

# Acidentes crotálicos no Brasil: atualidades e perspectivas

## *Crotalic accidents in Brazil: actualities and perspectives*

Fernanda Martins Hammer<sup>1</sup>, Renato Neves Feio<sup>2</sup>, Rodrigo Siqueira-Batista<sup>1,2\*</sup>

### RESUMO

**Introdução:** Os acidentes ofídicos são eventos negligenciados em países tropicais e em desenvolvimento, incluindo o Brasil. Serpentes do gênero *Crotalus* são aquelas que produzem os quadros de maior letalidade no país. **Objetivos:** Abordar os principais aspectos do acidente por *Crotalus*, com ênfase na biologia das serpentes, na condução clínica dos eventos mórbidos e nas propriedades terapêuticas da peçonha destes animais. **Métodos:** Revisão da literatura com estratégia de busca definida, a partir da utilização das bases PubMed, LILACS e SciELO. **Resultados:** A inoculação da peçonha crotálica produz sinais locais discretos, mas repercussões sistêmicas podem ocorrer, especialmente alterações neurológicas e insuficiência renal aguda. A avaliação laboratorial é importante para auxiliar na distinção de outros acidentes ofídicos e para estimar a gravidade do quadro. O soro anticrotálico precisa ser administrado o mais brevemente possível, a partir da estimativa da quantidade de peçonha inoculada. A maior parte dos agravos ocorre no período chuvoso, acometendo principalmente homens jovens que trabalham na zona rural. A adoção de medidas de proteção e a educação em saúde são estratégias pertinentes para a prevenção e a redução do número de casos. As peçonhas de *Crotalus* possuem ações antimicrobianas, antiagregantes plaquetárias e aplicabilidade em oftalmologia (estrabismo). **Conclusão:** O conhecimento dos diferentes aspectos dos acidentes crotálicos é essencial para a adequada abordagem diagnóstica e terapêutica de tais condições mórbidas. As propriedades farmacológicas de componentes da peçonha crotálica deverão ser melhor investigadas nos próximos anos, dadas as possibilidades de utilização para o tratamento de diferentes enfermidades humanas

**Palavras-chave:** *Crotalus*; Cascavel; Crotoxina.

<sup>1</sup> Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga, Ponte Nova, Minas Gerais, Brasil.

<sup>2</sup> Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, Minas Gerais, Brasil.

**Editor Associado Responsável:**

Enio Roberto Pietra Pedroso

**Autor Correspondente:**

Rodrigo Siqueira-Batista

E-mail: rsbatista@ufv.br

**Conflito de Interesse:**

Não há.

Recebido em: 20 Setembro 2021.

Aprovado em: 03 Janeiro 2022.

Data de Publicação: 31 Março 2022.

DOI: 10.5935/2238-3182.2022e32202

## ABSTRACT

**Introduction:** Ophidian accidents are neglected events in tropical and in developing countries, including Brazil. Serpents of the *Crotalus* genus (rattlesnakes) are those that produce the highest case-fatality in the country.

**Purpose:** to address the main aspects of the accident caused by *Crotalus*, with emphasis on the snakes biology, the clinical approach to snake bites and the therapeutic properties of the venom of these animals. **Methods:** literature review with a defined search strategy, using the PubMed, LILACS and SciELO databases. **Results:** Inoculation of crotalic venom produces discrete local signs, but systemic repercussions can occur, especially neurological alterations and acute renal failure. Laboratory evaluation is important to help distinguish from other ophidian accidents and to estimate the severity of the condition. Anticrotalic serum must be administered as soon as possible, based on the estimated amount of inoculated venom. Most of the morbid events occur in the rainy season (higher temperature), mainly affecting young men who work in rural areas. The adoption of protective measures and health education, aimed at the population most commonly involved, are relevant strategies for preventing and reducing the number of cases. In addition, crotalic venoms have antimicrobial actions, antiplatelets functions and ophthalmological applicability (strabismus). **Conclusion:** Knowledge of the different aspects of crotalic injuries is essential for an adequate diagnostic and therapeutic approach to such morbid conditions. The pharmacological properties of crotalic venom components should be better investigated in the next few years, given the possibilities of their use for the treatment of different human diseases.

**Keywords:** *Crotalus*; Rattlesnake; Crotoxin.

## INTRODUÇÃO

Acidentes ofídicos – também conhecidos como ofidismo – são acontecimentos desencadeados por serpentes através da introdução de toxinas, pelo aparelho inoculador do animal, no organismo da vítima, levando a alterações locais e/ou sistêmicas<sup>1</sup>. Em países tropicais, estes eventos constituem um significativo problema de saúde pública, tendo em vista a alta frequência de sua ocorrência e gravidade<sup>2</sup>. Os acidentes por serpentes integram a lista de doenças tropicais negligenciadas da Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>3,4</sup>, estimando-se a ocorrência de 2,7 milhões de casos, anualmente, no planeta<sup>3</sup>. No Brasil, dados do Ministério da Saúde apontam que as ocorrências desses eventos mórbidos têm aumentado importantemente no país, destacando-se a elevação da taxa de incidência por 100.000 habitantes de 6,8 para 13,3 de 2000 para 2015<sup>5-7</sup>.

As lesões produzidas por serpentes ocorrem mais frequentemente em trabalhadores do campo, já que este é o habitat onde estes animais são comumente encontrados<sup>4</sup>, acometendo majoritariamente o sexo masculino<sup>5</sup>, com predominância entre a segunda e a quinta décadas de vida<sup>4</sup>. No Brasil, os ofídios peçonhentos que geralmente causam repercussões clínicas mais evidentes nos indivíduos

atingidos, são representadas pelos gêneros *Bothrops*, *Crotalus*, *Lachesis* e *Micrurus*<sup>6,7</sup>.

As serpentes pertencentes ao gênero *Crotalus* – popularmente conhecidas como cascavéis – estão entre os principais agentes causadores de acidentes. Em especial na América do Sul, a espécie *Crotalus durissus* é considerada clinicamente a mais relevante. Segundo dados divulgados pelo Sistema Nacional de Notificação de Doenças (SINAN)<sup>7</sup>, em 2017, cascavéis causaram 2.506 casos com letalidade de 0,71%<sup>1</sup>. Os emponhamentos provocados por tal gênero podem ser graves e eventualmente fatais, na ausência de tratamento adequado<sup>8</sup>. É de grande importância que ao receber a vítima de ofidismo, os profissionais de saúde sejam capazes de uma detecção dos aspectos clínicos dos emponhamentos pelos gêneros existentes no Brasil<sup>1</sup>, guiando assim a indicação da conduta terapêutica específica, cujo retardo poderá implicar em graves consequências<sup>9,10</sup>.

