001.
- Daly FF, Hill RE, Bogdan GM, Dart RC. Neutralization of *Latrodectus mactans* and *L. hesperus* venom by redback spider (*L. hasseltii*) antivenom. J Toxicol Clin Toxicol 39:119-23, 2001.
- DeLorenzo RJ. Phenytoin: mechanism of action. In: Levy, RH; Mattson, RH; Meldrum, BS. Editors. Antipileptic drugs. 4ª edição. New York, Raven: 271-82, 1995.
- Duan Z, Yan X, Cao R, Liu Z, Wang X, Liang S. Proteomic analysis of *Latrodectus tredecimguttatus* venom for uncovering potential latroectism-related proteins. J. Biochem. Mol. Toxicol 22:328-36, 2008.
- Duffey E. Aerial Dispersal in a Known Spider Population. J. Anita. Ecol 25:85-111, 1956.
- Dzelalija B, Medic A. *Latrodectus* bites in northern Dalmatia, Croatia: clinical, laboratory, epidemiological, and therapeutical aspects. Croat. Med. j 44:135-8, 2003.
- Edberg AL, Lanphear JR, Riley BD, Judge BS. Toxic traveler? *Latrodectus* species envenomation in Michigan with refractory symptoms after antivenin administration. Clin. Toxicol 47:356-7, 2009.
- Fan HW. Ensaio clínico para avaliação da eficácia e segurança de um antiveneno específico no tratamento da síndrome hemorrágica causada por lagartas do gênero *Lonomia*. [Doutorado em Saúde Coletiva]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas, 2002.
- Grasso A. Report and abstracts of meeting on *Latrodectus* neurotoxins from venom gland to neuronal receptors, Gaeta (LT), Italy. Toxicon 30:117-22, 1992.
- Gómez C, Guillen G, Bernagozzi J, Garabano J. Suero antilatroectus: esquema reducido para hiperimmunization de equinos. Bol. Biotecnol. 1:1-5, 1990.
- Graudins A, Little MJ, Pineda SS, Hains PG, King GF, Broady KW, Nicholson GM.. Cloning and activity of a novel alpha-latrotoxin from red-back spider venom. Biochem. Pharmacol 83:170-83, 2011.
- Grishin EV. Neurotoxin from black widow spider venom. Structure and function. Adv Exp. Med. Biol 391:231-6, 1996.
- Grisolia CS, Peluso FO, Stanchi NO, Francini F. Epidemiologia del latroectismo en la Provincia de Buenos Aires, Argentina. Rev. Saude Pulb 26:1-5, 1992.
- Guerrero B, Finol HJ, Reyes-Lugo M, Salazar AM, Sánchez EE, Estrella A, Roschman-González A, Ibarra C, Salvi I, Rodríguez-Acosta A. Activities against hemostatic proteins and adrenal gland ultrastructural changes caused by the brown widow spider *Latrodectus geometricus* (Araneae: Theridiidae) venom. Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol 151:113-21, 2010.
- Handel CC, Izquierdo LA, Curet LB. Black widow spider (*Latrodectus mactans*) bite during pregnancy. West. J. Med 160:261-2, 1994.
- Henkel AW, Sankaranarayanan S. Mechanisms of alpha-latrotoxin action. Cell Tissue Res 296:229-33, 1999.
- Isbister GK, Brown SGA, Short A, Holdgate A, Miller M, Tinkel A, MacDonald E, Stokes B, Ellis R, Nagree Y, Wilkes GJ, James, R. A randomised controlled trial of intramuscular vs. intravenous antivenom for latroectism--the RAVE study. QJM 101:557-65, 2008.
- Isbister GK, Fan HW. Spider bite. Lancet 378:2039-47, 2011.
- Jelinek GA. Widow spider envenomation (latroectism): a worldwide problem. Wilderness & environmental medicine. 1997;8(4):226-31. Epub 2002/05/07.
- Kiriakos D, Nunez P, Parababire Y, Garcia M, Medina J, Sousa LD. First case of human latroectism in Venezuela. Rev. Soc. Brás. Med. Trop 41:202-4, 2008.
- Levi HW. The spider genus *latrodectus* (araneae, theridiidae). T. Am. Micros. Soc. 78: 7-43, 1959.
- Levine M, Canning J, Chase R, Ruha AM. Cardiomyopathy following latroectus envenomation. West J Emerg Med 11:521-3, 2011.
- Lira-da-Silva RM, Matos GB, Sampaio RO. Estudo Retrospectivo de Latroectismo na Bahia. Rev Soc Bras Med Trop 1995;28(3):205-10.
- Machado O. *Latrodectus mactans*, sua ocorrência no Brasil. Bol Inst Vital Brazil 4:153-60, 1948.

40. Maretic Z. Latrodectism: variations in clinical manifestations provoked by *Latrodectus* species of spiders. *Toxicon*: official journal of the International Society on Toxinology. 1983;21(4):457-66. Epub 1983/01/01.
41. Monte AA, Bucher-Bartelson B, Heard KJ. A US perspective of symptomatic *Latrodectus* spp. envenomation and treatment: a national poison data system review. *Ann. Pharmacother* 45:1491-8, 2011.
42. Muller GJ. Black and brown widow spider bites in South Africa: a series of 45 cases. *S Afr Med J* 83:399-405, 1993.
43. Murphy CM, Hong JJ, Beuhler MC. Anaphylaxis with *latrodectus* antivenin resulting in cardiac arrest. *J. Med. Toxicol* 7:317-21, 2011.
44. Nordt SP, Clark RF, Lee A, Berk K, Lee Cantrell F. Examination of adverse events following black widow antivenom use in california. *Clin Toxicol (Phila)*, 2011.
45. Offerman SR, Daubert GP, Clark RF. The treatment of black widow spider envenomation with antivenin *latrodectus* mactans: a case series. *Perm. J* 15:76-81, 2011.
46. O'Malley GF, Dart RC, Kuffner EF. Successful treatment of latrodectism with antivenin after 90 hours. *N Engl. J. Med* 340:657, 1999.
47. Parodi J, Romero F, Miledi R, Martinez-Torres A. Some effects of the venom of the Chilean spider *Latrodectus mactans* on endogenous ion-currents of *Xenopus laevis* oocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 375:571-5, 2008.
48. Parodi J, Romero F. Synaptic effects of low molecular weight components from Chilean Black Widow spider venom. *Neurotoxicology* 29:1121-6, 2008.
49. Platnick NI. The World Spider Catalog. New York: The American Museum of Natural History. Acesso em: 05/01/2012 Disponível em: <http://research.amnh.org/iz/spiders/catalog/>.
50. Reyes-Lugo M, Sanchez T, Finol HJ, Sanchez EE, Suarez JA, Guerreiro B, Rodríguez-Acosta A. Neurotoxic activity and ultrastructural changes in muscles caused by the brown widow spider *Latrodectus geometricus* venom. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo* 51:95-101, 2009.
51. Rodrigues DS. Latrodectismo. In: *Animais Peçonhentos no Brasil*. São Paulo: Savier, 2003, p.175-178.
52. Rodrigues DS, Torres TB. Latrodectismo na Bahia. *Rev. Bahiana Saúde Publ* 12:38-43, 1985.
53. Romero F, Altieri E, Urrutia M, Jara J. Veneno de *Latrodectus mactans* de Chile (Araneae, Theridiidae): su efecto sobre musculo liso. *Rev. Biol. Trop* 51:305-12, 2003.
54. Schenome H. A prostigmine na terapêutica do envenenamento pela Viúva Negra: aspectos práticos da síndrome do Latrodectismo e seu tratamento com Neostigmina (prostigmine) *Bol. Chil. Parasitol* 14: 80, 1959.
55. Souza AR, Buhnheim PF, Lima CS. Relato de um caso de latrodectismo ocorrido em Manaus, Amazonas, Brasil. *Rev. Soc. Brás. Med. Trop* 31:95-8, 1998.
56. Souza C, Melgarejo AR, Queiroz AP, Serôdio L, Soares de Moura R. Experimental *Latrodectus* Antivenom. *J.Venom.Anim.Toxins* 3:217-233, 1997.
57. Souza SP, Brazil TK, Brescovit AD. Ocorrência de *Latrodectus corallinus* Abalos, 1980 (Araneae: Theridiidae) para o Brasil. In: *Memórias Y Resúmenes do III Congreso Latinoamericano de Aracnología*, 4 a 9 de diciembre, Montenegro p.207, 2011.
58. Sutherland SK, Trinca JC. Survey of 2144 cases of red-back spider bites: Australia and New Zealand, 1963-1976. *Med. J. Aust* 2:620-3, 1978.
59. Torregiani F, La Cavera C. Diagnosi differenziale fra addome acuto e latrodectismo. *Minerva Chir* 45:303-5, 1990.
60. Torregiani F, La Cavera C. Revisione del Latrodectismo e morso di *Malmignatta* (*Latrodectus tredecimguttatus*). *Minerva Med* 81:147-54, 1990.
61. Troise E. Preparacion de un suero inmunizante contra El "latrodectus mactans". *Rev. Soc. Argent. de Biol.* 4:447-75, 1928.
62. Twyman RE, Rogers CJ, Macdonald RL. Differential regulation of gamma-aminobutyric acid receptor channels by diazepam and phenobarbital. *Annals of neurology*. 1989;25(3):213-20. Epub 1989/03/01.
63. Vetter RS, Isbister GK. Medical aspects of spider bites. *Annu. Rev. Entomol* 53:409-29, 2008.
64. Von Eickstedt VRD, Ribeiro LA, Jorge MT, Costa M. Acidente por aranha viúva negra no Estado de São Paulo; descrição de um envenenamento em gestante. In: *Resumos XXVI Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Natal:103, 1990.
65. White J. An overview of spider bite and its treatment. In: *Envenomings and their treatments*. Éditions Fondation Marcel Merieux, Lyon, France:321-35, 1996.
66. WHO. Progress in the characterization of venons and standardization of antivenons. *OMS/Genebra*:44, 1981.

ANTIVENENOS E IMUNODIAGNÓSTICO

ANTIVENOMS AND IMMUNODIAGNOSTIC TESTS

Katia C. Barbaro¹

¹Laboratório de Imunopatologia, Instituto Butantan, São Paulo, São Paulo, Brasil

Os soros heterólogos antivenenos são o principal tratamento para envenenamentos causados por animais peçonhentos. As pesquisas científicas e tecnológicas vêm gerando conhecimento e subsídios para a melhoria na qualidade de antivenenos. Entretanto, diante da complexidade e do caráter multifatorial dos envenenamentos existe a necessidade da continuidade dos estudos nessa área no sentido de: ampliar e aprofundar as informações sobre as características dos venenos e seus efeitos locais e sistêmicos; aperfeiçoar as metodologias para a melhoria qualitativa e quantitativa da produção de antivenenos, incorporando novas técnicas e procedimentos; expandir o conhecimento das características clínico-epidemiológicas dos envenenamentos notificados; e padronizar técnicas que possam auxiliar no imunodiagnóstico e escolha do tratamento preconizado. Estudos sobre o desenvolvimento de novos antivenenos e métodos imunodiagnósticos são fundamentais para contribuir para terapias mais efetivas e ainda são um desafio a ser ultrapassado para a melhoria do tratamento dos envenenamentos causados por animais peçonhentos.

Palavras-chave: veneno, antiveneno, imunodiagnóstico.

Heterologous antivenom sera are the main treatment of accidents caused by venomous animals, and scientific and technological research has provided information and subsidies to improve their production. However, given the complexity and multifactorial nature of envenomation, additional studies are necessary to obtain more information about: systemic and local effects in victims evoked by venoms; methodological improvements for antivenom production; clinical and epidemiological features of reported accidents; standardization of techniques to assist in immunodiagnosis and choice of treatment. Studies on the development of new antivenoms and immunodiagnostic tests are essential to provide more effective therapies, and are still a challenge to improve the treatment of victims of venomous animals.

Key words: venom, antivenom, immunodiagnosis.

Envenenamentos causados por animais afetam porção importante da população mundial, sendo considerado, pela Organização Mundial da Saúde (*World Health Organization* - WHO), um problema de saúde negligenciado^(52, 74, 106). A capacidade protetora do soro de um animal previamente imunizado com veneno começou a ser verificada no final do século XIX por Phisalix & Bertrand⁽⁷⁸⁾ e Calmette⁽²⁰⁾. Diante dos resultados obtidos, Calmette⁽²⁰⁾ em 1894 preparou o primeiro soro antiofídico em Lille (França). No Brasil, Vital Brazil em 1901⁽²⁵⁾ foi o pioneiro a demonstrar a especificidade do soro, ou seja, que o antiveneno neutraliza especificamente o veneno contra o qual foi preparado, comprovando que se os envenenamentos causados por serpentes jararaca e cascavel induziam manifestações clínicas distintas, era necessária a utilização do soro espécie-específico. Essas descobertas contrariaram os dados de Calmette que estava difundindo o uso universal do seu antiveneno elaborado na França, acreditando que o soro produzido com o veneno de algumas espécies seria capaz de proteger qualquer tipo de acidente por serpente. A partir dessa época, comprovou-se cada vez mais a importância dos antivenenos para reduzir a morbidade e mortalidade dos pacientes acidentados por animais peçonhentos.

A partir da implantação do Sistema de Informação de Agravos de Notificação Compulsória (SINAN) em 1997

Recebido em 31/08/2012

Aceito em 30/09/2012

Endereço para correspondência: Katia Cristina Barbaro, Av. Vital Brasil 1500, 05503-900, São Paulo, Brasil. Tel.: 55 11 3726 7222 ramal 2087, e-mail: kbarbaro@butantan.gov.br

Gazeta Médica da Bahia

© 2012 Gazeta Médica da Bahia. Todos os direitos reservados.

verificou-se um aumento significativo na notificação dos acidentes por animais peçonhentos no país. Entretanto, a verdadeira realidade na incidência deste agravo não é conhecida, uma vez que muitos pacientes não procuram o atendimento médico e, conseqüentemente, há uma subnotificação dos casos. No Brasil, segundo dados coletados pelo SINAN, em 2010 foram notificados mais de 126.000 acidentes por animais peçonhentos (aproximadamente 67 notificações/100.000 habitantes), sendo distribuídos conforme apresentado na Tabela 1. A maior disponibilidade de informações obtidas através deste Programa vem possibilitando melhor conhecimento do agravo em nível nacional e possibilitando políticas de enfoque macro-regional.

Tabela 1 - Notificações dos acidentes por animais peçonhentos ocorridos no Brasil em 2010.

Animal causador do acidente	Notificações*	Óbitos*	% (Óbitos/Notificações)
Escorpião	52.438	85	0,16
Serpente	30.533	149	0,49
Aranha	24.924	14	0,06
Abelha	7.435	29	0,39
Lagarta	3.436	2	0,06
Outros	4.640	2	0,04
Ignorado/Branco	3.405	6	0,18

Fonte: SINAN/SVS - 09/01/2012. Informações cedidas por Guilherme Carneiro Reckziegel, responsável técnico Programa de Acidentes por Animais Peçonhentos e obtidas pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação Compulsória (SINAN), da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. *Dados sujeitos à revisão.

Antivenenos

Os venenos animais são uma mistura de inúmeros componentes (proteínas, peptídeos, aminas biogênicas, etc.) capazes de atuar em vários alvos como membranas celulares, vasos, canais iônicos, receptores, entre outros e têm como finalidade subjugar e digerir presas, bem como atuar na defesa contra predadores. Seus efeitos biológicos são multivariáveis e complexos podendo atuar diretamente ou sinergicamente com outras toxinas potenciando sua ação.

A utilização dos soros heterólogos antivenenos no tratamento específico dos envenenamentos causados por animais peçonhentos é preconizada pelo Ministério da Saúde⁽¹⁸⁾ e há um consenso sobre o efeito altamente benéfico e eficaz deste tratamento. Os antivenenos são produzidos pelos Instituto Butantan (São Paulo), Fundação Ezequiel Dias – FUNED (Minas Gerais), Instituto Vital Brazil (Rio de Janeiro) e Centro de Produção e Pesquisa em Imunobiológicos - CPPI (Paraná). No ano de 2010 foram adquiridas pelo Ministério da Saúde para distribuição na rede pública 396.500 ampolas de soro, e para o ano de 2011 mais 457.400 ampolas demonstrando a importância da implantação do Programa de Acidentes por Animais Peçonhentos que é responsável pela distribuição de antivenenos, capacitação de recursos humanos para o controle/manejo de animais peçonhentos e tratamento dos acidentados, projetos educacionais e vigilância epidemiológica dos acidentes no território brasileiro.

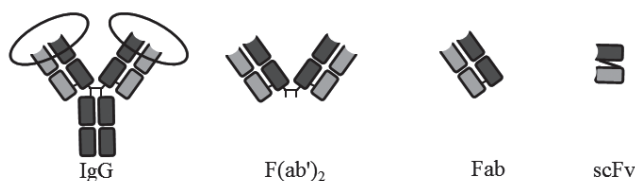
Os soros heterólogos antivenenos produzidos no Brasil são concentrados de imunoglobulinas obtidos após a imunização de cavalos com diferentes venenos. Além dos soros antiofídicos [antibotrópico (*Bothrops*); antibotrópico-laquétrico (*Bothrops* e *Lachesis*); antibotrópico-crotálico (*Bothrops* e *Crotalus*); anticrotálico (*Crotalus*); antielapídico (*Micrurus*)], estão disponíveis também os soros antiaracnídico (*Tityus*, *Phoneutria* e *Loxosceles*), antiescorpiônico (*Tityus*), antiloxoscélico (*Loxosceles*) e antilonômico (*Lonomia*).