A despeito do potencial lesivo da peçonha crotálica, seus componentes têm sido investigados – com resultados promissores – para a terapêutica de díspares entidades nosológicas na medicina humana, com ênfase especial para a atuação antimicrobiana, como antiagregantes plaquetários e nas moléstias oculares (estrabismo).

Com base nesses breves apontamentos, neste artigo serão apresentados (1) conceitos atuais acerca do acidente crotálico – abrangendo a etiologia, a fisiopatologia, a clínica, o diagnóstico, o tratamento e a prevenção – e (2) perspectivas para o uso da peçonha de *Crotalus* para o tratamento de enfermidades do *Homo sapiens*.

## MÉTODOS

### ESTRATÉGIA DE PESQUISA

A busca de artigos foi empreendida nas seguintes bases de dados eletrônicas: U. S. *National Library of Medicine* (PubMed – <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS – <https://lilacs.bvsalud.org/>) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO – <https://www.scielo.br/>).

Em um primeiro momento, a pesquisa dirigiu-se à procura de artigos originais, sem restrição de data, com a temática que relacionasse: (I) acidentes por serpentes e (II) manejo do acidente ofídico. Os unitermos para a investigação foram escolhidos segundo os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH – <https://decs.bvsalud.org/>) da Biblioteca Virtual em Saúde, empregadas com o operador booleano “AND”: “Brazil”, “crotalid venoms”, “crotalus”, “drug design”, “drug development” e “snake venoms” (Tabela 1).

### CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO, SELEÇÃO DOS ARTIGOS E CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO/INCLUSÃO

A inclusão dos estudos baseou-se nos seguintes critérios: (a) artigos originais, (b) informações sobre o diagnóstico de acidentes por serpentes do gênero *Crotalus* no Brasil e (c) informações sobre a conduta terapêutica dos acidentes por serpentes do gênero *Crotalus* presentes no país.

Nesse sentido, foram excluídos todos os manuscritos que pudessem ser considerados como pertencentes a pelo menos um dos seguintes itens: (i) artigos com foco em outros animais que não serpentes, (iii) textos que abordam temática voltada aos acidentes por outros gêneros de serpentes que não *Crotalus* e (iv) manuscritos que não descreviam o diagnóstico e/ou a terapêutica de acidentes por cascavéis. Foram analisados artigos até 31 de dezembro de 2020 e, ressalta-se, não estabeleceram-se restrições referentes ao idioma, à localidade ou ao tipo de estudo. Após a análise, selecionaram-se 41 artigos – os quais foram complementados com outros textos,

como capítulos de livro e documentos oficiais de instituições nacionais e estrangeiras – para compor a presente revisão. As informações foram coligidas em tópicos – (1) o gênero *Crotalus*, (2) fisiopatologia: ações da peçonha crotálica, (3) achados clínicos, (4) avaliação laboratorial, (5) tratamento, (6) epidemiologia, (7) profilaxia e controle e (8) propriedades terapêuticas da peçonha crotálica – apresentados a seguir.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### O GÊNERO *CROTALUS* LINNAEUS, 1758<sup>11</sup>

As serpentes do gênero *Crotalus* – conhecidas como cascavel, boicininga ou boiquira – são peçonhentas e dotadas de grandes dentes inoculadores de peçonha na região anterior da maxila, sendo, portanto, solenóglifas<sup>10,12</sup>. A cascavel chega a um metro de comprimento, apresenta comportamento pouco ágil e ataca apenas quando muito excitadas. Seu traço mais saliente e exuberante é um chocalho na ponta da cauda (Figura 1), o qual produz som característico que auxilia no reconhecimento do animal<sup>12,13</sup>.

### HISTÓRIA NATURAL E ECOLOGIA

O gênero *Crotalus* é composto por serpentes terrestres. Sua alimentação abrange basicamente vertebrados (ou seja, são carnívoras); comumente as espécies menores se alimentam de lagartos e, as maiores, de lagartos quando jovens e de pequenos mamíferos e aves quando adultas<sup>14</sup>. Os machos de *Crotalus durissus* exibem corpos, caudas e listras paravertebrais, frequentemente mais longas do que as fêmeas, o que está intimamente ligado ao sucesso reprodutivo. Descreve-se que as cascavéis fêmeas apresentam, geralmente, corpos mais largos<sup>15</sup>. São animais vivíparos, com reprodução bienal. A cópula sobrevém no início da estação seca, citando-se a ocorrência de combates rituais no período de procura por fêmeas para a cópula<sup>15-17</sup>. As fêmeas estocam o esperma dos machos no útero posterior até a fertilização, no fim da estação seca<sup>16</sup>. Na sequência, nascem entre seis a 22 filhotes (média de 14), da metade da estação chuvosa ao início da estação seca<sup>13,16</sup>. Os órgãos copulatórios do macho, também conhecidos como hemipênis, se alojam no interior da cauda, na sua porção inicial. Os espermatozoides são estocados nos ductos deferentes ao longo de todo o ano<sup>16-18</sup>.

**Tabela 1.** Estratégia de busca utilizada na revisão de literatura e os resultados encontrados nas bases de dados.

| Estratégia de busca                        | LILACS | PubMed | SciELO |
|--------------------------------------------|--------|--------|--------|
| “Brazil” AND “crotalus”                    | 80     | 544    | 103    |
| “Brazil” AND “crotalid venoms”             | 42     | 1145   | 1      |
| “Brazil” AND “Crotalus” AND “snake venoms” | 3      | 107    | 1      |
| “Drug design” AND “crotalus”               | 0      | 9      | 0      |
| “Drug design” AND “crotalid venoms”        | 0      | 12     | 0      |
| “Drug development” AND “crotalus”          | 0      | 4      | 0      |
| “Drug development” AND “crotalid venoms”   | 0      | 10     | 0      |

Data limite da pesquisa: 31/12/2020.

Fonte: Elaborado pelos autores.



**Figura 1.** Cascavel: *Crotalus durissus*. Imagem pertencente ao arquivo do Museu de Zoologia João Moojen, Universidade Federal de Viçosa.

### TAXONOMIA

A família Viperidae abrange majoritariamente o grupo de serpentes com salutar capacidade de empoçonhamento em ataques a humanos, sendo representada, no Brasil, principalmente pelos gêneros *Bothrops*, *Lachesis* e *Crotalus*<sup>19-21</sup>. O gênero *Crotalus* inclui aproximadamente 70 espécies e subespécies<sup>17</sup>. No Brasil, a única descrita é *Crotalus durissus*, a qual ocorre em todo o país (Tabela 2).

### DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

As cascavéis ocorrem naturalmente em formações abertas de toda a América do Sul (exceto Chile e Equador)<sup>17</sup> e podem ser vistas em bordas de mata, campos abertos, áreas secas, arenosas e pedregosas do Cerrado, Caatinga e Campos Sulinos, sendo raramente encontradas no litoral ou em áreas densas da floresta Amazônica e Mata Atlântica (Tabela 3)<sup>8,13</sup>.

Vale ressaltar que as atividades humanas, as alterações climáticas e as sucessões vegetais podem determinar modificações na distribuição e na abundância de espécies<sup>18</sup>. A constante degradação das florestas – substituídas por pastagens e campos agrícolas – tem favorecido a ampliação da distribuição original das cascavéis, pois estas adaptam-se muito bem às áreas desmatadas e têm apresentado relativa rapidez para colonizá-las<sup>19,20</sup>.

### FISIOPATOLOGIA: AÇÕES DA PEÇONHA CROTÁLICA

A peçonha crotálica é uma mistura complexa de proteínas e polipeptídeos que interferem em vários processos fisiológicos<sup>5,24-26</sup>. Caracteristicamente, apresenta ações neurotóxicas, miotóxicas e coagulantes, determinando efeitos variáveis nas diferentes espécies animais<sup>27-30</sup>. Os principais aspectos da patogênese dos acidentes por *Crotalus* são descritos nos tópicos seguintes.

### AÇÃO COAGULANTE

A ação coagulante da peçonha ativa o fator X de coagulação e a protrombina, com atuação que se

assemelha aquela descrita para trombina, ocorrendo assim a transformação do fibrinogênio em fibrina e o consumo de fatores de coagulação e das plaquetas. Os componentes glicoproteicos girotoxina – massa molecular de 35kDa e ação similar à trombina<sup>31</sup> – e convulxina – massa molecular de cerca de 68kDa, relacionada à agregação plaquetária<sup>31</sup> – têm participação nesses processos. Com efeito, a hemorragia é desencadeada por inativação dos fatores de coagulação e/ou consumo excessivo de plaquetas<sup>31,32</sup>. Tais eventos favorecem a coagulação intravascular disseminada, levando à formação de microtrombos em múltiplos órgãos, os quais podem se depositar nos vasos capilares renais e potencialmente corroborar ao desenvolvimento de insuficiência renal aguda<sup>6,10,30</sup>.

Os locais mais comumente afetados nos episódios de sangramento são o sistema digestório, o sistema nervoso central (SNC), as vias respiratórias e a pele. No entanto, apesar das alterações nos testes de coagulação, as manifestações hemorrágicas são discretas e de pouca intensidade no acidente por *Crotalus*<sup>6,33</sup>.

### AÇÃO NEUROTÓXICA

Componentes da peçonha de *Crotalus* – principalmente a fração crotoxina (proteína formada por duas subunidades, a crotapotina e a fosfolipase A<sub>2</sub>, esta última podendo estar implicada em vários efeitos fisiopatogênicos, com ação específica na hidrólise de fosfolipídios na membrana plasmática) – podem agir na região pré-sináptica, impossibilitando a liberação da acetilcolina, o que ocasiona bloqueio neuromuscular<sup>34-37</sup>. A expressão clínica deste substrato fisiopatológico é a ocorrência de paralisia de grupamentos musculares, eventualmente com comprometimento da mecânica ventilatória. O componente convulxina relaciona-se à ocorrência de alterações do equilíbrio e de distúrbios visuais<sup>31</sup>. Os eventos relacionados à neurotoxicidade sobrevêm, usualmente, nas primeiras horas após o acidente<sup>35,36</sup>.

**Tabela 2.** Taxonomia do gênero *Crotalus* no Brasil.

| CATEGORIAS         | ESPÉCIES                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Reino              | Animalia                                                                                                                                                                                                                         |
| Filo               | Chordata                                                                                                                                                                                                                         |
| Classe             | Reptilia                                                                                                                                                                                                                         |
| Ordem              | Squamata                                                                                                                                                                                                                         |
| Família            | Viperidae                                                                                                                                                                                                                        |
| Gênero             | <i>Crotalus</i>                                                                                                                                                                                                                  |
| Espécie            | <i>Crotalus durissus</i>                                                                                                                                                                                                         |
| Formas Geográficas | <i>Crotalus durissus cascavella</i> , <i>Crotalus durissus collilineatus</i> , <i>Crotalus durissus durissus</i> , <i>Crotalus durissus marajoensis</i> , <i>Crotalus durissus ruruima</i> , <i>Crotalus durissus terrificus</i> |

Fontes: Reproduzida de NCBI Taxonomy (2020), Arctos (2020)<sup>10</sup>.

**Tabela 3.** Distribuição das formas geográficas de *Crotalus durissus* no Brasil<sup>13,22,23</sup>.

| Formas geográficas no Brasil           | Distribuição                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Crotalus durissus terrificus</i>    | Ampla distribuição: campos e bordas de mata da região Sul, estendendo-se pelo oeste do Brasil, passando por São Paulo, Minas Gerais, Mato Grosso até atingir áreas abertas da Amazônia. |
| <i>Crotalus durissus cascavella</i>    | Ampla distribuição: caatingas do nordeste do Brasil até seus limites com a Amazônia.                                                                                                    |
| <i>Crotalus durissus collilineatus</i> | Ampla Distribuição: cerrados de São Paulo, Mato Grosso, Minas Gerais, Distrito Federal e Goiás.                                                                                         |
| <i>Crotalus durissus durissus</i>      | Distribuição restrita: Amapá.                                                                                                                                                           |
| <i>Crotalus durissus ruruima</i>       | Distribuição restrita: típica das savanas e áreas abertas de Roraima.                                                                                                                   |
| <i>Crotalus durissus marajoensis</i>   | Distribuição restrita: exclusiva de áreas abertas da Ilha de Marajó, no Pará.                                                                                                           |

Fonte: Adaptada de Melgarejo (2003)<sup>13</sup>; Costa e Bérnills (2018)<sup>22</sup>.

### AÇÃO MIOTÓXICA

A atividade miotóxica não se restringe somente ao local da ferida. De fato, pode ocorrer envolvimento sistêmico, com evolução para rabdomionecrose, mioglobinemias e mioglobinúria e possível desenvolvimento de falência renal aguda. O componente que causa essa ação é a fração crotoxina<sup>37</sup>, mas, há também participação da crotamina, um polipeptídeo de massa molecular de aproximadamente 4,8kDa<sup>31</sup>. Quando a crotoxina produz repercussão sistêmica, pode ocorrer a liberação de mioglobina no sangue e no sistema linfático, com subsequente rabdomiólise e elevação dos níveis de creatinofosfoquinase (CPK), desidrogenase láctica (LDH) e aspartato aminotransferase (AST)<sup>38</sup>. Observou-se em animais de experimentação – ratos, camundongos e coelhos – a ocorrência de paralisia e extensão das patas traseiras, além de contrações espontâneas e irregulares no diafragma, por ação da crotamina em canais iônicos<sup>39,40</sup>.

### AÇÃO NEFROTÓXICA

No acidente crotálico, podem ser detectadas, em nível renal, concentrações de toxina até 50% maiores do que aquelas descritas no plasma<sup>41</sup>, o que corrobora para a ocorrência de insuficiência renal aguda nesses acidentes<sup>42</sup>. Estudos sugerem que a peçonha crotálica tem atividade tóxica sobre o parênquima renal, levando a alterações do tipo glomerulonefrite aguda, necrose tubular aguda e necrose

cortical<sup>41,43</sup>. As lesões estão associadas à toxicidade celular direta, com participação da crotoxina e, em menor grau, da girotóxina<sup>41</sup>. O intervalo de tempo entre a picada e o início da oligúria ou anúria pode variar de oito horas a três dias<sup>41</sup>.

Além dos mecanismos descritos, merece destaque a lesão secundária por ação miotóxica da peçonha, com desenvolvimento de rabdomiólise e consequente vasoconstricção e hipoperfusão renal, o que agrava a típica disfunção do órgão observada nas vítimas de empoçamento crotálico<sup>44,45</sup>.

### ACHADOS CLÍNICOS

Os acidentes ofídicos são quadros que devem ser atendidos prontamente, sob o risco de ocorrerem graves complicações clínicas e, eventualmente, rápida evolução para óbito. Frente a esta informação, é de fundamental importância que os profissionais da saúde saibam identificar estes eventos. A principal característica do diagnóstico clínico do acidente por cascavel – a qual pode ajudar a diferenciá-lo de outros empoçamentos (p. ex., *Bothrops*) – é a exiguidade de sinais locais. Todavia, este não representa um padrão constata, já que pode existir um pequeno edema e dormência na área da picada, enfatizando-se que esta alteração de sensibilidade poderá persistir por vários meses<sup>46</sup>.

Durante a evolução clínica, alguns sintomas e sinais importantes podem aparecer, com destaque para: diminuição da acuidade de visão, nistagmo, oftalmoplegia, diplopia (movimentos relacionados à visão conjugada), pupilas

dilatadas bilateralmente e ptose palpebral (compondo a fâcies neurotóxica de Rosenfeld, igualmente conhecida como fâcies miastênica); anorexia, mudanças no paladar e no olfato, além de sialorreia; distúrbios no estado de consciência (neste caso, é importante utilizar a “Escala de Coma de Glasgow”); mialgia sistêmica leve ou intensa (pode ser acompanhada de edema de grupos musculares) e, nos casos mais graves, paralisia dos músculos respiratórios e paralisia da musculatura velopalatina (o que poderá levar à insuficiência respiratória)<sup>6,10</sup>. As alterações neuromusculares têm, habitualmente, progressão craniocaudal. Na realização da fundoscopia, observa-se ingurgitamento venoso bilateral, acompanhado de borramento da papila. Nos empoenhamentos crotálicos não é comum o aparecimento de hemorragias – quando ocorrem, são usualmente discretas –, mesmo nos casos em que o tempo de coagulação esteja aumentado. Até 48 horas após o acidente, é típica a ocorrência de modificações renais, muitas vezes notadas por alterações na cor da urina (torna-se avermelhada ou amarronzada, em contexto de mioglobinúria), esse quadro tem potencial para evoluir para insuficiência renal aguda, reconhecida como a principal complicação – e causa de morte – do empoenhamento por *Crotalus*<sup>47-49</sup>.

Do mesmo modo como descrito em outros acidentes por ofídios<sup>5,10</sup>, o tempo decorrido entre a inoculação da peçonha e a aplicação da soroterapia específica tem impacto na evolução do quadro clínico<sup>1,10,48,49</sup>.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Caso o animal não seja visualizado, a anamnese e o exame clínico são fundamentais para a distinção do tipo de empoenhamento<sup>1,6,10</sup>. O diagnóstico diferencial de maior relevância é o acidente elapídico (causado por ofídios do gênero *Micrurus*), já que este pode cursar com face miastênica e outros distúrbios neurológicos; todavia, tal condição não causa lesões musculares e renais, além das alterações da coagulação sanguínea, achados que costumam estar presentes no acidente crotálico<sup>35,37</sup>.

### AValiação LABORATORIAL

O exame complementar mais comumente empregado para a avaliação dos enfermos vítimas – suspeitas ou confirmadas – de acidentes ofídicos é a mensuração do tempo de coagulação (TCoag). Trata-se de um ensaio amplamente utilizado por ser de fácil execução e confirmar a não coagulabilidade sanguínea, presente em diferentes tipos de empoenhamento, incluindo o acidente por *Crotalus*. A interpretação do TCoag deve ser baseada nos seguintes parâmetros: (i) normal: TCoag  $\leq 10$  minutos; (ii) prolongado:  $10 < \text{TCoag} < 30$  minutos; (iii) incoagulável: TCoag  $\geq 30$  minutos<sup>1,10</sup>. Após o tratamento, espera-se que o TCoag volte ao normal em 12 horas; caso isso não ocorra, deve-se adicionar outra dose de soro para normalizar o quadro<sup>24,28,35</sup>.

O hemograma também pode ser empregado como parâmetro para a avaliação dos enfermos picados por serpentes, dado seu potencial para identificar desvio à esquerda e linfopenia relativa, acompanhados ou não de trombocitopenia, achados que poderão estar presentes no ofidismo. Outra prova laboratorial que poderá estar alterada é a velocidade de hemossedimentação (VHS), neste caso, usualmente com aumento moderado<sup>24,28,35</sup>.