No processo de purificação do plasma equino a IgG é precipitada, concentrada e digerida, para que a porção F(ab')₂ seja utilizada no tratamento. O soro dos animais imunizados contém anticorpos com capacidade de neutralizar as toxinas dos venenos e é classificado como monoespecífico ou poliespecífico (também referido como monovalente ou polivalente), segundo o número de venenos empregados na imunização ou se é resultado da mistura de soros monoespecíficos (obtidos pela imunização independente com venenos de uma única espécie ou gênero). Atualmente, o antiveneno produzido no Brasil é distribuído na forma líquida, em ampolas de 10 mL devendo ser conservado refrigerado à temperatura de 2 a 8 °C, com validade de 2 a 3 anos. A manutenção do soro em local refrigerado é fundamental para o tratamento dos pacientes. Em regiões em que não existe rede elétrica, a distribuição de um soro liofilizado, que possa ser acondicionado à temperatura ambiente e distribuído para essas regiões seria muito importante para o tratamento dos pacientes.

As imunoglobulinas são compostas por duas cadeias leves e duas cadeias pesadas ligadas entre si por pontes dissulfeto⁽¹⁾. Podem ser classificadas em classes e subclasses que

variam em suas características físico-químicas bem como na sua diversidade dependendo da evolução filogenética. A molécula de imunoglobulina G (IgG) está representada na Figura 1 onde é possível verificar que a digestão com pepsina gera um único fragmento de ligação ao antígeno bivalente chamado F(ab')₂. Por outro lado, a digestão com papaína permite a separação de duas regiões de ligação com o antígeno chamado Fab (*fragment antigen binding*). A porção Fv é o menor fragmento da unidade Fab e compreende os domínios variáveis das cadeias leve e pesada das imunoglobulinas; são monovalentes e exibem a mesma afinidade de ligação que o Fab. A cadeia scFv (*single-chain variable fragment*) representa regiões variáveis da cadeia pesada e leve ligadas entre si por um polipeptídeo sintético.

Figura 1- Molécula de imunoglobulina G (IgG) e seus fragmentos proteolíticos F(ab')₂, Fab e scFv. Em destaque (círculo) locais de combinação com o antígeno em cada uma das extremidades da região Fab.



Verificou-se que o isótipo IgG₁ é o principal responsável pela neutralização das atividades tóxicas tanto de serpentes⁽⁴³⁾, como em aracnídeos⁽¹⁰¹⁾. Com o intuito de melhorar a especificidade de antivenenos, métodos de isolamento dos anticorpos específicos contra as toxinas dos venenos, por meio de cromatografia de imunoafinidade já foram realizados^(87, 93). Esses métodos reduzem a quantidade de proteínas heterólogas presentes no soro e ainda aumentam consideravelmente a potência dos mesmos; entretanto, resinas acopladas com venenos não estão disponíveis para emprego na produção comercial dos antivenenos, devido ao seu alto custo. Outro foco de pesquisa na terapêutica de envenenamentos animais é o uso de fragmentos Fab em vez de moléculas intactas de anticorpo. Suas vantagens incluem: maior volume de distribuição, com capacidade de atingir os locais afetados mais rapidamente; menor risco de induzir reações imunológicas adversas; e eliminação mais rápida⁽⁹⁴⁾. Entretanto, a grande desvantagem da utilização do Fab consiste na sua rápida eliminação, dado o seu menor tamanho, fazendo com que doses repetidas de soro devam ser administradas no sentido de se manter os níveis terapêuticos. Em resumo, a farmacocinética dos anticorpos [IgG, F(ab')₂, Fab] tem de ser também levada em consideração nos processos de fabricação de antivenenos^(53, 55, 86, 103). Tratamentos complementares à soroterapia como, por exemplo, o uso de bloqueadores de canais iônicos no caso de acidentes causados por escorpiões ou inibidores de PLA₂ em acidentes botrópicos, vêm sendo empregados na tentativa de diminuir os efeitos locais causados pelo envenenamento, uma vez que os anticorpos têm eficiência diminuída devido, em parte, ao

estabelecimento de sinais patológicos que dificultam o acesso do antiveneno ao local acometido pela picada⁽⁵¹⁾.

Vários parâmetros clínicos e laboratoriais devem ser levados em conta no que diz respeito à capacidade dos antivenenos para neutralizar as atividades tóxicas dos venenos. Nesse sentido, inúmeros trabalhos começaram a ser publicados nas últimas décadas incorporando subsídios laboratoriais na avaliação na eficácia dos antivenenos^(5, 18, 24, 35, 37, 40, 56, 61, 76, 77, 84, 89, 99) e várias normatizações estão sendo implementadas e já estão disponíveis para a produção do soro antiveneno de serpentes^(19, 107). Além da qualidade dos antivenenos, outros fatores, apresentados a seguir, têm de ser observados para garantir a qualidade do tratamento.

Variabilidade dos venenos

Demonstrou-se que existe grande variabilidade nos venenos^(12, 31, 69, 90, 92). Essa diversidade pode ser decorrente de vários fatores como variação entre táxons^(31, 70, 85), distribuição geográfica^(21, 83), ontogenia^(7, 8, 49, 63, 88, 108), sexo^(65, 73), período sazonal^(44, 67) e dieta^(15, 36). Os venenos são codificados por genes com uma elevada taxa de mutações que permite uma “rápida” adaptação a mudanças, de acordo com a disponibilidade das presas de diferentes espécies que podem ser capturadas e consumidas⁽⁷²⁾. Sendo assim, as características dos antígenos – tais como imunogenicidade e presença de componentes imunossupressores^(79, 95) – podem influir na produção e especificidade dos anticorpos e consequentemente na capacidade de neutralização da atividade tóxica dos venenos.

Especificidade dos antivenenos

A evidência de reação cruzada entre venenos de diferentes espécies animais forneceu subsídios para a preparação de antivenenos a partir da imunização de cavalos com um *pool* de venenos, como se faz para venenos de serpentes⁽³⁸⁾. Entretanto, com o intuito de obter-se um soro com melhor capacidade de neutralização, devem-se estudar outros parâmetros, como a via de administração, dose, tipo de adjuvante e características da resposta imune da espécie utilizada para obtenção do antiveneno⁽⁶¹⁾. A existência de um soro polivalente amplia a capacidade de neutralização de venenos, uma vez que existem casos nos quais o soro monoespecífico não é capaz de neutralizar o envenenamento causado por outro gênero ou espécie⁽¹⁴⁾. Assim sendo, a padronização da mistura de antígenos que irá compor o *pool* de imunização é fundamental para a produção de soros com anticorpos específicos⁽¹⁰⁴⁾ que seja eficiente inclusive para neutralizar os efeitos tóxicos dos venenos que não foram utilizados na imunização para obtenção do soro heterólogo^(11, 12, 62, 71).

Administração de antivenenos

No que diz respeito ao tratamento dos pacientes picados por animais peçonhentos é consenso que quanto menor o tempo entre o envenenamento e o tratamento, melhor será o

resultado. No período de crise de produção dos antivenenos no Brasil em 1985, Barral Neto⁽¹⁶⁾ observou a presença de veneno no soro de pacientes vários dias após a picada, demonstrado a importância da soroterapia mesmo quando administrada tardiamente. Uma vez estabelecido o diagnóstico, baseado nos aspectos clínicos que o paciente apresenta no momento da admissão ao serviço de saúde, deve ser utilizada a dose, diluição e a via de administração de soro recomendada pelo Ministério da Saúde⁽¹⁸⁾, para uma rápida distribuição do antiveneno e consequente neutralização do veneno.

Os anticorpos presentes no soro reduzem o veneno circulante nos pacientes submetidos à soroterapia⁽⁸²⁾, mas não conseguem reverter os danos locais já causados pelos venenos. No entanto, os antivenenos auxiliam na diminuição da progressão desses e na neutralização dos efeitos sistêmicos, como observado em caso de envenenamentos por serpentes^(50, 51).

Após a administração da soroterapia, podem ocorrer reações de hipersensibilidade precoces – como a anafilaxia, que é mediada por anticorpos da classe IgE – ou tardias, como a “doença do soro”, devida à formação de imunocomplexos. Assim, é fundamental o monitoramento do paciente durante a infusão do soro e nas primeiras horas após a soroterapia para minimizar os riscos de reações adversas ao antiveneno. Entre outros fatores, a ocorrência de reações à soroterapia depende também do grau de pureza dos soros⁽¹⁸⁾ e do tipo de envenenamento, uma vez que em picadas de escorpiões há a liberação de catecolaminas após o envenenamento, o que inibe essas reações adversas⁽⁶⁾.

Avanços

Várias tecnologias vêm sendo desenvolvidas para a produção de anticorpos monoclonais quiméricos (resultado final da expressão de parte dos genes codificadores de anticorpos de origem murina e humana), humanizados (anticorpos recombinantes humanos que apresentam segmentos codantes da região determinante de complementaridade – CDR- de origem murina), inteiramente humanizados ou fragmentos de anticorpos recombinantes que poderiam diminuir os riscos de indução de reações de hipersensibilidade em pacientes e ter sua afinidade e especificidade previamente definidas^(47, 80, 91, 96).

Anticorpos monoclonais vêm sendo utilizados para um maior conhecimento sobre toxinas específicas ou para demonstrar diferenças existentes entre venenos de espécies de um mesmo gênero ou de gêneros diferentes^(3, 4, 32, 33, 48), uma vez que os anticorpos monoclonais têm grande capacidade de distinguir entre proteínas intimamente relacionadas devem bloquear ou inibir seu sítio catalítico ou competir com seus substratos, podendo detectar diferenças de apenas um aminoácido na superfície de uma molécula.

Antivenenos constituídos de anticorpos monoclonais ou recombinantes poderiam, em teoria, tornarem-se muito mais potentes devido à presença majoritária de anticorpos específicos, homogeneidade do produto obtido e da consequente eliminação de uma dada quantidade de proteínas

desnecessárias ou até indutoras de reações adversas⁽²³⁾. Além disso, estes anticorpos apresentam características estáveis e podem ser produzidos em grande escala com altos níveis de pureza, além de terem alta especificidade para sua molécula alvo. Esses anticorpos poderiam ser inclusive utilizados como reagentes para imunodiagnóstico dos acidentes por animais peçonhentos.

O constante aprimoramento das técnicas de Biologia Molecular vem abrindo perspectivas para a construção de anticorpos recombinantes^(23, 54, 58). Nesse sentido seria possível construir moléculas íntegras de imunoglobulina ou seus fragmentos F(ab')₂, Fab ou Fv. Ainda, é possível induzir mutações sítio-dirigidas ou confeccionar peptídeos sintéticos que possibilitem prever novos sítios de combinação com antígenos, que poderiam gerar anticorpos de melhor afinidade^(2, 41, 42, 68). Em alguns casos os clones foram isolados de bibliotecas construídas a partir de um repertório de genes VH e VL, obtidos de doadores normais⁽¹⁰²⁾. Utilizando essas metodologias já foram obtidos fagos que expressam a molécula scFv humana capazes de reconhecer a crotoxina e neutralizar sua ação *in vivo*, uma vez que protegeram animais contra doses letais da crotoxina^(22, 60).

Outro ponto importante a ser destacado a favor da utilização de anticorpos monoclonais ou recombinantes na soroterapia é a redução do uso de animais, uma vez que os soros heterólogos antivenenos são concentrados de imunoglobulinas obtidas por meio da sensibilização de diversos animais; no Brasil, são mais utilizados os anticorpos de origem equina⁽¹⁸⁾. Esses animais, além de sofrerem a ação do veneno, apresentam variação individual na sua resposta imune que pode ser desvantajosa para a obtenção de um soro padrão. A produção de anticorpos monoclonais ou recombinantes com especificidade e capacidade de neutralização conhecidas também dispensaria a contínua utilização de animais de laboratório para a realização de testes controle, com os quais se determina a potência do soro. Além disso, se tornaria desnecessária a extração do veneno, que é uma prática trabalhosa e que pode sensibilizar os profissionais envolvidos nessa atividade⁽⁶⁴⁾; deve-se ressaltar que a extração de venenos de espécies raras ainda hoje é fundamental para a produção de antivenenos e que ela poderia ser limitada uma vez fossem obtidos anticorpos monoclonais específicos para tratamento desses acidentes. Em contrapartida, a dificuldade da obtenção dos anticorpos com atividade protetora, levando em conta a variabilidade e composição complexa dos venenos, é um obstáculo que precisaria ser superada pela combinação de vários anticorpos monoclonais ou recombinantes dirigidos contra as toxinas em questão, para que esses anticorpos tivessem emprego terapêutico. Outro ponto desfavorável seria que o preparo desses inúmeros anticorpos encareceria muito a produção do tratamento, inviabilizando sua produção em escala comercial. Além disso, seria imprescindível o desenvolvimento de controles de segurança rígidos e pertinentes ao uso de imunobiológicos, que possam manter a qualidade dos

produtos tanto de origem humana como animal empregados como agentes terapêuticos.

De forma semelhante, a utilização de técnicas de Biologia Molecular vem possibilitando a produção de toxinas recombinantes. Assim, é possível o estudo sobre sítios ativos e epítomos reconhecidos por anticorpos, bem como a utilização, no futuro, desses imunógenos na produção e melhoria da qualidade dos antivenenos^(9, 57, 75).

Imunodiagnóstico

A identificação, classificação e tratamento dos acidentes por animais peçonhentos são geralmente definidos por meio da análise clínico-epidemiológica do paciente no momento da admissão hospitalar, pois na maioria dos casos o animal não é capturado. No intuito de agregar mais uma alternativa no diagnóstico, estudos para a padronização de métodos imunológicos vêm sendo realizados; atualmente, eles já constituem ferramentas importantes para o conhecimento da fisiopatologia do envenenamento por animais peçonhentos. Além disso, a detecção de veneno poderia contribuir para a identificação do agente causador do acidente (evitando erros no diagnóstico), o prognóstico dos casos e a escolha do tratamento, uma vez que existe uma relação entre a quantidade de veneno circulante e a gravidade do caso^(16, 66, 82, 98). Nos últimos anos diversas técnicas como RIA (radioimunoensaio), ensaio de aglutinação, imuno-fluorescência e ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) têm sido utilizadas para detecção de veneno.

Dentre as várias técnicas disponíveis, o ensaio enzimático de fase sólida – ELISA – é o mais empregado e foi inicialmente padronizado por Theakston et al.⁽⁹⁹⁾ para pesquisa de veneno e antiveneno em fluidos corporais. Esta técnica apresenta vantagens semelhantes ao radioimunoensaio, ou seja, elevadas sensibilidade, especificidade e reprodutibilidade, além da facilidade de execução e custo não muito elevado^(13, 100). O ELISA permite a quantificação de antígenos ou anticorpos, graças à propriedade de interação entre eles. O princípio básico da técnica é a imobilização de um dos reagentes em uma fase sólida, enquanto que o outro reagente é ligado a uma enzima, com preservação tanto da atividade enzimática como da imunológica. Essa ligação antígeno-anticorpo é revelada por uma molécula indicadora que é covalentemente acoplada a uma enzima. Os substratos empregados, que são clivados pelas enzimas acopladas aos anticorpos, dão origem a produtos que reagem com cromógenos solúveis coloridos, cuja quantificação é feita pela determinação da absorbância da solução em espectrofotômetros. Essa técnica é de fácil execução e possibilita a realização de múltiplos ensaios e automação.

Na literatura existem vários trabalhos experimentais que utilizaram essa técnica para o estudo dos envenenamentos por animais peçonhentos, o que permitiu maior conhecimento sobre a cinética e absorção das toxinas, imunogenicidade e reatividade antigênica cruzada de componentes dos venenos e neutralização da atividade tóxica dos venenos por anticorpos. Em humanos, essa técnica permite a caracterização e quantificação do veneno inoculado no paciente e poderia, assim, permitir fazer uma

correlação entre os níveis de veneno circulante e a gravidade do envenenamento ou auxiliar na identificação do animal causador do acidente, o que contribuiria na orientação terapêutica principalmente, em regiões onde só há soros monoespecíficos disponíveis. Além disso, a detecção de veneno circulante pode indicar a necessidade de soroterapia em pacientes que ainda não apresentam sintomas/sinais clínicos de envenenamento, ao serem admitidos para tratamento hospitalar pouco tempo após a picada. O ELISA já foi utilizado para verificar em pacientes a presença de veneno e fazer diagnóstico diferencial e correlações com a gravidade dos acidentes causados por serpentes^(5, 16, 24, 28, 29, 45, 66), aranhas^(26, 30), escorpiões^(27, 81, 82) e abelhas⁽⁴⁶⁾. A validade da utilização da técnica de ELISA para detecção de veneno e auxílio no diagnóstico dos acidentes vem sendo empregada na Austrália, onde acidentes causados por serpentes de gêneros diferentes produzem sintomatologias clínicas semelhantes, tornando o diagnóstico baseado apenas em manifestações clínicas impreciso⁽¹⁰⁵⁾.

Outra abordagem também utilizada é a detecção de anticorpos homólogos antiveneno ou anti-anticorpos heterólogos. No primeiro caso, é possível verificar a imunogenicidade do veneno^(10, 17, 39) e quantificar a presença de anticorpos, inclusive diferenciando a resposta primária da resposta secundária (no casos de pacientes picados mais de uma vez). Essa mesma abordagem pode ser realizada em animais de experimentação, avaliando a variabilidade da resposta imune dependendo do modelo experimental utilizado. Por outro lado, a detecção de soro heterólogo permite quantificar e determinar a cinética de desaparecimento dos anticorpos administrados pela soroterapia, além de observar a sua eficácia na remoção de componentes do veneno circulante^(17, 82, 98).