A avaliação bioquímica é igualmente importante. Deve-se notar que nos acidentes crotálicos, as enzimas musculares – como CPK, LDH e AST – costumam estar elevadas, devido à miotoxicidade da peçonha<sup>25,28</sup>. A função renal deve ser analisada, o que deve incluir a medição das escórias nitrogenadas – ureia e creatinina – e dos eletrólitos (cloro, potássio e sódio), ensaios que são bastante úteis para a caracterização da lesão dos rins<sup>1,25,28</sup>. Para corroborar com a análise desta esfera, função renal, estará indicado o EAS (elementos anormais e sedimentoscopia) – também denominado “sumário de urina” ou “urina tipo I” –, o qual pode evidenciar mioglobinúria (devido a lesão muscular importante), glicosúria, proteinúria e hematúria<sup>25</sup>.

### TRATAMENTO

A abordagem terapêutica do acidente crotálico deverá começar, se possível, em momento anterior à chegada do enfermo ao hospital<sup>10</sup>. Com efeito, no local do acidente, algumas medidas já poderão ser adotadas – precedendo o transporte do indivíduo para a unidade de tratamento – o que reforça a importância da divulgação científica dos conhecimentos sobre o ofidismo, fator que poderá contribuir para que as diferentes pessoas saibam o que fazer em um caso de lesão por serpentes. Primeiramente, é necessário garantir a segurança do paciente, retirando-o do recinto, o que contribui para reduzir a chance de novas picadas envolvendo o animal peçonhento<sup>6,10,28</sup>. Além disso, é recomendável acalmar a vítima e, ato contínuo, procurar mantê-la em postura confortável e com a área atingida em posição funcional, com a menor movimentação dentro do possível (ou seja, permanecendo em repouso), a fim de promover a lentificação ao máximo da absorção da peçonha, já que a contração muscular pode aumentar este processo<sup>25,35</sup>.

A utilização de torniquete costumeiramente piora as lesões locais, por concentrar as toxinas na região da picada, especialmente nos acidentes nos quais existam componentes proteolíticos na peçonha (destaque para os gêneros *Bothrops* e *Lachesis*). Algumas “medidas populares”, tais como os atos de morder e de sugar o local da picada e a aplicação de determinados “produtos” na área afetada – tais como alho, café, esterco, fumo e querosene –, precisam ser formalmente desencorajados, pois além de não alterarem o prognóstico do paciente podem levar ao aparecimento de infecções secundárias<sup>1</sup>.

Na unidade de saúde, deverão ser conduzidas as seguintes ações de cuidado<sup>1,28,31,35,50</sup>: (1) avaliação clínica pormenorizada do enfermo, com vistas à verificação da necessidade de suporte ventilatório; (2) averiguação da região da picada (os cuidados locais devem ser imediatos e precisos, realizando-se a limpeza com água, sabão e permanganato de potássio, se disponível); (3) coleta de sangue para a análise do TCoag e realização de outros exames laboratoriais (ver seção anterior); (4) administração do soro antiofídico, se essa for a melhor conduta para o caso; (5) reforçar a tranquilização da vítima e orientação para que esta se mantenha em repouso. Tais cuidados são essenciais e devem ser tomados assim que o enfermo é admitido no serviço de saúde<sup>25,35</sup>. Ademais, ressalta-se que nas primeiras horas, especialmente, é imprescindível manter um minucioso acompanhamento clínico da vítima, juntamente com anotação dos seus sinais vitais e do seu débito urinário<sup>25</sup>.

Não está indicada, nesses pacientes, a administração de heparina, uma vez que ela não é eficiente na neutralização

**Tabela 4.** Número de ampolas de antiveneno específico indicado para cada tipo e gravidade do acidente<sup>1</sup>.

| Antiveneno  | Gravidade                                                                                                | Nº de ampolas |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| SAC ou SABC | <i>Leve:</i> alterações neuromusculares discretas; sem mialgia, escurecimento da urina ou oligúria.      | 5             |
|             | <i>Moderado:</i> alterações neuromusculares evidentes; mialgia e mioglobínúria (urina escura) discretas. | 10            |
|             | <i>Grave:</i> alterações neuromusculares evidentes; mialgia e mioglobínúria intensas, oligúria.          | 20            |

**Fonte:** Reproduzido de Brasil (2021)<sup>1</sup>.

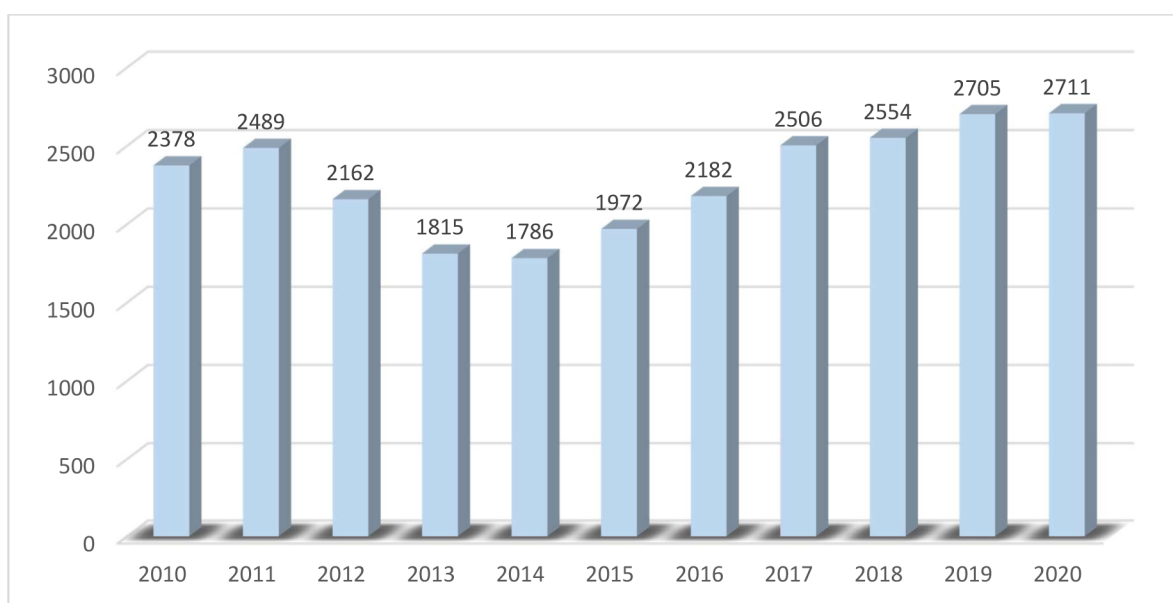
dos componentes contidos na peçonha<sup>28,35</sup>. É útil comentar, igualmente, que o uso de *fármacos com atividade sedativa* para o SNC deve ser evitado, sob pena de produzir interferência na avaliação do estado de consciência do doente<sup>35</sup>.