Diferentemente do que acontece em projetos experimentais, onde os parâmetros e as variáveis podem ser controlados, a implantação dessa técnica na rotina clínica depende de muitos fatores apresentados a seguir:

Diagnóstico do agente causador do acidente

Como mencionado anteriormente, é necessário o conhecimento da variabilidade do veneno de espécies de serpentes, escorpiões, aranhas e insetos para a identificação do agente causador do acidente, uma vez que a sintomatologia clínica pode ser semelhante, mas o envenenamento ser causado por espécies distintas. Assim sendo, para se desenvolver um método que permita a identificação da espécie envolvida em um acidente é fundamental a caracterização de componentes particulares a um determinado tipo de veneno, que funcionariam como marcadores da espécie, levando-se em conta as diferenças individuais com o intuito de evitar reações cruzadas e consequentemente erros no diagnóstico.

Fatores relacionados ao paciente

Várias propriedades dos componentes dos venenos podem interferir na sua velocidade de absorção, distribuição

e excreção⁽¹³⁾. Sabe-se, por exemplo, que os venenos de víperídeos são, usualmente, absorvidos por via linfática e mais lentamente que os venenos elapídicos, que apresentam massa molecular relativamente mais baixa. Por outro lado, fatores como o peso e a idade do paciente podem contribuir para a relação quantidade de veneno/massa corpórea. Além disso, a velocidade de absorção do veneno pode variar segundo o local da picada e a via de inoculação, os quais determinarão diferentes níveis de veneno nos fluidos corporais e nos tecidos. Variáveis como o uso de torniquete, incisões no local da picada e outros tratamentos “caseiros” podem influir na velocidade de absorção dos componentes do veneno pelos tecidos. Outro fator importante para a determinação do veneno circulante é o tempo decorrido entre o acidente o início do tratamento, uma vez que pacientes atendidos tardiamente podem não apresentar venenemia, pois a maior parte do veneno inoculado pode já se encontrar no tecido extravascular. De maneira semelhante, pacientes que chegam precocemente ao atendimento hospitalar ou receberam pequenas doses de veneno, podem não apresentar níveis de veneno detectáveis por ELISA, levando a resultados de difícil interpretação. A mesma linha de raciocínio pode ser empregada na detecção de anticorpos, uma vez que certo percentual de pacientes podem não apresentar níveis detectáveis de anticorpos homólogos antiveneno pela técnica devido à: variabilidade genética do paciente, baixa exposição ao antígeno, sequestro dos componentes antigênicos pelos anticorpos existentes no soro heterólogo, acidentes causados por outra espécie. Ainda, para a padronização da técnica é fundamental determinar o limite de reatividade ou *cut-off* da população que reconhecidamente não foi picada pelo animal peçonhento; sendo assim, somente valores acima do limiar de reatividade da população “normal” deverão ser considerados positivos.

Situação econômica e dimensão do território nacional

Apesar do teste de ELISA apresentar baixos custos em comparação com outras técnicas imunoenzimáticas, para a realidade nacional o uso rotineiro ainda é inviável. Isso porque ela necessitaria de técnicos habilitados para a realização do teste, energia elétrica (cadeia de frio) e, diante das proporções continentais do Brasil, se tornaria impossível realizá-lo em muitas regiões.

Padronização da técnica

O grau de pureza dos antígenos ou dos anticorpos usados no teste é fundamental. Dessa maneira, métodos cromatográficos, anticorpos monoclonais, bem como peptídeos sintéticos ou recombinantes devem ser utilizados para melhorar a qualidade dos reagentes empregados. O teste imunoenzimático utilizado pode ter sensibilidade diminuída para a detecção de certos componentes dos venenos, uma vez que fatores como imunogenicidade e quantidade da toxina presente no veneno tem de ser levados em consideração. A redução do

tempo de execução da técnica de ELISA é fundamental e pode ser conseguida graças à otimização dos reativos, sem que haja o prejuízo da sensibilidade do teste, uma vez que a administração da soroterapia deve ocorrer imediatamente após a admissão hospitalar. Coulter et al.⁽³⁴⁾ e, posteriormente, Labrousse et al.⁽⁵⁹⁾ padronizaram a técnica de ELISA rápida para detecção de antígenos em cerca de 20 minutos. Existe hoje um interesse crescente na padronização dessa técnica em forma de *kits*, como já utilizado na Austrália^(97, 105), para que possam ser utilizados em diferentes locais e forneçam ao médico um diagnóstico rápido sobre a quantidade de veneno inoculado e o gênero envolvido no acidente. Isso permitiria uma melhor adequação da dose e do tipo de antiveneno a ser administrado nos pacientes. Entretanto, muitos fatores e critérios já discutidos anteriormente, devem ser levados em conta, para a viabilidade da implantação desses *kits* na rotina clínica.

Conclusão

É consenso na literatura nacional e internacional, bem como preconizado tanto pelo Ministério da Saúde brasileiro e Organização Mundial da Saúde, que a administração de anticorpos para a neutralização dos efeitos tóxicos dos venenos animais é a melhor alternativa terapêutica. Entretanto, a incorporação de novas tecnologias, tanto no aperfeiçoamento da soroterapia como no diagnóstico dos acidentes, pode trazer benefícios na qualidade do tratamento empregado, contribuindo assim para a diminuição da morbidade e mortalidade causadas pelos acidentes por animais peçonhentos.

Referências Bibliográficas

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai. Imunologia celular e molecular. 6ª Edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 564p., 2008.
2. Alvarenga L, Moreau V, Felicori L, Nguyen C, Duarte C, Chavez-Olortegui C, Molina F, Martin-Eauclaire MF, Granier C. Design of antibody-reactive peptides from discontinuous parts of scorpion toxins. *Vaccine* 28: 970-980, 2010.
3. Alvarenga LM, Machado de Avila RA, Amim PR, Martins MS, Kalapothakis E, de Lima ME, Santos RG, Granier C, Chávez-Olortegui C. Molecular characterization of a neutralizing murine monoclonal antibody against *Tityus serrulatus* scorpion venom. *Toxicon* 46: 664-671, 2005.
4. Alvarenga LM, Martins MS, Moura JF, Kalapothakis E, Oliveira JC, Mangili OC, Granier C, Chávez-Olortegui C. Production of monoclonal antibodies capable of neutralizing dermonecrotic activity of *Loxosceles intermedia* spider venom and their use in a specific immunometric assay. *Toxicon* 42: 725-731, 2003.
5. Amaral CF, Campolina D, Dias MB, Bueno CM, Chávez-Olortegui C, Penaforte CL, Diniz CR, Rezende NA. Time factor in the detection of circulating whole venom and crotoxin and efficacy of antivenom therapy in patients envenomed by *Crotalus durissus*. *Toxicon* 35: 699-704, 1997.
6. Amaral CF, Dias MB, Campolina D, Proietti FA, De Rezende NA. Children with adrenergic manifestations of envenomation after *Tityus serrulatus* scorpion sting are protected from early anaphylactic antivenom reactions. *Toxicon* 32: 211-215, 1994.
7. Andrade RMG, De Oliveira KC, Giusti AL, Dias da Silva W, Tambourgi DV. Ontogenetic development of *Loxosceles intermedia* spider venom. *Toxicon* 37:627-632, 1999.
8. Antunes TC, Yamashita KM, Barbaro KC, Saiki M, Santoro ML. Comparative analysis of newborn and adult *Bothrops jararaca* snake venoms. *Toxicon* 56: 1443-1458, 2010.
9. Araujo SC, Castanheira P, Alvarenga LM, Mangili OC, Kalapothakis E, Chávez-Olortegui C. Protection against dermonecrotic and lethal activities of *Loxosceles intermedia* spider venom by immunization with a fused recombinant protein. *Toxicon* 41: 261-267, 2003.
10. Barbaro KC, Cardoso JL, Eickstedt VR, Mota I. IgG antibodies to *Loxosceles* sp. spider venom in human envenoming. *Toxicon* 30: 1117-1121, 1992.
11. Barbaro KC, Eickstedt VR, Mota I. Antigenic cross-reactivity of venoms from medically important *Loxosceles* (Araneae) species in Brazil. *Toxicon* 32: 113-120, 1994.
12. Barbaro KC, Knysak I, Martins R, Hogan C, Winkel K. Enzymatic characterization, antigenic cross-reactivity and neutralization of dermonecrotic activity of five *Loxosceles* spider venoms of medical importance in the Americas. *Toxicon* 45: 489-499, 2005.
13. Barbaro KC. Utilização da técnica de ELISA no estudo do envenenamento por animais peçonhentos. In: Cardoso, J. L. C., França, F. O. S., Wen, F. H., Málaque, C. M. S. Haddad Jr, V. (ed), Animais peçonhentos no Brasil - Biologia, clínica e terapêutica dos acidentes. São Paulo: Sarvier, p. 356-363, 2003.
14. Bard R, de Lima JC, de Sa Neto RP, de Oliveira SG, dos Santos MC. Inefficacy of bothropic antivenin in the neutralization of the coagulation activity of *Lachesis muta muta* venom. Report of a case and experimental confirmation. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 36: 77-81, 1994.
15. Barlow A, Pook CE, Harrison RA, Wüster W. Coevolution of diet and prey-specific venom activity supports the role of selection in snake venom evolution. *Proc Biol Sci* 276: 2443-2449, 2009.
16. Barral-Netto M, Schrieffer A, Barral A, Almeida AR, Mangabeira A. Serum levels of bothropic venom in patients without antivenom intervention. *Am J Trop Med Hyg* 45: 751-754, 1991.
17. Barraviera B, Sartori A, Silva MF, Kaneno R, Peraçoli MTS. Use of an ELISA assay to evaluate venom, antivenom, IgG and IgM human antibody levels in serum and cerebrospinal fluid from patients bitten by *Crotalus durissus terrificus* in Brazil. *J Venom Anim Toxins* 2: 14-27, 1996.
18. Brasil. Manual de Diagnóstico e Tratamento dos Acidentes por Animais Peçonhentos. Brasília: Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde, 131p., 1998.
19. Burnouf T, Griffiths E, Padilla A, Seddik S, Stephano MA, Gutiérrez JM. Assessment of the viral safety of antivenoms fractionated from equine plasma. *Biologicals* 32: 115-128, 2004.
20. Calmette A. Contribution a l'étude du venin des serpents. Immunisation des animaux et traitement de l'envenimation. *Ann Inst Pasteur* 8: 275-291, 1894.
21. Calvete JJ, Sanz L, Pérez A, Borges A, Vargas AM, Lomonte B, Angulo Y, Gutiérrez JM, Chalkidis HM, Mourão RH, Furtado MF, Moura-Da-Silva AM. Snake population venomomics and antivenomics of *Bothrops atrox*: Paedomorphism along its transamazonian dispersal and implications of geographic venom variability on snakebite management. *J Proteomics* 74: 510-527, 2011.
22. Cardoso DF, Nato F, England P, Ferreira ML, Vaughan TJ, Mota I, Mazie JC, Choumet V, Lafaye P. Neutralizing human anti crotoxin scFv isolated from a nonimmunized phage library. *Scand J Immunol* 51: 337-344, 2000.
23. Cardoso DF, Yamaguchi IK, Moura da Silva AM. Produção de soros antitoxinas e perspectivas de modernização por técnicas de biologia molecular. In: Cardoso JLC, França FOS, Wen FH, Málaque CMS, Haddad Jr V. (ed). Animais peçonhentos no Brasil - Biologia, clínica e terapêutica dos acidentes. São Paulo: Sarvier, p. 367-379, 2003.
24. Cardoso JL, Fan HW, Franca FO, Jorge MT, Leite RP, Nishioka SA, Avila A, Sano-Martins IS, Tomy SC, Santoro ML, Chudzinski AM, Castro SCB, Kamiguti AS, Kelen EMA, Hirata M, Mirandola RMS, Theakston RDG, Warrell DA. Randomized comparative trial of three antivenoms in the treatment of envenoming by lance-headed vipers (*Bothrops jararaca*) in São Paulo, Brazil. *Q J Med* 86: 315-325, 1993.
25. Cardoso JL, Wen FH. Introdução ao Ofidismo. In: Cardoso JLC,

- França FOS, Wen FH, Málaque CMS, Haddad Jr V. (ed), Animais peçonhentos no Brasil. Biologia, Clínica e Terapêutica dos Acidentes. 2ª edição. São Paulo: Sarvier, p. 3-5, 2009.
26. Chávez-Olórtegui C, Bohorquez K, Alvarenga LM, Kalapothakis E, Campolina D, Maria WS, Diniz CR. Sandwich-ELISA detection of venom antigens in envenoming by *Phoneutria nigriventer* spider. *Toxicon* 39: 909-911, 2001.
 27. Chávez-Olórtegui C, Fonseca SC, Campolina D, Amaral CF, Diniz CR. ELISA for the detection of toxic antigens in experimental and clinical envenoming by *Tityus serrulatus* scorpion venom. *Toxicon* 32: 1649-1656, 1994.
 28. Chávez-Olórtegui C, Lopes CS, Cordeiro FD, Granier C, Diniz CR. An enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) that discriminates between *Bothrops atrox* and *Lachesis muta muta* venoms. *Toxicon* 31: 417-425, 1993.
 29. Chávez-Olórtegui C, Penaforte CL, Silva RR, Ferreira AP, Rezende NA, Amaral CF, Diniz CR. An enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) that discriminates the venoms of Brazilian *Bothrops* species and *Crotalus durissus*. *Toxicon* 35: 253-260, 1997.
 30. Chávez-Olórtegui C, Zanetti VC, Ferreira AP, Minozzo JC, Mangili OC, Gubert IC. ELISA for the detection of venom antigens in experimental and clinical envenoming by *Loxosceles intermedia* spiders. *Toxicon* 36: 563-569, 1998.
 31. Chippaux JP, Williams V, White J. Snake venom variability: methods of study, results and interpretation. *Toxicon* 29: 1279-1303, 1991.
 32. Choumet V, Faure G, Robbe-Vincent A, Saliou B, Mazie JC, Bon C. Immunochemical analysis of a snake venom phospholipase A2 neurotoxin, crotoxin, with monoclonal antibodies. *Mol Immunol* 29: 871-882, 1992.
 33. Colombini M, Fernandes I, Cardoso DF, Moura-da-Silva AM. *Lachesis muta muta* venom: immunological differences compared with *Bothrops atrox* venom and importance of specific antivenom therapy. *Toxicon* 39: 711-719, 2001.
 34. Coulter AR, Harris RD, Sutherland SK. Clinical laboratory: enzyme immunoassay for the rapid clinical identification of snake venom. *Med J Aust* 1: 433-435, 1980.
 35. Cupo P, Marques MMA, Hering SE. Escorpionismo. In: Cardoso JLC, França FOS, Wen FH, Málaque CMS, Haddad Jr V. (ed), Animais Peçonhentos no Brasil. Biologia, Clínica e Terapêutica dos Acidentes. 1ª edição. São Paulo: Sarvier. 468 p., 2003.
 36. Daltry JC, Wuster W, Thorpe RS. Diet and snake venom evolution. *Nature* 379: 537-540, 1996.
 37. Dias da Silva W, Campos CM, Gonçalves LR, Sousa-e-Silva MC, Higashi HG, Yamaguchi IK, Kelen EM. Development of an antivenom against toxins of *Lonomia obliqua* caterpillars. *Toxicon* 34: 1045-1049, 1996.
 38. Dias da Silva W, Guidolin R, Raw I, Higashi HG, Caricati CP, Marais JF, Lima MLR, Yamaguchi IK, Nishikawa AK, Stephano MA, Marcelino JR, Pinto JR, Santos MJ. Cross-reactivity of horse monovalent antivenoms to venoms of ten *Bothrops* species. *Mem Inst Butantan* 51: 153-168, 1989.
 39. Domingos MO, Cardoso JL, Moura da Silva AM, Mota I. The humoral immune responses of patients bitten by *B. jararaca*. *Toxicon* 28: 721-726, 1990.
 40. Dos-Santos MC, Arroyo C, Solano S, Herrera M, Villalta M, Segura A, Estrada R, Gutiérrez JM, León G. Comparison of the effect of *Crotalus simus* and *Crotalus durissus ruruima* venoms on the equine antibody response towards *Bothrops asper* venom: implications for the production of polyspecific snake antivenoms. *Toxicon* 57: 237-243, 2011.
 41. Duarte CG, Alvarenga LM, Dias-Lopes C, Machado-de-Avila RA, Nguyen C, Molina F, Granier C, Chávez-Olórtegui C. In vivo protection against *Tityus serrulatus* scorpion venom by antibodies raised against a discontinuous synthetic epitope. *Vaccine* 28: 1168-1176, 2010.
 42. Felicori L, Fernandes PB, Giusta MS, Duarte CG, Kalapothakis E, Nguyen C, Molina F, Granier C, Chávez-Olórtegui C. An in vivo protective response against toxic effects of the dermonecrotic protein from *Loxosceles intermedia* spider venom elicited by synthetic epitopes. *Vaccine* 27: 4201-4208, 2009.
 43. Fernandes I, Takehara HA, Santos AC, Cormont F, Latinne D, Bazin H, Mota I. Neutralization of bothropic and crotalic venom toxic activities by IgG(T) and IgGα subclasses isolated from immune horse serum. *Toxicon* 35: 931-936, 1997.
 44. Ferreira Junior RS, Sciani JM, Marques-Porto R, Junior AL, Orsi Rde O, Barraviera B, Pimenta DC. Africanized honey bee (*Apis mellifera*) venom profiling: Seasonal variation of melittin and phospholipase A(2) levels. *Toxicon* 56: 355-362, 2010.
 45. França FOS, Barbaro KC, Fan HW, Cardoso JLC, Sano-Martins IS, Tomy SC, Lopes MH, Warrell DA, Theakston RDG & Butantan Institute Antivenom Study Group. Envenoming by *Bothrops jararaca* in Brazil: association between venom antigenaemia and severity on admission to hospital. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 97: 312-317, 2003.
 46. França FOS, Benvenuti LA, Fan HW, Dos Santos DR, Hain SH, Picchi-Martins FR, Cardoso JL, Kamiguti AS, Theakston RD, Warrell DA. Severe and fatal mass attacks by 'killer' bees (Africanized honey bees -*Apis mellifera scutellata*) in Brazil: clinicopathological studies with measurement of serum venom concentrations. *Q J Med* 87: 269-282, 1994.
 47. Gaffar SA, Surch CD, Glassy MC. Variations in the secretion of monoclonal antibodies by human-human hybridomas. *Hibridoma* 5: 93-105, 1986.
 48. Guilherme P, Fernandes I, Barbaro KC. Neutralisation of dermonecrotic and lethal activities and differences among 32-35 kDa toxins of medically important *Loxosceles* spider venoms in Brazil revealed by monoclonal antibodies. *Toxicon* 39: 1333-1342, 2001.
 49. Gutiérrez JM, Avila C, Camacho Z, Lomonte B. Ontogenetic changes in the venom of the snake *Lachesis muta stenophrys* (bushmaster) from Costa Rica. *Toxicon* 28: 419-426, 1990.
 50. Gutiérrez JM, Gene JA, Rojas G, Cerdas L. Neutralization of proteolytic and hemorrhagic activities of Costa Rican snake venoms by a polyvalent antivenom. *Toxicon* 23: 887-893, 1985.
 51. Gutiérrez JM, Leon G, Rojas G, Lomonte B, Rucavado A, Chaves F. Neutralization of local tissue damage induced by *Bothrops asper* (terciopelo) snake venom. *Toxicon* 36: 1529-1538, 1998.
 52. Gutiérrez JM, Williams D, Fan HW, Warrell D. Snake bite envenoming from a global perspective: Towards an integrated approach. *Toxicon*, 56: 1223-1235, 2010.
 53. Hammoudi-Triki D, Lefort J, Rougeot C, Robbe-Vincent A, Bon C, Laraba-Djebari F, Choumet V. Toxicokinetic and toxicodynamic analyses of *Androctonus australis* hector venom in rats: optimization of antivenom therapy. *Toxicol Appl Pharmacol* 218: 205-214, 2007.
 54. Hayden MS, Gilliland LK, Ledbetter JA. Antibody engineering. *Curr Opin Immunol* 9: 201-212, 1997.
 55. Ho M, Silamut K, White NJ, Karbwang J, Looareesuwan S, Phillips RE, Warrell DA. Pharmacokinetics of three commercial antivenoms in patients envenomed by the Malayan pit viper, *Calloselasma rhodostoma*, in Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 42: 260-266, 1990.
 56. Jorge MT, Cardoso JL, Castro SC, Ribeiro L, Franca FO, de Almeida ME, Kamiguti AS, Santo-Martins IS, Santoro ML, Mancau JE, Warrell DA, Theakston RDG. A randomized 'blinded' comparison of two doses of antivenom in the treatment of *Bothrops* envenoming in Sao Paulo, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 89: 111-114, 1995.
 57. Kalapothakis E, Araujo SC, de Castro CS, Mendes TM, Gomez MV, Mangili OC, Gubert IC, Chávez-Olórtegui C. Molecular cloning, expression and immunological properties of LiD1, a protein from the dermonecrotic family of *Loxosceles intermedia* spider venom. *Toxicon* 40: 1691-1699, 2002.
 58. Kruif J, van der Vuurst de Vries AR, Cilenti L, Boel E, van Ewijk W, Logtenberg T. New perspectives on recombinant human antibodies. *Immunol Today* 17: 453-455, 1996.
 59. Labrousse H, Nishikawa AK, Bon C, Avrameas S. Development of a rapid and sensitive enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for measuring venom antigens after an experimental snake bite. *Toxicon* 26: 1157-1167, 1988.
 60. Lafaye P, Choumet V, Demangel C, Bon C, Mazie JC. Biologically active human anti-crotoxin scFv isolated from a semi-synthetic phage library. *Immunotechnology* 3: 117-125, 1997.

61. León G, Sánchez L, Hernández A, Villalta M, Herrera M, Segura A, Estrada R, Gutiérrez JM. Immune response towards snake venoms. *Inflamm Allergy Drug Targets* 10: 381-398, 2011.
62. Lira MS, Furtado MF, Martins LM, Lopes-Ferreira M, Santoro ML, Barbaro KC. Enzymatic and immunochemical characterization of *Bothrops insularis* venom and its neutralization by polyspecific *Bothrops* antivenom. *Toxicon* 49: 982-994, 2007.
63. Lomonte B, Gene JA, Gutierrez JM, Cerdas L. Comparative study of venoms of newborn and adult rattlesnakes (*Crotalus durissus durissus*). *Toxicon* 21: 379-384, 1983.
64. Medeiros CR, Barbaro KC, Lira MS, França FO, Zaher VL, Kokron CM, Kalil J, Castro FF. Predictors of *Bothrops jararaca* venom allergy in snake handlers and snake venom handlers. *Toxicon* 51: 672-680, 2008.
65. Menezes MC, Furtado MF, Travaglia-Cardoso SR, Camargo ACM, Serrano SMT. Sex-based individual variation of snake venom proteome among eighteen *Bothrops jararaca* siblings. *Toxicon* 47: 304-312, 2006.
66. Milani Junior R, Jorge MT, de Campos FP, Martins FP, Bousso A, Cardoso JL, Ribeiro LA, Fan HW, França 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 jararacuçu (*Bothrops jararacussu*): clinicopathological studies of 29 proven cases in São Paulo State, Brazil. *Qjm* 90:323-334, 1997.
67. Monteiro RQ, Yamanouye N, Carlini CR, Guimarães JA, Bom C, Zingali RB. Variability of bothrojaracin isoforms and other venom principles in individual *jararaca* (*Bothrops jararaca*) snakes maintained under seasonally invariant conditions. *Toxicon* 36: 153-163, 1998.
68. Moura J, Felicori L, Moreau V, Guimarães G, Dias-Lopes C, Molina L, Alvarenga LM, Fernandes P, Frézard F, Ribeiro RR, Fleury C, Nguyen C, Molina F, Granier C, Chávez-Olortegui C. Protection against the toxic effects of *Loxosceles intermedia* spider venom elicited by mimotope peptides. *Vaccine* 29: 7992-8001, 2011.
69. Moura-da-Silva AM, Della-Casa MS, David AS, Assakura MT, Butera D, Lebrun I, Shannon JD, Serrano SMT, Fox JW. Evidence for heterogeneous forms of the snake venom metalloproteinase jararhagin: a factor contributing to snake venom variability. *Arch Biochem Biophys* 409: 395-401, 2003.
70. Moura-da-Silva AM, D'Imperio Lima MR, Nishikawa AK, Brodskyn CI, dos Santos MC, Furtado MF, Dias da Silva WD, Mota I. Antigenic cross-reactivity of venoms obtained from snakes of genus *Bothrops*. *Toxicon* 28: 181-188, 1990.
71. Muniz EG, Maria WS, Estevão-Costa MI, Buhneim P, Chavez-Olortegui C. Neutralizing potency of horse antithrotophic Brazilian antivenom against *Bothrops* snake venoms from the Amazon rain forest. *Toxicon* 38:1859-1863, 2000.
72. Ohno M, Ménez R, Ogawa T, Danse JM, Shimohigashi Y, Fromen C, Ducancel F, Zinn-Justin S, Le Du MH, Boulain JC, Tamiya T, Ménez A. Molecular evolution of snake toxins: is the functional diversity of snake toxins associated with a mechanism of accelerated evolution? *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 59: 307-364, 1998.
73. Oliveira KC, Gonçalves de Andrade RM, Giusti AL, Dias da Silva W, Tambourgi DV. Sex-linked variation of *Loxosceles intermedia* spider venoms. *Toxicon* 1999 37: 217-221, 1999.
74. Oliveira RC, Wen FH, Sifuentes DN. Epidemiologia dos acidentes por animais peçonhentos. In: Cardoso JLC, França FOS, Wen FH, Málague CMS, Haddad Jr V. (ed), Animais peçonhentos no Brasil. Biologia, Clínica e Terapêutica dos Acidentes. 2ª edição. São Paulo: Sarvier, p. 6-21, 2009.
75. Olvera A, Ramos-Cerrillo B, Estévez J, Clement H, de Roodt A, Paniagua-Solis J, Vázquez H, Zavaleta A, Arruz MS, Stock RP, Alagón A. North and South American *Loxosceles* spiders: development of a polyvalent antivenom with recombinant sphingomyelinases D as antigens. *Toxicon* 48: 64-74, 2006.
76. Otero-Patiño R, Segura A, Herrera M, Angulo Y, León G, Gutiérrez JM, Barona J, Estrada S, Pereañez A, Quintana JC, Vargas LJ, Gómez JP, Díaz A, Suárez AM, Fernández J, Ramírez P, Fabra P, Perea M, Fernández D, Arroyo Y, Betancur D, Pupo L, Córdoba EA, Ramírez CE *et al.* Comparative study of the efficacy and safety of two polyvalent, caprylic acid fractionated [IgG and F(ab')₂] antivenoms, in *Bothrops asper* bites in Colombia. *Toxicon* 59: 344-355, 2012.
77. Pardal PP, Souza SM, Monteiro MR, Fan HW, Cardoso JL, França FO, Tomy SC, Sano-Martins IS, de Sousa-e-Silva MC, Colombini M, Koder 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* 98: 28-42, 2004.
78. Phisalix M, Bertrand G. Sur la propriété antitoxique du sang des animaux vaccinés contre le venin de vipère. *C R Soc Biol* 1:111-115, 1894.
79. Rangel-Santos A, Lima C, Lopes-Ferreira M, Cardoso DF. Immunosuppressive role of principal toxin (crotoxin) of *Crotalus durissus terrificus* venom. *Toxicon* 44: 609-616, 2004.
80. Rezende NA, Amaral CF, Freire-Maia L. Immunotherapy for scorpion envenoming in Brazil. *Toxicon* 36: 1507-1513, 1998.
81. Rezende NA, Chávez-Olortegui C, Amaral CF. Is the severity of *Tityus serrulatus* scorpion envenoming related to plasma venom concentrations? *Toxicon* 34: 820-823, 1996.
82. Rezende NA, Dias MB, Campolina D, Chávez-Olortegui C, Diniz CR, Amaral CF. Efficacy of antivenom therapy for neutralizing circulating venom antigens in patients stung by *Tityus serrulatus* scorpions. *Am J Trop Med Hyg* 52: 277-280, 1995.
83. Rocha MMT, Furtado MFD. Caracterização individual do veneno de *Bothrops alternatus* Duméril, Bibron & Duméril em função da distribuição geográfica no Brasil (serpentes, viperidae). *Rev Soc Bras Zool* 22: 383-393, 2005.
84. Rocha-Campos AC, Gonçalves LR, Higashi HG, Yamagushi IK, Fernandes I, Oliveira JE, Ribela MT, Sousa ESMC, da Silva WD. Specific heterologous F(ab')₂ antibodies revert blood incoagulability resulting from envenoming by *Lononia obliqua* caterpillars. *Am J Trop Med Hyg* 64: 283-289, 2001.
85. Rosenfeld G, Hampe OG, Kelen EMA. Coagulant and fibrinolytic activity of animal venoms determination of coagulant and fibrinolytic index of different species. *Mem Inst Butantan* 29:134-163, 1959.
86. Rucavado A, Escalante T, Shannon JD, Ayala-Castro CN, Villalta M, Gutiérrez JM, Fox JW. Efficacy of IgG and F(ab')₂ Antivenoms to neutralize snake venom-induced local tissue damage as assessed by the proteomic analysis of wound exudate. *J Proteome Res* 11: 292-305, 2012.
87. Russell FE, Sullivan JB, Egen NB, Jeter WS, Markland FS, Wingert WA, Bar-Or D. Preparation of a new antivenin by affinity chromatography. *Am J Trop Med Hyg* 34: 141-150, 1985.
88. Saldarriaga MM, Otero R, Nunes V, Toro MF, Díaz A, Gutiérrez JM. Ontogenetic variability of *Bothrops atrox* and *Bothrops asper* snake venom from Colombia. *Toxicon* 42: 405-411, 2003.
89. Segura A, Castillo MC, Núñez V, Yarlequé A, Gonçalves LR, Villalta M, Bonilla C, Herrera M, Vargas M, Fernández M, Yano MY, Araújo HP, Boller MA, León P, Tintaya B, Sano-Martins IS, Gómez A, Fernández GP, Geoghegan P, Higashi HG, León G, Gutiérrez JM. Preclinical assessment of the neutralizing capacity of antivenoms produced in six Latin American countries against medically-relevant *Bothrops* snake venoms. *Toxicon* 56: 980-989, 2010.
90. Segura A, Herrera M, Villalta M, Vargas M, Uscanga-Reynell A, de León-Rosales SP, Jiménez-Corona ME, Reta-Mares JF, Gutiérrez JM, León G. Venom of *Bothrops asper* from Mexico and Costa Rica: Intraspecific variation and cross-neutralization by antivenoms. *Toxicon* 59: 158-162, 2012.
91. Selisko B, Cosío G, García C, Becerril B, Possani LD, Horjales E. Bacterial expression, purification and functional characterization of a recombinant chimeric Fab derived from murine mAb BCF2 that neutralizes the venom of the scorpion *Centruroides noxius hoffmanni*. *Toxicon* 43: 43-51, 2004.
92. Serrano SMT, Shannon JD, D Wang, Camargo ACM, Fox JW. A multifaceted analysis of viperid snake venoms by two-dimensional gel electrophoresis: an approach to understanding venom proteomics. *Proteomics* 5: 501-510, 2005.

93. Smith DC, Reddi KR, Laing G, Theakston RG, Landon J. An affinity purified ovine antivenom for the treatment of *Vipera berus* envenoming. *Toxicon* 30: 865-871, 1992.
94. Smith TW, Lloyd BL, Spicer N, Haber E. Immunogenicity and kinetics of distribution and elimination of sheep digoxin specific IgG and Fab fragments in the rabbit and baboon. *Clin Exp Immunol* 36: 384-396, 1979.
95. Stephano MA, Guidolin R, Higashi HG, Tambourgi DV, Sant'Anna OA. The improvement of the therapeutic anti-*Lachesis muta* serum production in horses. *Toxicon* 45: 467-473, 2005.
96. Stevenson GT, Glennie MJ, Paul FE, Stevenson FK, Watts HF, Wyeth P. Preparation and properties of Fab IgG, a chimeric univalent antibody designed to attack tumor cells. *Biosci Rep* 5: 991-998, 1985.
97. Sutherland SK. Antivenom use in Australia. Premedication, adverse reactions and the use of venom detection kits. *Med J Aust* 157: 734-739, 1992.
98. Theakston RD, Fan HW, Warrell DA, Da Silva WD, Ward SA, Higashi HG. Use of enzyme immunoassays to compare the effect and assess the dosage regimens of three Brazilian *Bothrops* antivenoms. The Butantan Institute Antivenom Study Group (BIASG). *Am J Trop Med Hyg* 47: 593-604, 1992.
99. Theakston RD, Lloyd-Jones MJ, Reid HA. Micro-ELISA for detecting and assaying snake venom and venom-antibody. *Lancet* 2: 639-641, 1977.
100. Theakston RDG. The application of immunoassay techniques, including enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), to snake venom research. *Toxicon* 21: 341-352, 1983.
101. Toro AF, Malta MB, Soares SL, Rocha GC, Lira MS, Oliveira TA, Takehara HA, Lopes-Ferreira ML, Santoro ML, Guidolin R, Higashi HG, Fernandes I, Barbaro KC. Role of IgG(T) and IgGa isotypes obtained from arachnidic antivenom to neutralize toxic activities of *Loxosceles gaucho*, *Phoneutria nigriventer* and *Tityus serrulatus* venoms. *Toxicon* 48: 649-661, 2006.
102. Vaughan TJ, Williams AJ, Pritchard K, Osbourn JK, Pope AR, Earnshaw JC, McCafferty J, Hodits RA, Wilton J, Johnson KS. Human antibodies with sub-nanomolar affinities isolated from a large non-immunized phage display library. *Nat Biotechnol* 14: 309-314, 1996.
103. Vázquez H, Chávez-Haro A, García-Ubbelohde W, Mancilla-Nava R, Paniagua-Solis J, Alagón A, Sevcik C. Pharmacokinetics of a F(ab')₂ scorpion antivenom in healthy human volunteers. *Toxicon* 46: 797-805, 2005.
104. Wagstaff SC, Laing GD, Theakston RD, Papaspyridis C, Harrison RA. Bioinformatics and multiepitope DNA immunization to design rational snake antivenom. *PLoS Med* 3: e184, 2006. Erratum in: *PLoS Med* 5: 1524, 2008.
105. White J. Envenoming and antivenom use in Australia. *Toxicon* 36: 1483-1492, 1998.
106. WHO. Rabies and envenomings. A neglected public health issue. World Health Organization, Geneva, 2007.
107. WHO. WHO Guidelines for the production, control and regulation of snake antivenom immunoglobulins. World Health Organization, Geneva, 141p., 2010.
108. Zelanis A, Tashima AK, Rocha MM, Furtado MF, Camargo AC, Ho PL, Serrano SM. Analysis of the ontogenetic variation in the venom proteome/peptidome of *Bothrops jararaca* reveals different strategies to deal with prey. *J Proteome Res* 9: 2278-2291, 2010.