#### TRATAMENTO ESPECÍFICO: SOROTERAPIA

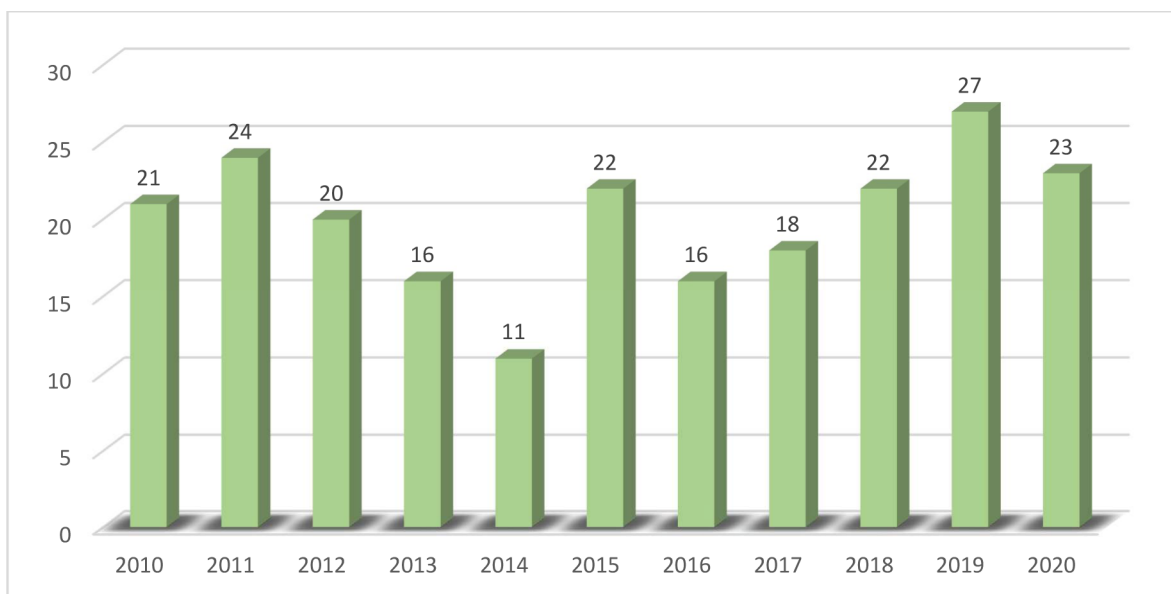
O uso adequado da soroterapia – no caso, o soro anticrotálico (SAC) – é medida fundamental para a condução do caso, principalmente se empregada o mais precocemente possível, já que reduz o risco de complicações e de evolução para o óbito<sup>1,50</sup>. O soro é fornecido pelo Ministério da Saúde, e deve ser conservado sob refrigeração, entre 2°C e 8°C. A capacidade neutralizante de peçonha é informada na embalagem de cada produto. O tempo máximo para a utilização do soro antiofídico, após a inoculação da peçonha pelo animal, ainda não é bem esclarecido; no entanto, pesquisas demonstram que, mesmo após dias, o antiveneno ainda apresenta alguma utilidade para minimizar o impacto das manifestações sistêmicas. Ao contrário do que se imagina, a quantidade de soro a ser aplicada não depende do peso da vítima, mas, sim, do cálculo aproximado da quantidade de peçonha injetada pela serpente, a qual é estimada a partir da análise do conjunto de manifestações clínicas apresentadas pelo paciente (Tabela 4)<sup>1,50</sup>. Em relação

à determinação da dose do antiveneno a ser administrado, o mais adequado seria a mensuração da concentração sérica da peçonha no doente; porém, tal conduta não é praticável. Assim, atualmente, a dose é determinada a partir de estudos em animais<sup>28,35,50</sup>.

A administração do soro deverá ser feita em uma única dose, por via intravenosa (gota a gota). O imunobiológico poderá, ou não, ser diluído em solução isotônica. Durante todo o período de tratamento e algumas horas após o término desta aplicação, o profissional de saúde deve observar o paciente. Podem surgir reações adversas durante a soroterapia, como, por exemplo, choque anafilático; por isso, devem estar sempre disponíveis fármacos que revertam tais efeitos (corticosteroides, anti-histamínicos e epinefrina), além de material para assistência ventilatória<sup>51</sup>. O manejo do paciente que apresentou o quadro de anafilaxia deve ser imediato, devido ao risco iminente de parada respiratória e/ou cardíaca. De início, o cuidado deverá voltar-se inicialmente para as vias respiratórias, tendo em vista a possibilidade de edema periglótico ou glótico, de modo que o material necessário à possível intubação orotraqueal deve estar disponível. Além disso, a epinefrina deve ser prontamente administrada por via intramuscular ou intravenosa, se o paciente apresentar sinais muito graves; é preciso, também, oferecer oxigênio suplementar e proceder



**Figura 2.** Número de casos de acidentes por *Crotalus* no Brasil (2010-2020). Fonte: DATASUS - <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinanet/cnv/animaisbr.def><sup>54</sup>



**Figura 3.** Número de óbitos de acidentes por *Crotalus* no Brasil (2010-2020). Fonte: DATASUS - <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinanet/cnv/animaisbr.def><sup>54</sup>

ao monitoramento do estado cardiopulmonar<sup>35</sup>. Devido à imprecisão dos resultados, o teste intradérmico não é mais recomendado. Alguns autores ainda defendem o uso de anti-histamínicos parenterais com antecedência, mas esse efeito não é amplamente aceito<sup>28,35</sup>. As linhas gerais de abordagem da anafilaxia devem ser complementadas com referências específicas sobre o tema<sup>51,52</sup>.

A relação risco/benefício para a administração do soro, em cada situação, deve ser sempre avaliada, em detalhe, especialmente naqueles contextos nos quais o paciente já tenha sido exposto à soroterapia antiofídica. A situação merecerá ainda mais atenção naqueles casos nos quais exista história de sérias reações ao uso do referido imunobiológico e o estado da vítima seja leve ou moderado. Em tais cenários, a vantagem quanto à aplicação do soro deverá ser repensada<sup>1,5</sup>.

### MEDIDAS PARTICULARES

Algumas medidas especiais devem ser tomadas nos casos de acidentes crotálicos. Para reduzir das chances de desenvolvimento de insuficiência renal aguda, indica-se hidratação abundante, considerando-se, também, o uso de manitol (durante 3 a 5 dias) ou de furosemida para garantir a diurese adequada. Ainda relacionado à possível lesão renal, alguns autores recomendam o uso de bicarbonato de sódio para alcalinizar a urina, mas tal medida não é consensual<sup>10,25</sup>. A observação do enfermo quanto aos sinais de choque deverá ser rigorosa; caso tal quadro seja identificado, condutas para o gerenciamento de falência circulatória deverão ser implementadas imediatamente<sup>35,48</sup>. Se ocorrer insuficiência renal aguda, a diálise deverá ser realizada. Se o paciente apresentar sinais e sintomas de insuficiência respiratória, o suporte ventilatório deverá ser instituído<sup>1,48,49</sup>.