LA SITUACIÓN DE LOS ANTIVENENOS LIOFILIZADOS EN AMÉRICA LATINA: ASPECTOS TECNOLÓGICOS Y DE SALUD PÚBLICA

FREEZE-DRIED ANTIVENOMS IN LATIN AMERICA: TECHNOLOGICAL AND PUBLIC HEALTH CONSIDERATIONS

José María Gutiérrez, María Herrera y Guillermo León

Instituto Clodomiro Picado, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica

La administración parenteral de antivenenos constituye el elemento central en la terapia de los envenenamientos por mordeduras o picaduras de animales ponzoñosos. En América Latina existen laboratorios productores de antivenenos en Argentina, Bolivia, Brasil, Colombia, Costa Rica, Ecuador, México, Perú, Uruguay y Venezuela. La mayoría de antivenenos producidos en la región son líquidos, aunque también se producen antivenenos liofilizados en algunos países. En el presente trabajo se analiza la producción de antivenenos liofilizados en América Latina. La liofilización es un proceso mediante el cual se elimina el agua de una preparación líquida y tiene por objetivo incrementar la estabilidad de sustancias farmacéuticas. El proceso consiste en tres etapas: congelamiento, secado primario (sublimación), y secado secundario (desorción). Dado que la liofilización genera estrés físico-químico en las proteínas, el diseño del proceso debe efectuarse cuidadosamente y se deben tomar en cuenta diversos parámetros, entre los cuales la formulación del producto (uso de excipientes) es fundamental. Los laboratorios productores deben efectuar estudios de estabilidad de los antivenenos que se producen en la región. La decisión de en qué circunstancias se debe adquirir y distribuir antivenenos liofilizados o antivenenos líquidos debe basarse en un análisis riguroso de los patrones epidemiológicos de las mordeduras de serpiente y la identificación de áreas de riesgo de estos accidentes, la distribución de los servicios de salud, incluyendo la cadena de frío y otras consideraciones logísticas. Con base en dichos análisis es posible determinar las necesidades de antivenenos líquidos y liofilizados en determinadas regiones de cada país.

Palabras clave: Antivenenos, envenenamientos, liofilización, cadena de frío.

Parenteral administration of antivenoms constitutes the mainstay in the therapy of envenomings resulting from the bites or stings of venomous animals. In Latin America, there are antivenom manufacturing laboratories in Argentina, Bolivia, Brasil, Colombia, Costa Rica, Ecuador, México, Perú, Uruguay and Venezuela. The majority of antivenoms manufactured in the region come in liquid presentations, although freeze-dried antivenoms are also produced in various countries. This work analyzes the production of freeze-dried antivenoms in Latin America. Freeze-drying (lyophilization) is a process which removes the water from a liquid preparation, thus incrementing its stability. It consists in three stages: freezing, primary drying (sublimation), and secondary drying (desorption). Since it induces physico-chemical stress to proteins, the design of the freeze-drying process has to be made carefully, taking into consideration various parameters, among which the inclusion of stabilizers is highly relevant. The manufacturing laboratories should establish the actual stability of their antivenoms. The decision on whether to produce and distribute freeze-dried or liquid antivenoms has to be based on a rigorous analysis of the epidemiology of snakebite envenomings, the identification of regions having high risk of envenomings, the location of health facilities, and the situation of the cold chain system, among other logistic considerations. On the basis of such careful case-by case analysis, the actual needs of freeze-dried and liquid antivenoms can be determined.

Key words: Antivenoms, envenomings, freeze-drying, cold chain.

Introducción

La administración parenteral de antivenenos de origen animal constituye el eje central de la terapia de envenenamientos por animales ponzoñosos ⁽⁹⁾. La sustancia activa de estos productos son moléculas de anticuerpos, o de fragmentos de anticuerpos, generados en caballos que son inmunizados con venenos de una o varias especies de animales ponzoñosos ⁽¹⁾. Además de la sustancia activa, estos productos se formulan con diversos excipientes y su pH se ajusta generalmente a valores fisiológicos ⁽⁹⁾. Los antivenenos

son producidos en presentaciones líquidas o liofilizadas. Las primeras pueden ser utilizadas de inmediato, pero deben ser almacenadas a temperaturas de 2-8 °C para garantizar su estabilidad. Por su parte, los antivenenos liofilizados deben ser reconstituidos mediante la adición de agua o de solución salina, dependiendo de la formulación del producto; su transporte y almacenamiento no requiere de cadena de frío y su período de vigencia es mayor que la de las preparaciones líquidas ⁽⁹⁾.

La decisión de si un antiveneno debe ser manufacturado en presentación líquida o liofilizada depende de varios factores, principalmente de las posibilidades que los sistemas nacionales de salud tengan de garantizar la cadena de frío en el transporte y almacenamiento de estos inmunobiológicos. Por lo tanto, esta decisión debe basarse en análisis concretos de las situaciones específicas en cada país. En este trabajo se presenta un análisis de los aspectos tecnológicos básicos del proceso de liofilización

Recebido em 05/01/2012

Aceito em 05/05/2012

Endereço para correspondência: José María Gutiérrez, Instituto Clodomiro Picado, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. Tel: 506.2229-3135. E-mail: jose.gutierrez@ucr.ac.cr

Gazeta Médica da Bahia

© 2012 Gazeta Médica da Bahia. Todos os direitos reservados.

y de los controles de calidad que deben llevar los antivenenos liofilizados. Además, se analiza la situación actual de la producción de antivenenos liofilizados en América Latina y de los criterios que se deben considerar a la hora de determinar la necesidad de producir antivenenos liofilizados.

¿En qué consiste el proceso de liofilización?

La liofilización es un proceso de secado que tiene el objetivo de convertir soluciones de sustancias lábiles a condiciones ambientales en sólidos con la suficiente estabilidad para ser transportados y almacenados en diversas condiciones sin que pierdan sus propiedades. Típicamente, un liofilizador contiene una cámara de 'secado', que contiene estantes con temperatura controlada, la cual se conecta a una cámara de 'condensación' por medio de una válvula. La cámara de condensación está diseñada de manera que puede mantener temperaturas muy bajas. La cámara de condensación, a su vez, está conectada con una o varias bombas de vacío que generan presiones de 0.03 a 0.3 Torr en todo el sistema ⁽⁴⁾.

El proceso de liofilización consta de tres etapas principales: (a) Etapa de congelamiento; (b) etapa de secado primario; y (c) etapa de secado secundario. En la etapa de congelamiento, la temperatura se reduce por debajo de -40 °C; la mayor parte del agua del producto que se va a liofilizar se convierte en hielo, en tanto los solutos se convierten ya sea en sólidos cristalinos (el caso de sales) o en un sistema sólido amorfo (vítreo), como es el caso de las proteínas. La tasa de disminución de la temperatura para implementar este paso de congelamiento debe ser cuidadosamente programada (una variación de 1 °C por minuto es la usual), ya que cambios muy rápidos o muy lentos pueden afectar la estabilidad de las sustancias que están en el producto. Además, los productos proteicos que son liofilizados, tales como los antivenenos, deben ser formulados con excipientes que confieran estabilidad a las proteínas durante el proceso. Algunas sustancias estabilizantes que se emplean en preparaciones proteicas son el manitol, el sorbitol y la sacarosa.

Durante la etapa de secado primario, se remueve el agua que había formado cristales de hielo, mediante un proceso de sublimación (paso de sólido a gas). Esto se logra generando un vacío en el sistema, conjuntamente con un incremento en la temperatura. El volumen inicial del producto en los viales juega un papel determinante en la tasa de sublimación. Finalmente, el proceso de liofilización se completa con la etapa de secado secundario. En esta etapa se remueve el resto de moléculas de agua que no se encontraban formando cristales de hielo durante la etapa de congelamiento, sino que se encontraban disueltas en el sólido amorfo (proteínas en el caso de antivenenos). Esta agua residual se elimina mediante el proceso de desorción, lo cual se logra incrementando la temperatura del estante. Así, se llega a obtener un producto con un contenido de humedad residual muy bajo, el cual tiene mayor estabilidad que las preparaciones líquidas.

Los procesos de liofilización de antivenenos, y de otros productos farmacéuticos, deben ser diseñados de manera rigurosa y adaptados a las particularidades y estabilidad de cada tipo de sustancia activa. La selección de los excipientes es fundamental, así como la programación de las tres etapas del proceso de liofilización. Dado que las proteínas son sometidas a situaciones de estrés físico-químico durante el proceso, es muy importante garantizar que las preparaciones liofilizadas tengan propiedades físico-químicas adecuadas. Por ejemplo, se ha observado que el fenol, utilizado como preservante en antivenenos, puede afectar estas propiedades y, por ende, la calidad de los antivenenos liofilizados ⁽⁶⁾. Así mismo, se debe garantizar la esterilidad del proceso. Además de las pruebas de control de calidad características de los antivenenos líquidos, tales como las pruebas de potencia neutralizante, concentración de proteínas y de los excipientes utilizados, pH, ausencia de pirógenos y esterilidad, entre otras, es conveniente realizar pruebas específicas para productos liofilizados, tales como porcentaje de agregados proteicos de alta masa molecular, humedad residual y tiempo de solubilización del producto una vez que se agrega el diluyente (agua destilada o solución salina dependiendo de la formulación del antiveneno) ⁽⁹⁾. Por todo lo anterior, la implementación de la liofilización de antivenenos requiere de un proceso de desarrollo y adaptación en los laboratorios donde este método va a ser introducido.

La importancia de los estudios de estabilidad de antivenenos

Los documentos oficiales señalan que el período de vigencia de un antiveneno líquido, cuando se almacena a temperaturas de 2-8 °C, es de tres años, en tanto la de antivenenos liofilizados es de cinco años ⁽⁹⁾. Sin embargo, esta es una generalización, y lo recomendable es que cada laboratorio productor establezca la estabilidad de sus propios antivenenos mediante estudios debidamente protocolizados. Las características físico-químicas de los antivenenos, la formulación de los mismos y los métodos empleados en el fraccionamiento del plasma de caballos inmunizados tienen efectos en la estabilidad de cada producto. Por ello, es importante que cada laboratorio productor evalúe la estabilidad y plazo de vigencia de sus productos. Existen evidencias de que preparaciones de antivenenos líquidos mantienen una adecuada estabilidad, durante un tiempo, a temperaturas superiores a 2-8 °C ⁽⁸⁾. Así mismo, observaciones en nuestro laboratorio y en otros laboratorios muestran que los plazos de vigencia de algunos antivenenos liofilizados son mayores de 5 años. Se recomienda, por lo tanto, que en los diferentes países de América Latina se efectúen estudios coordinados de estabilidad de los antivenenos que se producen en la región.

La situación actual de la producción de antivenenos liofilizados en América Latina

Actualmente existen 17 laboratorios en América Latina que producen antivenenos para el tratamiento de envenenamientos por mordeduras o picaduras de animales ponzoñosos en humanos (<http://apps.who.int/bloodproducts/snakeantivenoms/database/>); existen además laboratorios que producen antivenenos para uso veterinario. Los países que cuentan con laboratorios productores de antivenenos para uso humano en la región son: Argentina, Bolivia, Brasil, Colombia, Costa Rica, Ecuador, México, Perú, Uruguay y Venezuela. En algunos países, como Argentina, Brasil, Colombia y México, existen varios laboratorios productores de antivenenos. Todos los países productores cuentan con laboratorios en el ámbito de instituciones públicas, en tanto Argentina, Colombia y México también cuentan con laboratorios en el ámbito de la empresa privada.

La gran mayoría de los antivenenos para uso humano que se producen en América Latina son de tipo líquido. Actualmente existen laboratorios que producen antivenenos liofilizados en México, Colombia, Costa Rica y Argentina. En el caso de Brasil, se han producido lotes piloto de antivenenos liofilizados para la región amazónica. También en otros laboratorios de la región, por ejemplo en Colombia y Perú, se efectúan proyectos para incorporar la producción de antivenenos liofilizados. En algunos países en la región toda la producción es en forma liofilizada (caso de México), en tanto en Costa Rica, Colombia y Argentina se producen tanto antivenenos líquidos como liofilizados. La demanda de productos liofilizados varía según el país; en América Central, por ejemplo, Costa Rica, Honduras y Panamá utilizan fundamentalmente antivenenos líquidos, en tanto Guatemala y Nicaragua utilizan principalmente antivenenos liofilizados.

Criterios para definir la necesidad de contar con antivenenos liofilizados en algunos países

La decisión de si en un determinado país es necesario contar con antivenenos liofilizados o no, y cuánto de la cuota total de antivenenos requiere ser liofilizada, debe basarse en un análisis riguroso de las condiciones y circunstancias específicas de cada país y de las diferentes regiones en un determinado país. El proceso de liofilización introduce un incremento en el costo de producción del antiveneno, con respecto a los antivenenos líquidos; no obstante, el tema del costo debe relacionarse también con los volúmenes de producción y con las economías de escala, así como con el hecho de que los productos liofilizados no requieren de cadena de frío, lo cual tiene un impacto económico. En general, cuando se cuenta con una buena cadena de frío, generalmente se prefiere el uso de antivenenos líquidos, por su menor costo y por la conveniencia de tener un producto listo para ser utilizado de inmediato, sin tener que disolverse con el diluyente. Sin embargo, cuando no se puede garantizar la cadena de frío, esto pone en riesgo la estabilidad de los antivenenos líquidos

y se abre la necesidad de contar con productos liofilizados que puedan ser transportados y almacenados en estas condiciones. Otro criterio a tener en cuenta es el período de vigencia (fecha de vencimiento) de antivenenos, ya que los productos líquidos tienen un plazo de vigencia menor que los liofilizados⁽⁹⁾; este factor puede compensar por el incremento en el costo (y por lo tanto en el precio) del producto liofilizado.

Es conveniente entonces analizar con detenimiento las condiciones específicas en cada país y en las diversas regiones de un país. Existen diferentes escenarios: (a) En condiciones donde la cadena de frío está bien estructurada y el personal a cargo del transporte y almacenamiento de antivenenos está bien entrenado, entonces las preparaciones de antiveneno líquido son adecuadas. (b) En condiciones donde la cadena de frío es inexistente o muy limitada, es recomendable el uso de antivenenos liofilizados. (c) En situaciones donde hay regiones donde la cadena de frío funciona adecuadamente, en tanto en otras regiones no, se requiere del uso de ambos tipos de antivenenos para adaptarse a las situaciones específicas.

El análisis de esta situación debe partir de un adecuado sistema de vigilancia epidemiológica de los envenenamientos por mordeduras o picaduras de animales ponzoñosos; lamentablemente, en muchas regiones de América Latina esta información es insuficiente y parcial. Es necesario mejorar los sistemas de notificación de estos accidentes en los ministerios de salud de la región, de manera que se tenga una panorámica clara de cuáles son, en cada país, las regiones de mayor riesgo. Las metodologías basadas en sistemas de información geográfica (SIG) constituyen una alternativa de suma utilidad para ubicar estas zonas de alto riesgo (ver por ejemplo los trabajos de Leynaud y Reati⁽³⁾ en Argentina y de Hansson *et al.*⁽²⁾ en Nicaragua). Estos análisis deben ir aparejados por estudios de la distribución de servicios de salud en las diversas regiones y la localización de centros de salud donde se pueden administrar los antivenenos, así como de la situación de la cadena de frío en esas localidades. Cuando estos análisis se combinan con estudios del tiempo requerido para trasladarse de una determinada comunidad a un centro de salud donde se cuenta con antivenenos, entonces se pueden estimar con mayor precisión los tiempos de atención y las regiones de mayor riesgo (ver por ejemplo el trabajo de Rosero-Bixby⁽⁷⁾ en Costa Rica).

Con base en este tipo de análisis, de carácter objetivo y riguroso, los tomadores de decisiones en materia de adquisición y distribución de medicamentos pueden definir las estrategias de distribución de antivenenos de manera más eficaz; esta definición incluiría en cuáles localidades se debe distribuir antiveneno líquido y en cuáles es más conveniente llevar antiveneno liofilizado. Así, la planificación de las políticas de producción e importación de antivenenos se basarían en parámetros que tomen en cuenta las realidades y las necesidades de cada región dentro de cada país.

Nuevas alternativas: el desarrollo de antivenenos líquidos más estables

Varios grupos de investigación han trabajado en la búsqueda de formulaciones de antivenenos líquidos que les brinden mayor estabilidad en condiciones donde no se mantenga la cadena de frío. Estas alternativas incluyen el uso de excipientes, como por ejemplo sorbitol ⁽⁵⁾ ⁽⁸⁾. Esta es una línea de desarrollo tecnológico prioritaria por la consecuencia que tendría en el mejoramiento de la estabilidad de los antivenenos líquidos en el mundo.

Conclusiones

La liofilización es un proceso que contribuye a generar antivenenos estables a temperatura ambiente, los cuales son de utilidad en condiciones donde la cadena de frío es deficiente, como ocurre en diversas regiones rurales de nuestro continente. Las decisiones de qué proporción de los antivenenos que se producen y distribuyen en un país deben ser líquidos o liofilizados debe partir de un análisis particular de las condiciones de cada país y de las diferentes regiones en un país, incluyendo la distribución de las zonas de riesgo de envenenamientos por mordeduras o picaduras de animales ponzoñosos, la situación de la cadena de frío, la distribución y características de los centros de salud, la capacitación del personal profesional, técnico y administrativo del sector salud en esas localidades y la dificultad que tiene la población de

acceder a estos sistemas de atención. Finalmente, se debe recalcar la importancia de que cada laboratorio productor establezca la estabilidad de sus propios antivenenos en diferentes condiciones de almacenamiento.

Referencias Bibliográficas

1. Gutiérrez JM, León G, Lomonte B, Angulo Y. Antivenoms for snakebite envenomings. *Inflammation and Allergy-Drug Targets* 10: 369-380, 2011.
2. Hansson E, Cuadra S, Oudin A, de Jong K, Stroh E, Torén K, Albin M. Mapping snakebite epidemiology in Nicaragua- pitfalls and possible solutions. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 4: e896, 2010.
3. Leynaud G, Reati GJ. Identificación de las zonas de riesgo ofídico en Córdoba, Argentina, mediante el programa SIGEpi. *Revista Panamericana de Salud Pública* 26: 64-69, 2009.
4. Pikal MJ. Freeze drying. *In: Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Marcel Dekker, New York, p. 1299-1326, 2002.
5. Rodrigues-Silva R, Antunes GF, Velarde DT, Santoro M. Thermal stability studies of hyperimmune horse antivenoms. *Toxicon* 37: 33-45, 1999.
6. Rojas G, Vargas M, Robles A, Gutiérrez JM. Turbidity of hyperimmune equine antivenom: the role of phenol and serum lipoproteins. *Toxicon* 31: 61-66, 1993.
7. Rosero-Bixby L. Spatial access to health care in Costa Rica and its equity: a GIS-based study. *Social Sciences and Medicine* 58: 1271-1284, 2004.
8. Segura A, Herrera M, González E, Vargas M, Solano G, Gutiérrez JM, León G. Stability of equine IgG antivenoms obtained by caprylic acid precipitation: towards a liquid formulation stable at tropical room temperature. *Toxicon* 53: 609-615, 2009.
9. World Health Organization. Guidelines for the Production, Control and Regulation of Snake Antivenom Immunoglobulins. WHO, Geneva, 2010.

REDE VITAL PARA O BRASIL — UMA EXPERIÊNCIA EM REDE NA OFIOLOGIA E ANIMAIS PEÇONHENTOS

VITAL NETWORK FOR BRAZIL — A NETWORK EXPERIENCE ON OPHIOLOGY AND VENOMOUS ANIMALS

Tania K. Brazil¹

¹Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil

O trabalho trata do relato de uma experiência de integração das atividades de diversos pesquisadores, estudantes, profissionais e cidadãos interessados na problemática dos animais peçonhentos e seus venenos no Brasil, com base nas experiências anteriores que se seguiram após a descoberta da especificidade do soro anti-ofídico e a divulgação de uma visão integral do complexo dos acidentes por animais peçonhentos pelo cientista Dr. Vital Brazil Mineiro da Campanha (1865 - 1950).

Palavras-chave: Ofidismo, Rede, Vital Brazil

This paper deals with the report of an experience of integrating the activities of several researchers, students, professionals and citizens interested in Brazilian venomous animals and their poisons, based on previous experiments that followed the discovery of the specific ophidic antivenom and the release of an integral view of the complex of envenomations by scientist Dr. Vital Brazil Mineiro da Campanha (1865-1950).

Key words: Ophidism, Network, Vital Brazil

Quando o Dr. Vital Brazil Mineiro da Campanha (1865 - 1950), médico mineiro e obstinado em seus objetivos, iniciou seus estudos sobre o ofidismo e os acidentes por animais peçonhentos no final do século XIX, provavelmente, não podia imaginar que se tornaria um ícone na luta contra o ofidismo no país e no mundo. Nem que os seus projetos inovadores na época, como os métodos de difusão do conhecimento e a visão integral do complexo dos acidentes por animais peçonhentos (serpentes + veneno + acidentes + difusão do conhecimento) se mantivessem tão necessários nos dias atuais quanto a cerca de 100 anos atrás. Em seu primeiro embate com a saúde dos trabalhadores rurais em uma São Paulo eminentemente agrícola, os acidentes por serpentes eram comuns, mas não havia ainda nem um tratamento eficaz nem estatística na qual se pudesse estimar a epidemiologia dos acidentes ofídicos no Estado e muito menos no país. Assim, após entregar as primeiras ampôlas de soro anti-peçonhento ao país (1901), já tendo fundado o Instituto de Butantan e com base nos primeiros dados obtidos em S. Paulo, o Dr. Vital estimou, em 1911, 19.200 acidentes ofídicos anuais em seres humanos no país, dos quais 4.800 (25%) viriam a falecer em decorrência deles ⁽⁴⁾. Incrivelmente, esses dados estimados sem a tecnologia da informação que dispomos nos dias atuais têm se mantido fiéis ao longo dos 100 anos que se seguiram ⁽²⁾ ³⁾, embora, a partir da implantação do uso da soroterapia anti-veneno os índices de óbitos tenham diminuído até chegar em 126, em 2007 (menos de 1%) ⁽¹⁸⁾, o que prova a eficácia da soroterapia implantada pelo Dr. Vital no início do século XX.

O século XIX foi, reconhecidamente, marcado pelo desenvolvimento da medicina experimental no mundo e o Brasil acompanhou e promoveu avanços significativos nesse campo, assim como com questões próprias na área da saúde pública. No entanto, manter esses avanços e aperfeiçoá-los através das modernas tecnologias, embora possa parecer uma tarefa fácil, tem se demonstrado difícil ao longo dos anos. Haja vista a problemática dos acidentes por animais peçonhentos que, devido à gradativa ausência de definições políticas no Ministério da Saúde, culminou com o colapso na produção de soros anti-peçonhentos em 1986, ao tempo em que se estimava 70.000 acidentes com incidência de 53 acidentes/100.000 habitantes ⁽⁹⁾ e 250 óbitos/ano ⁽¹⁸⁾... 84 anos após o esforço do Dr. Vital em prover o país de um tratamento eficaz para esses acidentes, inclusive doando para a população brasileira a patente do soro anti-ofídico específico para os gêneros de serpentes brasileiras ^(5,7). Os óbitos que se seguiram pela falta de soro levaram o governo brasileiro a reconhecer e tentar resolver o que o Dr. Vital Brazil já alertava em sua campanha contra o ofidismo, ou seja, uma tragédia anunciada há décadas! Podemos visualizar pelo menos três aspectos atuais e já identificados pelo Dr. Vital Brazil a mais de um século ⁽⁴⁾:

A visão integral:...a defesa contra o ofidismo deve compreender dois grupos distintos de medidas. Consistem as do primeiro grupo no emprego dos meios tendentes a diminuir o número dos acidentes ou a evitá-los _o que em linguagem técnica se diz fazer profilaxia. As do segundo grupo dizem respeito ao tratamento do acidente. Tanto umas, como outras deverão ser iluminadas, guiadas pelo estudo das cobras, dos seus caracteres físicos, da sua biologia e de seus venenos.

A popularização da ciência:...Não é só o médico, o homem de ciência, que deve conhecer as cobras, mas todas as pessoas, que possam, em um momento dado, estar na emergência de tratar ou indicar o tratamento de um d'estes accidentes.

Recebido em 25/08/2012

Aceito em 25/09/2012

Endereço para correspondência: Tania Kobler Brazil, Núcleo de Ofiologia e Animais Peçonhentos da Bahia (NOAP), Departamento de Zoologia, Instituto de Biologia, Universidade Federal da Bahia, Campus Universitário de Ondina, Salvador, Brasil, 40.170-210.Tel: 55 71 3283-6564; e-mail: taniabn@ufba.br

Gazeta Médica da Bahia

© 2012 Gazeta Médica da Bahia. Todos os direitos reservados.

A regionalização: ... Por outro lado conhece-se que ha um unico tratamento especifico que indica ser uns especiaes quando a picada é determinada por esta ou aquella espécie venenosa. D'ahi igualmente a necessidade de conhecer-se as diferentes cobras peçonhentas pelo menos da região em que se habita.

E foi então, a partir das primeiras mortes por acidentes ofídicos relatadas evidenciando a falta de soro, que foi instituído o Programa Nacional de Ofidismo, em 1986 (Ministério da Saúde-Secretaria Nacional de Ações Básicas de Saúde – Portarias de 07 e de 21 de julho de 1986) ^(1 8 9) e junto a este, uma rede nacional de 10 Núcleos Regionais de Ofiologia (2 na região Norte, 2 na Nordeste, 3 na Sudeste, 2 na Centro-Oeste, 1 na Sul) como fontes potenciais de apoio aos Institutos produtores de antiveneno e da pesquisa ofiológica no país ⁽¹⁷⁾ (Figura 1). Organizaram-se grupos de trabalho, reuniões periódicas com os diversos especialistas das diferentes regiões do país, estimulou-se a criação e a consolidação de grupos de pesquisa sobre animais peçonhentos e, publicou-se a Cartilha de Ofidismo - o “cobral” ^(11 12 13) (Figuras 2, 3), na tentativa de padronizar a linguagem técnica e os procedimentos em relação à soroterapia, a qual seguiram-se mais três atualizações como “Manuais”: Manual de Diagnóstico e Tratamento de Acidentes por Animais Peçonhentos ^(14 15 16) (Figuras 4, 5, 6), incluindo os peixes e os invertebrados. Sob a coordenação do Programa, grupos de profissionais que estavam isolados na busca do conhecimento sobre a temática dos animais peçonhentos puderam ser reconhecidos e apoiados, além de trazerem à tona a tão necessitada experiência regionalizada, já enfatizada pelo Dr. Vital Brazil desde o início do século XX. Dificuldades na obtenção dos animais produtores de veneno foram sanadas com a orientação, apoio e legalização dos criadouros de serpentes em várias regiões do país, que também resultaram no aporte de conhecimento sobre a biologia desses animais que até hoje pode ser consultado nas revistas científicas especializadas. As notificações dos acidentes ofídicos passaram a ser obrigatórias através de um sistema de trocas de soro por informações e dois anos depois da implantação do Programa (1988), os de escorpionismo e araneísmo, fato que demonstrou inequivocamente as diferenças regionais entre a ocorrência dos acidentes por cada agente agressor. Em cerca de 10 anos a produção de soros anti-peçonhentos foi regularizada e a sua distribuição sistematizada em cotas mensais para as Secretarias Estaduais de Saúde ⁽⁹⁾. Grandes conquistas que o Dr. Vital Brazil iria aplaudir, certamente, pois estavam indicando um caminho de excelência na gestão da saúde pública no país.

No entanto, a partir de 2001 o Programa deixou de apoiar os Núcleos regionais mantendo o diálogo apenas com a esfera estadual nas figuras dos laboratórios produtores de soros anti-peçonhentos (Institutos Butantan – SP, Ezequiel Dias – MG, Vital Brazil – RJ e o recente Centro de Produção e Pesquisa de Imunobiológicos/CPPI- PR) e das Secretarias Estaduais de Saúde, restringindo assim a abrangência do conhecimento aos

tecnocratas e executores de uma política esvaziada e restrita à produção do soro e aos dados epidemiológicos...e, principalmente, fechando o diálogo com a comunidade científica.

O advento das novas tecnologias da informatização (Sistema de Informação de Agravos de Notificação Compulsória – SINAN, em 1997) facilitou a captação dos dados epidemiológicos e foi possível observar-se o aumento expressivo dos acidentes por escorpiões a partir do ano de 2000 (mais de 100% entre 2000 e 2007), suplantando os que ocorriam por serpentes ⁽¹⁸⁾. Os dados obtidos nos últimos 10 anos indicaram que os acidentes por animais peçonhentos continuavam a ser considerados agravos de interesse nacional e, assim, passaram a ser de notificação compulsória em 2011 (Portaria Nº 104 do Ministério da Saúde, publicada em janeiro de 2011) o que muito deve ter entusiasmado os epidemiologistas da área, que assim, puderam chegar um pouco mais perto da realidade do número de acidentes por animais peçonhentos no país.

Todavia, em todos os encontros ou congressos, ou simpósios, ou reuniões científicas, o discurso permanecia quase que como uma ladainha ou uma “teia de Penélope”, onde os profissionais e estudantes da área de animais peçonhentos e seus venenos viam suas expectativas serem uma hora construídas e outra, desconstruídas. Havia importantes perguntas ainda sem respostas, como *Quem está extraíndo o veneno e de quais animais?...Onde estão sendo feitas estas extrações? ...Quais as espécies que estão sendo extraídas e com que finalidade?... Qual o protocolo de extração e acondicionamento do veneno? ...Quem está controlando as extrações e o uso do veneno?...O veneno pode ser considerado patrimônio nacional? Qual o valor do veneno? (troca?, dinheiro?)...*

Estava claro para todos que ainda havia: a) falta de dados científicos sobre os venenos das nossas espécies; b) desconhecimento da existência dos venenos por espécies e da sua disponibilidade no país; c) falta ocasional de veneno de algumas espécies para a pesquisa e produção de soro; d) ausência de integração nas informações e na divulgação consensual em relação a alguns venenos referência (aranhas e escorpiões, por exemplo); e) ausência de um retrato nacional da realidade sobre os acidentes por animais peçonhentos; f) subnotificações e supernotificações dos acidentes nos vários sistemas vigentes de informatização (SINITOX, SINAN, SIM, SIH²); g) sistemas de banco de dados que não disponibilizavam todas as variáveis que importavam aos estudos clínicos e epidemiológicos; g) ausência de investimento e de leitura crítica na história das ciências no Brasil, especialmente sobre a Medicina Tropical e a trajetória de cientistas como Otto Wucherer e Vital Brazil e todos os colaboradores que investiram suas vidas nessa problemática; h) desconhecimento sobre as espécies de animais peçonhentos que compõem o acervo de coleções científicas; i) ausência de legislação própria para os criadouros de animais peçonhentos e, j) ausência de di-

² SINITOX= Sistema Nacional de Informações Tóxicofarmacológicas, SINAN= Sistema de Informação de Agravos de Notificação, SIM= Sistema de Informações sobre Mortalidade, SIH= Sistema de Informações Hospitalares

álogo dos legisladores com a sociedade científica, gerando inconsistência nas leis e regras e ainda na dificuldade na sua obediência, gerando exigências exacerbadas na autorização de coleta, transporte, exposições e manutenção de animais peçonhentos.

Esse era o panorama reincidente, parte do qual já visualizado pelo Dr. Vital Brazil há um século. Ao longo dos últimos 20 anos, alguns dos pesquisadores que envidaram seus esforços profissionais e muitas vezes pessoais, atualmente já não estão mais entre nós, outros já desistiram e abandonaram o tema e se dedicam a outras atividades.

Assim é que, talvez cansados de ver a “teia de Penélope” ser construída e desconstruída e reunidos no 3º Herpétel e I Encontro Vital para o Brasil, em agosto de 2010, em Niterói, Rio de Janeiro, alguns dos pesquisadores, estudantes, profissionais e cidadãos interessados na problemática dos animais peçonhentos e seus venenos (Figura 7), iniciaram uma inovadora tentativa de fortalecer e criar um espaço de discussão e estímulo para resolver as questões ainda não solucionadas referidas acima. E foi formada uma rede social a que foi chamada REDE VITAL PARA O BRASIL, uma Rede Nacional de Informação, Diálogo e Cooperação Acerca dos Animais Peçonhentos, cujo documento inicial de formalização consta do livro “Documentos que contam a História do Instituto Vital Brazil 1919-2010”⁽¹⁰⁾.

A REDE VITAL PARA O BRASIL tem por objetivos elaborar, desenvolver e estimular a execução de projetos referentes a animais peçonhentos no Brasil, sobretudo aqueles que visem proporcionar informações relevantes e melhorias na prestação de serviços à população em geral, assim como promover o diálogo e a cooperação entre as diversas instituições e profissionais, dando suporte permanente à troca de experiências, formação qualificada e divulgação de conteúdo científico. Para atingir a estes objetivos, a REDE foi composta em três Grupos de Trabalho: 1) fabricação e qualidade dos soros hiperimunes; 2) pesquisa e desenvolvimento sobre animais peçonhentos e, 3) informação e educação sobre animais peçonhentos e seus venenos. Foi indicada uma Comissão Executiva constituída por pesquisadores das seguintes instituições sediadas em diferentes regiões do país: Casa de Vital Brazil-CVB (Minas Gerais), Centro de Estudos de Venenos e Animais Peçonhentos-CEVAP/UNESP³ (São Paulo), Centro de Produção e Pesquisa de Imunobiológicos-CPPI (Paraná), Fundação Ezequiel Dias-FUNED (Minas Gerais), Instituto Butantan-IB (São Paulo), Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde-ICICT/FIOCRUZ⁴ (Rio de Janeiro), Instituto Vital Brazil-IVB (Rio de Janeiro) e Núcleo de Ofiologia e Animais Peçonhentos da Bahia -NOAP/UFBA⁵ (Bahia)⁽⁶⁾.

Hoje, a REDE VITAL PARA O BRASIL pode ser acessada virtualmente no endereço [http://redevitalparao-](http://redevitalparao-brasil.wordpress.com)

[brasil.wordpress.com](http://redevitalparao-brasil.wordpress.com) e seus participantes têm se reunido periodicamente em diferentes locais do Brasil (Figura 8), com o apoio das suas respectivas instituições de vínculo e, principalmente, do Instituto Vital Brazil-IVB. Entre as propostas iniciais do grupo está a de catalogar e organizar uma coleção de venenos representativa de espécies brasileiras, de diferentes regiões, de maneira a disponibilizá-los para pesquisas e/ou soros. Também se propõe a estudar a possibilidade de implantar um diálogo entre os diferentes sistemas de banco de dados que informatizam as informações sobre os acidentes por animais peçonhentos para integrá-los em um só sistema, com as variáveis mais importantes para esses estudos. E, por fim, mas não menos importante, submeter projetos que viabilizem o crescimento e a consolidação dos acervos de material biológico ou bibliográfico sobre o tema, através dos Editais nos órgãos governamentais (Ministérios da Ciência e Tecnologia, Cultura, Educação, Fundações de Apoio à Pesquisa estaduais, etc.).

A experiência no trabalho em rede tem sido profícua. Através dos diferentes integrantes da REDE VITAL PARA O BRASIL, foram montadas exposições e realizados simpósios específicos desta área de conhecimento. Exposições sobre o cientista Vital Brazil e sobre os grupos de pesquisa que têm trabalhado com esse tema, dois Simpósios: Simpósio sobre Animais Peçonhentos – Uma Homenagem ao Centenário de Alphonse Richard Hoge e de Oswaldo Vital Brazil e o I Simpósio Brasileiro de Museus de Zoologia, os Museus e Coleções Zoológicas Brasileiras: Centros de Memória Científico-Histórica e Educação no Brasil (no XXIX Congresso Brasileiro de Zoologia, em Salvador, Bahia). E, ainda, a participação na publicação de 2 livros: *A defesa contra o Ophidismo - 100 anos depois* (2011) e *Documentos que contam a História do Instituto Vital Brazil 1919-2010* (2011).