### RESPOSTA AO TRATAMENTO

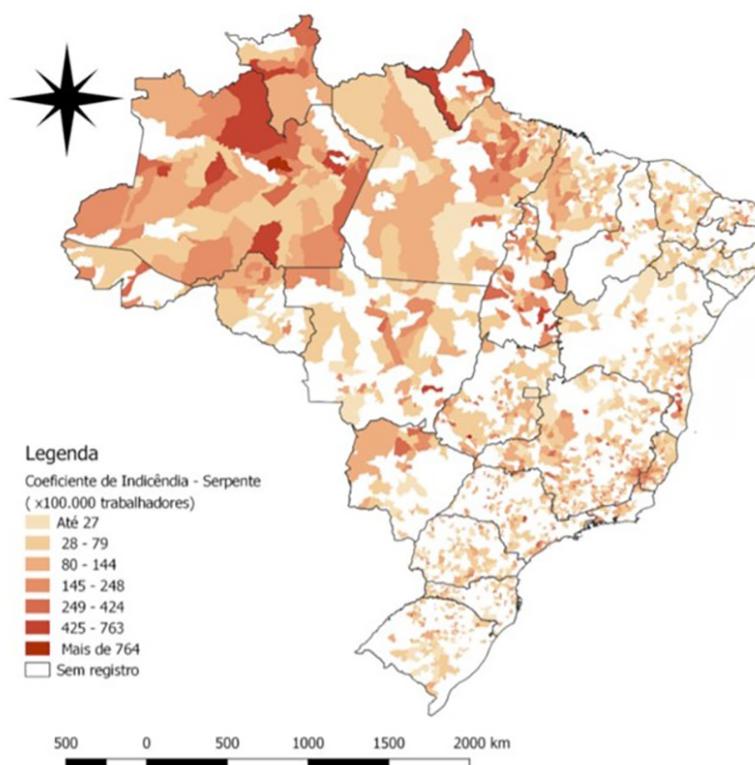
Os acidentes crotálicos cursarão com uma resposta adequada à terapêutica adotada, especialmente naqueles enfermos em que o atendimento médico for estabelecido mais precocemente. O quadro de insuficiência renal costuma

apresentar boa evolução com o tratamento adequado<sup>35,41</sup>. A insuficiência respiratória costuma ser revertida após alguns dias do início da administração do soro<sup>27,42</sup>.

### EPIDEMIOLOGIA

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que aproximadamente 5,4 milhões de pessoas são acometidas por picadas de serpente por ano, com 2,7 milhões de casos de empecoamento<sup>53</sup>. Estima-se que possam ocorrer até 140 mil óbitos, com um número de amputações e outras incapacidades permanentes três vezes maior a cada ano que passa<sup>3,46,53</sup>. No Brasil são encontradas serpentes peçonhentas que geram repercussões clínicas importantes em todo o território. O risco de evolução para o óbito é relevante, especialmente naqueles contextos nos quais não exista infraestrutura para o adequado atendimento precoce. No ano de 2019, ocorreram 24.463 casos de empecoamentos por serpentes pelos gêneros *Bothrops*, *Crotalus*, *Micrurus* e *Lachesis*, com 129 óbitos relatados; deste total de casos, 2.705 foram causados por cascavéis (Figura 2), com um total de 27 óbitos ocasionados por estas serpentes (Figura 3)<sup>54</sup>. A maior incidência observada no país foi na região Nordeste, com 1.132 casos e 16 óbitos informados<sup>54</sup>.

Verifica-se forte impacto da sazonalidade nos acidentes; de fato, a maior parte dos eventos mórbidos ocorre em meses de clima quente e caracterizados por intensa pluviosidade. Os acidentes relacionados às serpentes são mais frequentes durante os meses de janeiro a abril, período de aumento das chuvas e de clima quente, o que está de acordo com outros estudos de abrangência equatorial e subequatorial<sup>55</sup>. Deve ser comentado, também em termos epidemiológicos, que a população rural – mormente os trabalhadores do campo – é particularmente afetada por acidentes provocados por ofídios peçonhentos, com destaque para os indivíduos jovens (entre 15 a 49 anos) do sexo masculino<sup>1,10,56</sup>. Tal contexto refere-se ao fato desses indivíduos estarem mais expostos a estes animais, em muitas oportunidades sem os requisitos



**Figura 4.** Coeficiente de incidência (x100 mil) por acidente de trabalho com serpentes em trabalhadores do campo, floresta e águas, por município, Brasil, 2017. Fonte: Ministério da Saúde (2019)<sup>56</sup>.

mínimos de segurança para as atividades laborais<sup>10</sup>. Com efeito, muitos episódios de ofidismo enquadram-se na categoria de acidentes de trabalho (Figura 4)<sup>56</sup>, citando-se os pés e as pernas como as áreas corporais mais atingidas por picadas de serpentes, seguido pelos membros superiores (mão e antebraço)<sup>1</sup>. A localização da picada está relacionada aos hábitos terrestres das serpentes, ao tamanho do animal e à limitação do alcance do bote, que atinge aproximadamente um terço do seu comprimento.

A ocorrência de casos de ofidismo tem relevante influência em termos sociais e econômicos, pois, com frequência, trata-se de uma condição que atinge particularmente indivíduos economicamente ativos, os quais precisam se afastar da atividade laboral durante o tempo de recuperação<sup>56,57</sup>. Ademais, parte das vítimas sobrevive com sequelas, o que gera um impacto na população acometida, muitas vezes dependente do trabalho que requer habilidades motoras e corporais<sup>5,6</sup>.

### PREVENÇÃO

As medidas profiláticas para os acidentes ofídicos incluem a adoção de condutas simples, tais como:<sup>1,5,10,57</sup> (1) utilizar calçados fechados, perneiras ou botas de cano alto, além de luvas de couro (caso haja necessidade de manipulação da terra ou de materiais acumulados sobre o solo); (2) atentar para os locais onde se pisa e/ou se colocam as mãos para se apoiar; (3) não proceder abordagem de buracos no chão ou em ocos de árvores sem a devida proteção; (4) manter limpos o entorno das residências, com destaque para jardins, quintais, paióis e celeiros; (5) evitar a aproximação de

áreas de vegetação rasteira, mormente no amanhecer e no entardecer.