Referências Bibliográficas

1. Araújo FAA, Marcelo S, Cabral RF. Epidemiologia dos Acidentes por Animais Peçonhentos In: Cardoso JLC, França FOS, Fan HW, Málaque CMS, Haddad JR, V. Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes. São Paulo: Sarvier, p. 6-12, 2003.
2. Bochner R. A defesa contra o Ophidismo: um verdadeiro descortino para o Brasil da época. In: A defesa contra o ophidismo 100 anos depois: comentários. Instituto Vital Brazil, Casa de Vital Brazil, Fundação Butantan. Niterói: Instituto Vital Brazil, 2011, 108 p. (Edição comemorativa “A defesa contra o ophidismo”) p. 41-47, 2011.
3. Bochner R. & Struchiner CJ. Epidemiologia dos acidentes ofídicos nos últimos 100 anos no Brasil: uma revisão. Cad. Saúde Pública vol.19 no.1 Rio de Janeiro Jan./Feb, 2003.
4. Brazil V. A defesa contra o Ophidismo. São Paulo, Pocai & Weiss, 181p., 1911.
5. Brazil LV. Vital Brazil Mineiro da Campanha uma genealogia brasileira. Editor Lael Vital Brazil. Rio de Janeiro, RJ. 1996, 503 p.
6. Brazil TK, Melgarejo AR, Werneck de Castro AJ, Barraviera B, Souza CMV, Brazil EV, Cotta GA, Puerto G, Pauli I, Minozzo JC, Prado-Franceschi J, Cunha LER, Lima MVC, Lira-Da-Silva RM, Bochner R, Ferreira Junior RS, Souza SP, Queiroz VS. Vital Network for Brazil – National Network of Information, Discussion and Cooperation concerning Venomous Animals. The Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases, 17 (3):235-236, 2011.

³ Universidade Estadual de São Paulo

⁴ Fundação Oswaldo Cruz

⁵ Universidade Federal da Bahia

7. Canalini, A. Vital Brazil Mineiro da Campanha. Niterói: Instituto Vital Brazil, 1974. 28p. (Conferência realizada no Palácio Tiradentes, Rio de Janeiro, 31 maio 1972), 1972.
8. Cardoso JLC & Wen FH. Introdução ao Ofidismo. In: Cardoso JLC, França FOS, Fan HW, Málaque CMS, Haddad JR, V. Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes. São Paulo: Sarvier, p. 3-5, 2003.
9. Cardoso JLC & Wen FH. Introdução ao Ofidismo. In: Cardoso JLC, França FOS, Fan HW, Málaque CMS, Haddad JR, V. Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes. 2ª Edição, São Paulo: Sarvier, p. 3-5, 2009.
10. Castro, WAJ. Documentos que contam a História do Instituto Vital Brazil 1919-2010. 1ª Edição. Rio de Janeiro. Editora Books, 240 p., 2011.
11. Ministério da Saúde. Cartilha de Ofidismo (Cobral). Brasília: Fundação Nacional de Saúde (FUNASA), 1989.
12. Ministério da Saúde. Cartilha de Ofidismo (Cobral). Brasília: Fundação Nacional de Saúde (FUNASA), 1991.
13. Ministério da Saúde. Cartilha de Ofidismo (Cobral). Brasília: Fundação Nacional de Saúde (FUNASA), 1996.
14. Ministério da Saúde. Manual de Diagnóstico e Tratamento de Acidentes por Animais Peçonhentos. Brasília: Fundação Nacional de Saúde (FUNASA), 1992.
15. Ministério da Saúde. Manual de diagnóstico e tratamento dos acidentes por animais peçonhentos. Brasília: Fundação Nacional de Saúde (FUNASA), 131p., 1999.
16. Ministério da Saúde. Manual de diagnóstico e tratamento dos acidentes por animais peçonhentos. Brasília: Fundação Nacional de Saúde (FUNASA), 119 p., 2001.
17. Ministério do Trabalho e Emprego. Prevenção de acidentes com animais peçonhentos. Ministério do Trabalho e Emprego. Fundacentro. Instituto Butantan. São Paulo. 46 p., 2001.
18. Oliveira RC, Wen FH, Sifuentes, DN. Epidemiologia dos Acidentes por Animais Peçonhentos. In: Cardoso JLC, França FOS, Fan HW, Málaque CMS, Haddad JR, V. Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes. 2ª Edição, São Paulo: Sarvier, p. 3-5, 2009.



Figura 1 – Reunião da Rede Nacional de Núcleos de Ofiologia, no Instituto de Biologia da Universidade Federal da Bahia- UFBA, em Salvador, junho de 1994. Da esquerda para a direita: Ulisses Simon da Silveira (Secretaria de Saúde Mato Grosso do Sul), Helder Lucio Rodrigues Silva (Núcleo de Ofiologia de Goiás), Marcelo Santalucia (Ministério da Saúde) (atrás); José Santiago Lima-Verde (Universidade Federal do Ceará), Giselle Cota (Fundação Ezequiel Dias-FUNED), Wilson Fernandes (Instituto Butantan), Ilka Biondi de Queiroz (Universidade Estadual de Feira de Santana), Paulo Friedrich Burnheim (Instituto de Medicina Tropical de Manaus), Tania Kobler Brazil (Universidade Federal da Bahia), Francisco Anilton Alves Araújo (Ministério da Saúde), Anibal Rafael Melgarejo Gimenez (Instituto Vital Brazil), Antonio Jorge Suzart Argolo (Centro de Pesquisa da Lavoura Cacaueira-CEPLAC) e Rejane Maria Lira da Silva (Universidade Federal da Bahia), tirando a foto.



Figura 2 – Foto da capa da *Cartilha de Ofidismo (Cobral)* 1989 – Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. 1989.

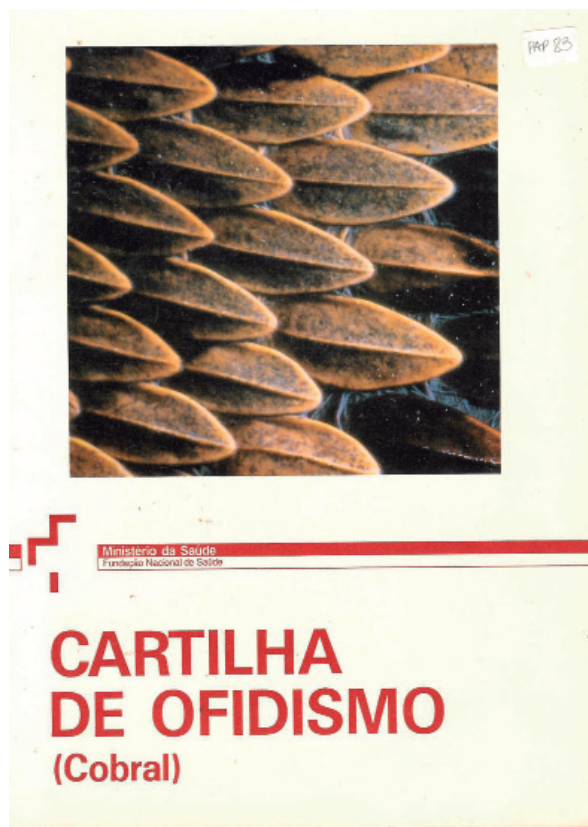


Figura 3 – Foto da capa da *Cartilha de Ofidismo (Cobral)* – Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. 1991.

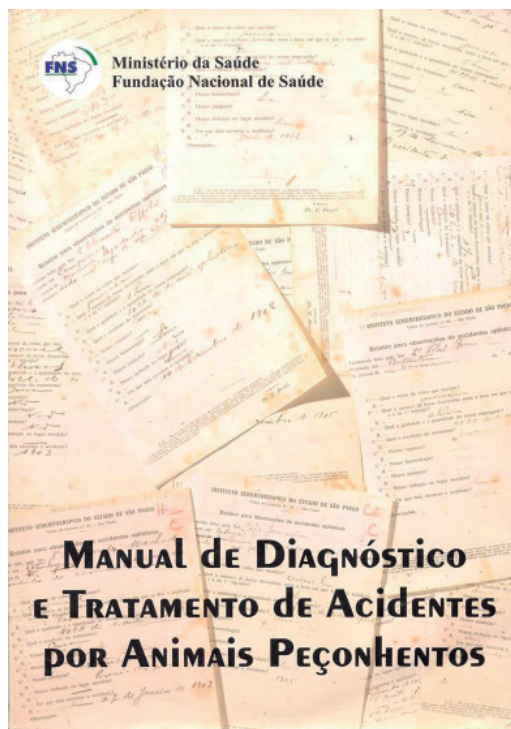


Figura 4 – Foto da capa do *Manual de Diagnóstico e Tratamento de Acidentes pro Animais Peçonhentos* – Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. 1992.

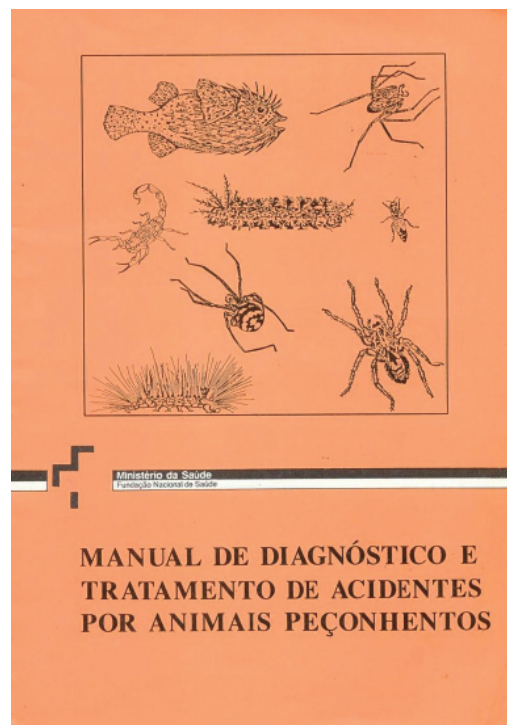


Figura 5 – Foto da capa do *Manual de Diagnóstico e Tratamento de Acidentes pro Animais Peçonhentos* – Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. 1999.

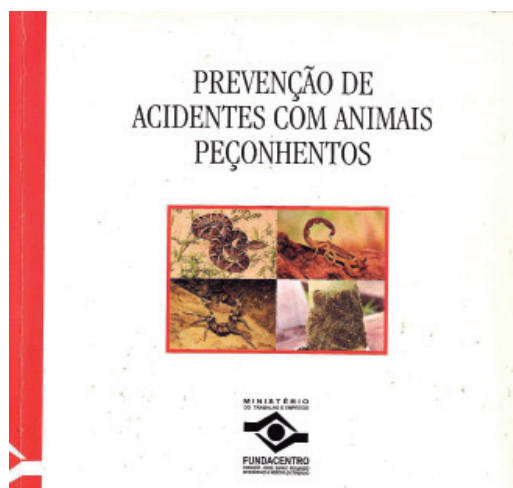


Figura 6 – Foto da capa do livro *Prevenção de Acidentes com Animais Peçonhentos* – Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. 2001.



Figura 7 – Foto da reunião de implantação da REDE VITAL PARA O BRASIL, no 3º Herpétel e I Encontro Vital para o Brasil, em agosto de 2010, em Niterói, Rio de Janeiro.



Figura 8 – Foto de reunião da REDE VITAL PARA O BRASIL, em 2011. Da esquerda para a direita: Giuseppe Puerto (Instituto Butantan), Rui Seabra (CEVAP), Benedito Barravieira (CEVAP), Rejane Lira (UFBA), Renato Bérnills (UFES), Érico Vital Brazil (Casa Vital Brazil), Tania Kobelr Brazil (UFBA), Luís Eduardo Cunha Lima (IVB), Julia Franceschi (Sociedade de Toxinologia), Silvanir Souza (UFBA), Gisele Cotta (FUNED), Rosany Bochner (FIOCRUZ), Cláudio Mauricio Souza (IVB), Mauricio Santos (FUNED), Valter Queiroz (CPPI) e Rômulo de Toledo (FUNED).

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

1. Informações Gerais

A Gazeta Médica da Bahia (GMBahia), fundada em 10 de julho de 1866, teve circulação regular de 1866 a 1934 e de 1966 a 1972, e outro número avulso em 1976. A GMBahia é órgão oficial da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia e tem periodicidade semestral, mas a partir de 2008 será trimestral.

Os trabalhos submetidos à Gazeta Médica da Bahia serão encaminhados aos membros do Conselho Editorial, que decidirão sobre sua aceitação (com ou sem revisão) ou recusa, sem conhecimento de sua autoria (“blind review”).

A revista tem como linha editorial publicações científicas e trabalhos técnicos e de extensão vinculados, estritamente, à área médica em temas de interesse da saúde coletiva, epidemiologia, clínica, terapêutica, diagnóstico ou da reabilitação, ou de áreas correlatas.

Aceitam-se trabalhos escritos em português, espanhol ou inglês, com título, resumo e palavras-chaves no idioma original e em inglês. Serão aceitos exclusivamente em língua portuguesa se for editorial, resenha bibliográfica, noticiário ou carta ao Editor. As demais formas de publicação devem conter resumo e “abstract”: artigo original; artigo de revisão (esse só será aceito de autor convidado pelo Conselho Editorial); artigo de opinião (“Ponto de vista”); discussão de caso na área da Bioética ou Ética Médica; conferência; comunicação (“Nota prévia”); relato de caso; informe técnico; resumo e “abstract” de Monografia; Dissertação ou Tese; relatório de atividade de extensão; opinião de estudante de Medicina; nota sobre História da Medicina; e projetos e atividades na área da Educação Médica. Outro tipo de abordagem deverá, previamente à apresentação, receber autorização do Conselho Editorial da GMBahia.

A publicação submetida em língua estrangeira deve vir acompanhada de resumo em língua portuguesa.

2 Considerações Éticas e Bioéticas

Todos os trabalhos submetidos, envolvendo a participação de seres humanos, devem observar as recomendações da Declaração de Helsinki de 1975 (revisada em 1983) e aquelas da Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde. No trabalho deve ser citado qual o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) aprovou o projeto de pesquisa que originou a publicação, informando também o número/ano do Parecer (*e.g.*, ... aprovado pelo Parecer nº 24/2004 (ou assinale a data, se não houver número), do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário ... [cidade, Estado] ...).

A citação de medicamento deve fazer referência ao nome genérico. Quando for estritamente necessária a citação do nome de marca do medicamento, inserir nota de rodapé informando a razão e o nome genérico, outras medicações similares e/ou de marca. Também, a Gazeta Médica da Bahia não aceita divulgação de produtos de indústria farmacêutica e de produtos médico-hospitalares.

3. Formato Geral do Trabalho a Ser Submetido

3.1 todo o trabalho deve ser compatível com o processador de texto “WORD for WINDOWS”®, em qualquer das versões do “software” e desde que assinale na etiqueta do CD (*vide* item 3.18);

3.2 ao digitar o texto, o comando de retorno da linha “enter” só deve ser utilizado no final de cada parágrafo; em nenhuma hipótese será aceito trabalho que ao final de cada linha conste um “enter”, pois só é cabível ao final do parágrafo;

3.3 também não utilizar “tab” para recuo da primeira linha ou centralização de título ou capítulo;

3.4 não utilizar espaço (“enter”) adicional entre os parágrafos;

3.5 margens esquerda e direita com 3,0cm, e a superior e inferior de 2,5cm;

3.6 as margens direita e esquerda devem ser alinhadas (justificadas);

3.7 todas as páginas devem ser numeradas, inclusive a primeira, com números arábicos e no canto superior direito;

3.8 o espaçamento de todo o texto deve ser duplo (exceto no título e “corpo” das tabelas, gráficos, figuras, etc.);

3.9 o tamanho da fonte (letra), de todo o texto, deve ser 12, inclusive o título do trabalho;

3.10 todos os trabalhos devem ter título em língua portuguesa e inglesa (exceto se for editorial, resenha bibliográfica, noticiário ou carta ao Editor), sendo o primeiro na mesma língua empregada no texto. O primeiro título deve ficar em negrito e com fonte no formato “times new roman” e, o segundo, sem negrito e com fontes em “arial” e em itálico.

Exemplos (extraídos da RSBMT 34 (2), 2001):

Facial nerve palsy associated with leptospirosis

Paralisia facial associada à leptospirose

ou

Mudanças no controle da leishmaniose visceral no Brasil

Changes in the control program of visceral leishmaniasis in Brazil

3.11 todo o texto deve ser redigido no formato de fonte “times new roman”, exceto o segundo título na língua inglesa (*vide* acima) ou quando houver outra indicação técnica;

3.12 não citar abreviaturas (sem antes a expressão completa) ou referência bibliográfica no resumo ou no “abstract”;

3.13 no texto (exceto do resumo ou no “abstract”) as referências devem ser citadas da seguinte forma:

- se o(s) autor(es) é (são) sujeito(s) do período ou da sentença. Exemplo:
... Carmo et al.⁽⁵⁾ (**no caso de três ou mais autores, sendo o ^(a) sobrescrito correspondente ao número da referência bibliográfica**) e Bittencourt & Moreira⁽³⁾ (**no caso de dois autores, com o “&” comercial entre os mesmos, sendo o ^(a) sobrescrito também correspondente ao número da referência bibliográfica**) reviram, recentemente, a literatura e assinalaram ...
- a(s) referência(s) bibliográfica(s) é(são) citada(s) conforme o número da referência bibliográfica.
Exemplo:

... Em revisões recentes^(3,5), foi assinalado a dispersão de pessoas com história da infecção, não obstante outros autores ^(2,4,11-16,25) avaliam isso como efeito da migração de pessoas

... (**no caso, todos trabalhos foram citados pelo número da referência bibliográfica correspondente**)

3.14 quando o formato do trabalho couber capítulo (*e.g.*, artigo, conferência) não “quebrar a página” entre um capítulo e o seguinte. O texto deve ser contínuo;

3.15 figuras, gráficos, quadros, tabelas, etc., cada um destes elementos deve ficar em arquivo (CD) à parte e encaminhado, nas cópias impressas, na ordem de citação e após o capítulo referências bibliográficas. A GMBahia não aceita para publicação elementos coloridos (figuras, gráficos, etc.), mas, se houver indicação técnica, o autor deverá ressarcir as despesas adicionais com fotolitos e impressão;

3.16 figuras, gráficos, quadros, tabelas, etc., só serão aceitos se digitados ou reproduzidos nos seguintes formatos: BMP, TIFF, PICT, GIF, ou outro de fácil compatibilidade;

3.17 além das cópias impressas o autor responsável pela correspondência deve anexar CD, obrigatoriamente, com etiqueta especificando o conteúdo e o sobrenome do primeiro autor em destaque;

3.18 na etiqueta do CD, os arquivos devem ser nomeados da seguinte forma:

- ✓ arquivo com o texto: sobrenome do primeiro autor[texto]
- ✓ anexo(s):
sobrenome do primeiro autor[tabela1]
sobrenome do primeiro autor[tabela2]
sobrenome do primeiro autor[quadro1]

3.19 antes de encaminhar as 4 (quatro) cópias impressas, exclua do CD todos os arquivos não relacionados ao trabalho encaminhado;

3.20 em todo o conteúdo, se for em língua portuguesa, os números decimais devem ser separados por vírgula (13,3%) e os milhares por ponto (1.000.504 pessoas), mas, se for em língua inglesa a mesma situação é inversa, respectivamente: 13.3% ou 1,000,504.

4. Itens de Cada Tipo de Trabalho

4.1 primeira página: títulos (em língua portuguesa e inglesa, ou vice-versa); nomes dos autores (com número ^{sobrescrito} para a correspondência institucional na nota de rodapé), resumo (na linha seguinte: palavras-chave) e “abstract” (na linha seguinte “key-words”). O número de palavras-chave (ou de “key-words”) deve ser no mínimo de três (3) e no máximo seis (6). Ainda na primeira página, citar um “short title” com até 40 toques (incluindo os espaços entre as palavras), em língua portuguesa ou, caso se aplique, espanhola e em inglesa. Primeiro o resumo, se o texto for em língua portuguesa, ou abstract, se na língua inglesa. Os nomes dos autores devem ser registrados, preferencialmente: prenome e último sobrenome, abreviando ou excluindo os nomes intermediários, exceto Filho, Neto, Sobrinho, etc. (*e.g.*, Demétrio C. V. Tourinho Filho ou Demétrio Tourinho Filho);

4.2 nota de rodapé da primeira página:

1ª linha: vinculação institucional principal do(s) autor(es), antecedida pelo número de registro, citado sobrescrito após o nome de cada autor; cidade, abreviatura do Estado [*e.g.*, 1. Faculdade de Medicina

da Bahia da UFBA, Salvador, BA; 2. Hospital Geral do Estado (SESAB), Salvador, BA]. Não citar titulação, ocupação, cargo ou função;

linha seguinte: Fonte (ou fontes) de financiamento, se houver;

linha seguinte: ***Endereço para correspondência*** (em negrito e itálico): nome do autor responsável pela correspondência, endereço, CEP cidade, País. Telefone e/ou FAX. Exemplo: Dra. Magda Villanova, R. das Ciências 890 (Apto. 12), 40845-900 Salvador, BA, Brasil. Tel.: 55 71 789-0906; FAX: 55 71 789-6564;

linha seguinte: endereço eletrônico (campo obrigatório, e com fontes de cor preta);

linha seguinte: registrar a expressão: “Recebido para publicação em” (a data será registrada pela Secretaria da Revista);

4.3 o resumo e o “abstract” (correspondendo à tradução do primeiro), na primeira página, devem ter até 250 palavras, ou até 100 palavras se for comunicação, informe técnico ou outros formatos. O formato do resumo deve ser o narrativo, destacando objetivo(s), material(is) e método(s), local e população de estudo, principais resultados e conclusões (considerando os objetivos do trabalho). O resumo e “abstract” não devem conter citações bibliográficas ou abreviaturas (exceto se citar previamente) o nome ou expressão por extenso;

4.4 os artigos e as comunicações devem ter, respectivamente, até 20 (vinte) e dez (10) páginas impressas, incluindo as páginas correspondentes às figuras, tabelas, etc.;

4.5 os artigos têm os seguintes elementos:

4.5.1 primeira página, *vide* acima;

4.5.2 as páginas seguintes (no máximo três), correspondendo ao capítulo introdução (a palavra “introdução” não deve ser registrada), devem conter a delimitação da pergunta a ser estudada e as justificativas de forma objetiva;

4.5.3 capítulo subsequente, **MATERIAL E MÉTODOS**, escritos de forma que o leitor tenha a exata compreensão de toda a metodologia e população estudada. Quando se aplicar (*vide* item 2), citar Comissão de Ética em Pesquisa (CEP) e número do Parecer que aprovou o projeto de pesquisa de onde se originou o artigo. As técnicas e métodos, já estabelecidos na literatura, devem ser descritos pela citação bibliográfica afim. Apenas se for estritamente necessário, este capítulo pode conter figura ou mapa, gráfico, quadro, tabela, etc. Caso se aplique, de forma objetiva, deve ser citado o plano da análise estatística;

4.5.4 capítulo subsequente, **RESULTADOS**, escritos de forma clara e objetiva, sem interpretação de nenhum deles. O número de Tabelas, Figuras, Quadros, etc., deve ser o mais restrito possível e citados no texto pelo número arábico correspondente, da seguinte forma: “... na **Tabela 2** as principais alterações eletrocardiográficas foram associadas ao tipo de saída hospitalar do paciente ...” ou As principais alterações eletrocardiográficas foram associadas ao tipo de saída hospitalar do paciente (**Tabela 2**) ...”;

4.5.5 capítulo subsequente, **DISCUSSÃO**, baseada na interpretação dos resultados observados (sem repeti-los em detalhes e sem a citação de tabelas, figuras, etc.), comparando-os com a bibliografia pertinente. As especulações, sugestões ou hipóteses devem ter como fundamentação os resultados observados;

4.5.6 capítulo, se couber, de **AGRADECIMENTOS** - citando, sumariamente, o nome completo da pessoa (instituição) e qual a real contribuição ao trabalho;

4.5.7. capítulo final, das **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS** (as mesmas normas são aplicadas aos demais formatos de trabalhos). Não usar outros termos aparentemente equivalentes (Bibliografia, Referências, etc.). Devem ser ordenadas em rigorosa ordem alfabética, numeradas consecutivamente, e citando todos os co-autores – exceto se houver 25 ou mais co-autores, nesse caso cite os 24 primeiros seguidos da expressão latina *et al.* No texto (exceto se sujeito da sentença), tabelas e em legendas de ilustrações, as referências bibliográficas devem ser citadas por numerais arábicos e entre parênteses ⁽¹⁾ ou ^(2 14 23). Só a letra primeira letra do sobrenome de cada autor deve ficar em maiúscula e as demais abreviaturas não devem ser seguidas por ponto ou ponto e vírgula entre os autores. Se houver mais de um trabalho do(s) mesmo(s) autor(es), a ordem deve ser cronológica, começando pelo mais antigo;

4.6 ainda sobre as Referências bibliográficas, use o estilo dos exemplos adiante descritos e que observam os formatos usados pela “National Library of Medicine” (NLM) no *Index Medicus*. Os títulos das revistas ou periódicos devem ser abreviados de acordo com a formatação oficial estabelecida no *Index Medicus*. Em caso de dúvida, consulte a Lista de Revistas Indexadas no *Index Medicus* (“List of Journals Indexed in *Index Medicus*”), publicada anualmente pela NLM em separado e também no número de janeiro de cada ano do *Index Medicus*, a qual pode ser obtida no endereço eletrônico <http://www.nlm.nih>.

gov (ou mais especificamente no: http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/terms_cond.html; depois “clique” sobre o formato de impressão desejado [“available formats”]);

- 4.6.1 o estilo dos requisitos uniformes (o estilo de Vancouver) baseia-se, amplamente, no estilo-padrão ANSI adaptado pela NLM para seus bancos de dados (e.g., MEDLINE). Nas modalidades de referências, nota foi incluída quando o estilo Vancouver difere do atualmente usado pela NLM;
- 4.6.2 modalidades de trabalhos a serem citados (alguns exemplos são fictícios):

Artigo

Almeida BS, Tavanni GHT, Silva YHU, Caldas HFT, Almeida Neto BS. Níveis de aminotransferases em escolares de Mendonça (SE), soronegativos para os vírus das hepatites B e C. Rev Soc Bras Med Trop 56: 34-39, 2001. Não citar número da revista ou periódico, só o volume.

Tese, Dissertação, Monografia ou assemelhando

Britto Netto AF. Distribuição espacial dos casos de sarampo no Nordeste brasileiro, de 1960 a 2002 [tese de Livre-Docência]. Salvador: Universidade Federal da Bahia, 2003.

Livro

Carmo HF, Fonseca Filho TG, Melo-Silva TT. Antropologia médica: estudos afro-brasileiros. 5ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 302p., 2001.

Capítulo de livro

Vinhais C. Conduta e tratamento: hipertensão arterial. In: Sardinha GTR, Romero MC (ed), Terapêutica clínica. 1ª edição. Porto Alegre: Artes Médicas, p. 123-129, 2001.

Resumo de trabalho científico apresentado em Evento Científico

Araújo JS, Carneiro JN, Almeida BS, Tavanni GHT, Silva YHU, Caldas HFT, Almeida Neto BS. Esquistossomose mansônica na cidade do Salvador, Bahia. In: Resumos do XXII Simpósio Internacional de Medicina Tropical, 20 a 27 de setembro, Rio Branco, p. 87, 1999.

Patente

Larsen CE, Trip R, Johnson CR, inventors; Novoste Corporation, assignee. Methods for procedures related to the electrophysiology of the heart. US patent 5,529,067. Jun 25, 1995.

Publicação extraído de período ou jornal popular

Marconi TQ. Novo caso de raiva humana em Salvador. Jornal Clarin, Salvador, junho 21; Sect. A:3 (col. 5), 1999.

Publicação audiovisual [videocassete] [DVD], [CD-ROM] etc.

HIV+/AIDS: the facts and the future [videocassete]. St. Louis: Mosby-Year Book, 1995.

Mapa (não parte de alguma publicação específica)

Estado da Bahia. Distribuição dos casos de calazar [mapa demográfico]. Salvador: Secretaria de Estado de Saúde, Departamento de Epidemiologia, 2001.

4.6.2.1 publicação sem número ou volume: ... Curr Opin Gen Surg 325-33, 1993.

4.6.2.2 paginação em numerais romanos: ... Hematol Oncol Clin North Am 9: xi-xii, 1995.

4.6.2.3 se carta (letter) ou resumo (abstract) em publicação periódica: Clement J, Fischer PA. Metronome in Parkinson's disease [letter]. Lancet 347: 1337, 1996. Ou seja, colocar entre colchetes letter ou abstract.

4.6.2.4 publicação de erratum: Hamlin JA, Kahn AM. Herniography in symptomatic patients following inguinal hernia repair [published erratum appears in West J Med 162: 278, 1995]. West J Med 162: 28-31, 1995.

4.6.2.5 publicação contendo retratação: Garey CE, Schwarzman AL, Rise ML, Seyfried TN. Ceruloplasmin gene ... [retraction of Garey CE, Schwarzman AL, Rise ML, Seyfried TN. In: Nat Genet 6: 426-31, 1994]. Nat Genet 11: 104, 1995.

4.6.2.6 publicação retratada: Liou GI, ..., Matragoon S. Precocious IRBP gene ... [retracted in Invest Ophthalmol Vis Sci 35: 3127, 1994]. Invest Ophthalmol Vis Sci 35: 1083-8, 1994.

4.7 não incluir entre as referências bibliográficas: trabalhos submetidos e ainda não-aprovados; dados não-publicados ou comunicação pessoal. Essas informações devem citadas no texto, do seguinte modo: "... foi observado em 44,5% dos casos a mesma lesão [Almeida Neto & Souza R em 20/11/2004: dados não-publicados]" ou em caso de comunicação pessoal: "... o ajuste do aparelho X® (nome do fabricante, cidade) para a temperatura ambiente de 25°C, foi realizado do seguinte modo ... [Silva-Araújo J (FMB/UFBA), comunicação pessoal em 07/10/2003]";

4.8 os quadros (fechados com linhas verticais nas laterais), figuras, gráficos e ou tabelas (sem linhas laterais verticais) devem ter título objetivo, numeração com algarismo arábico e título [e.g. **Tabela 4.** Indicadores demográficos da população de Cavunge, Ipecaetá, Bahia (2001)]. A compreensão desses elementos deve independe da leitura do texto. Em caso de figura, deve ser numerada no verso e o título encaminhado em folha à parte. Caso a(s) figura(s) ou outro(s) elementos seja(m) colorido(s), o autor principal deve informar ao Editor da GMBahia a fonte de custeio dessa despesa.

5. Submissão do Trabalho

Na carta ao Editor da GMBahia deve constar a assinatura de todos os autores do trabalho, mas, se isso não for possível anexar à correspondência cópia de FAX ou de mensagem eletrônica autorizando o(a) autor(a) responsável a apresentar o trabalho para publicação. Na correspondência devem constar as seguintes informações: título do trabalho; seção da GMBahia ou tipo de trabalho (se artigo, conferência, comunicação, ou outro tipo de apresentação); declaração que o trabalho está sendo submetido apenas à GMBahia; a concordância de cessão dos direitos autorais para a GMBahia; e se há algum conflito de interesse de um ou mais autores.

Caso haja a utilização de figura, tabela, etc. publicada em outra fonte, deve-se anexar documento que ateste a permissão para seu uso em publicação científica. Nesse caso, o documento probatório deve constar nome, endereço, correio eletrônico (C-elo), telefone e fax do autor responsável ou do Editor da publicação original.

Preferencialmente, o trabalho a ser submetido, contendo o texto, tabelas, gráficos, figuras e anexos, deve ser também encaminhado para o C-elo da GMBahia: gmbahia@ufba.br.

Antes de submeter o trabalho, uma a uma das exigências deve ser revista pelo autor responsável para evitar a devolução ou a rejeição do trabalho pela Secretaria da GMBahia.

Caso o trabalho seja entregue pessoalmente por um dos autores na Secretaria da GMBahia, o autor responsável deve trazer uma segunda via da carta de submissão para o devido registro de recebimento pela Secretaria. Não será aceito nenhum trabalho entregue por terceiros ou em locais não autorizados. O trabalho deve ser encaminhado, preferencialmente, através de correspondência registrada para o seguinte endereço:

Gazeta Médica da Bahia
Faculdade de Medicina da Bahia (UFBA)
Largo do Terreiro de Jesus, Centro Histórico de Salvador
40025-010 Salvador, Bahia, Brasil

SUMÁRIO/CONTENTS

EDITORIAL	6
<i>Rejâne Maria Lira-da-Silva</i>	
 ARTIGOS ORIGINAIS	
Uma Homenagem à Toxinologia Brasileira – Oswaldo Vital Brazil	
02 de março de 1912 – 26 de outubro de 2008	8
<i>Júlia Prado-Franceschi, Érico Vital Brazil</i>	
Uma Homenagem à Herpetologia Brasileira – Alphonse Richard Hoge	
05 de setembro de 1912 – 25 dezembro de 1982	14
<i>Sylvia Alma Romano Hoge, Érico Vital Brazil</i>	
Devemos Aplicar, na Literatura Médica, as Mudanças Recentes na Classificação das Serpentes?	28
<i>Henrique Caldeira Costa, Renato Silveira Bérnils</i>	
Divulgação Científica sobre Animais Peçonhentos no Brasil	33
<i>Giuseppe Puerto</i>	
Rede de Zoologia Interativa: É Possível uma Mudança no Perfil Conceitual de Estudantes do Ensino Médio sobre os Animais Peçonhentos?	40
<i>Maria Dulcinéia Sales dos Santos, Rejâne M. Lira-da-Silva</i>	
Toxinas de Artrópodes com Potencial Aplicação em Saúde	46
<i>Maria Elena De Lima, Rosângela S. Lomeo, Ana Paula F. Gonçalves, Carolina N. Silva, Pablo V. M. Reis, Micheline Donato, Daniel M. Santos, Adriano M.C. Pimenta</i>	
Toxinas como Ferramentas Biotecnológicas e Farmacológicas.	54
<i>Luciana L. Casais-e-Silva</i>	
Banco Referência Nacional de Veneno de Animais Peçonhentos	61
<i>Rui Seabra Ferreira Jr</i>	
Sistemas Nacionais de Informação de Acidentes por Animais Peçonhentos	64
<i>Rosany Bochner</i>	
A Informação dos Acidentes Crotálicos no Estado do Rio de Janeiro, 2001 a 2010	78
<i>Claudio Machado, Rosany Bochner</i>	
Envenenamentos Ofídicos na Bahia, Brasil (2000-2006)	85
<i>Yukari Figueroa Mise, Fernando Martins Carvalho, Rejâne Maria Lira-da-Silva</i>	
Notas sobre o Latroectismo no Brasil	90
<i>Claudio Souza</i>	
Antivenenos e Imunodiagnóstico	97
<i>Katia C. Barbaro</i>	
La Situación de los Antivenenos Liofilizados en América Latina: Aspectos Tecnológicos y de Salud Pública	106
<i>José María Gutiérrez, María Herrera, Guillermo León</i>	
Rede Vital para o Brasil – Uma Experiência em Rede na Ofiologia e Animais Peçonhentos	110
<i>Tania K. Brazil</i>	