A difusão de boas informações sobre o ofidismo para as populações – enfatizando a prevenção e as condutas pré-hospitalares que deverão ser adotadas em casos de acidentes – é muito importante em termos profiláticos, com vistas à minimização das sérias consequências deste relevante problema de saúde pública no Brasil.

### POTENCIAL TERAPÊUTICO DA PEÇONHA CROTÁLICA

A aplicabilidade da crotoxina, principal componente da peçonha da cascavel sul-americana, em diferentes campos da biofarmacologia (identificação de novos antimicrobianos, por exemplo), têm demonstrado interessantes perspectivas em termos da terapêutica de enfermidades humanas<sup>58-65</sup>.

O emprego de produtos obtidos das toxinas crotálicas tem sido investigado para o tratamento de enfermidades fúngicas, com destaque para a candidíase – moléstia produzida por distintas espécies de *Candida*<sup>59</sup> –, crescente problema relacionado ao uso indiscriminado de antimicrobianos<sup>60,61</sup>. Neste contexto, um estudo realizado por Canelli et al. (2020)<sup>61</sup>, evidenciou que a crotoxina, incorporada a um enxaguatório bucal, aplicada contra duas espécies de *Candida* relacionadas à periodontite (*Candida tropicalis* e *Candida dubliniensis*), mostrou efeitos antibiofilme, *in vitro*, significativamente maiores do que a nistatina (este fármaco serviu como um tratamento de controle positivo). A ação antifúngica da peçonha parece estar ligada à fosfolipase A<sub>2</sub>, provavelmente por um processo

de adelgaçamento e desestabilização da bicamada lipídica da membrana, resultando na permeabilização e expulsão do conteúdo celular, a inibição da biossíntese de macromoléculas e promoção da expressão de enzimas autolíticas<sup>61</sup>. Ainda em termos antimicrobianos, ressalta-se a identificação, a partir da peçonha crotálica, da bordoneína-L – um tipo de L-aminoácido oxidase (LAAO) – o qual demonstrou, em estudos *in vitro*, ação contra promastigotas de *Leishmania amazonenses* e citotoxicidade dirigida a fibroblastos<sup>62</sup>.

Outra aplicabilidade da crotoxina, na prática clínica, diz respeito à capacidade de indução de paralisia da musculatura extrínseca ocular, observada em especial no músculo reto superior, através do bloqueio da neurotransmissão na junção neuromuscular, podendo esta ação ser utilizada para o tratamento do estrabismo<sup>63</sup>. O efeito se assemelha ao da toxina botulínica<sup>64</sup> e não foram observados sinais de ações sistêmicas do componente oriundo da peçonha crotálica. Notou-se a ocorrência de ptose palpebral, a qual foi transitória em quase todos os animais envolvidos no estudo, permanecendo por no máximo 14 dias<sup>63</sup>.

Além das propriedades supracitadas, a peçonha de serpentes da família Viperidae comumente apresentam proteínas não enzimáticas, chamadas desintegrinas, cuja mais abundante, a tzabcanina, é encontrada principalmente em cascavéis da América do Sul. Tais componentes têm potencial para inibição da agregação plaquetária e da adesão celular<sup>65</sup>. As desintegrinas possuem domínios chamados colomastatinas, os quais contribuem para o efeito antiagregação plaquetária e, igualmente, para a inibição da adesão de linhagens de células cancerosas de melanoma de pele humana no colágeno tipo I<sup>66</sup>.

Na busca de substâncias capazes de atuar na função das plaquetas com potenciais efeitos adversos mais brandos, foi encontrado – na peçonha de serpentes da espécie *Tropidolaemus wagleri*<sup>67</sup>, a partir de estudos prévios realizados com toxinas produzidas por *C. durissus terrificus* – o peptídeo towaglerix, o qual tem a capacidade de inibir a agregação plaquetária induzida pelo colágeno, através do bloqueio do receptor GPVI (proteína lectina do tipo C da peçonha de serpentes) das plaquetas, reduzindo os casos de hemorragia grave e trombocitopenia, causados por antiagregantes plaquetários comumente utilizados<sup>68</sup>. Trata-se de um dos primeiros estudos a projetar peptídeos de pequenas massas derivados de toxinas produzidas por ofídios com atividade antitrombótica e com alvo no GPVI das plaquetas, o qual abre importantes fronteiras de investigação, especialmente ao se considerar que fármacos já em uso, como tirofibrina e eptifibatide, foram identificados a partir de peçonhas ofídicas, respectivamente das espécies *Echis carinatus*<sup>69</sup> e *Sistrurus miliaris barbouri*<sup>70</sup>.

## CONCLUSÃO

A abordagem dos acidentes crotálicos representa o cerne do presente artigo. Enfatizaram-se os elementos relativos à biologia das serpentes, às ações fisiopatológicas das peçonhas – coagulante, neurotóxica, miotóxica e nefrotóxica – com as respectivas apresentações clínicas, ao diagnóstico e ao tratamento – soroterápico e medidas adicionais –, e aos aspectos epidemiológicos e profiláticos do ofidismo por *Crotalus*. Destacou-se a suma importância da qualificação dos profissionais de saúde para o reconhecimento precoce dos quadros produzidos por *Crotalus*, permitindo a indicação da

terapia adequada, o que contribui para a redução dos efeitos deletérios que atualmente resultam em risco de sequelas e morte para as vítimas.

À guisa de atualização acerca do tema – especialmente em termos dos avanços das pesquisas no âmbito da biofarmacologia – revisou-se a potencial aplicabilidade terapêutica de compostos oriundos das peçonhas crotálicas, com destaque para o uso antimicrobiano (perspectivas para *Candida* e *Leishmania*), oftalmológico (estrabismo) e antitrombótico (ação na agregação plaquetária). O reconhecimento desta frente de pesquisa abre possibilidades para que se identifique o papel das serpentes – e de outros animais peçonhentos – não apenas como promotores de acidentes (ofidismo), mas, igualmente, como seres vivos que podem contribuir para a saúde e qualidade de vida das pessoas.

## COPYRIGHT

Este é um artigo em acesso aberto, distribuído nos termos da Licença Creative Commons, atribuição que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.

## REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (BR). Guia de vigilância em saúde [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2021; [acesso em 2021 Nov 30]. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-contenido/publicacoes/publicacoes-svs/vigilancia/guia-de-vigilancia-em-saude\\_5ed\\_21nov21\\_isbn5.pdf/view](https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-contenido/publicacoes/publicacoes-svs/vigilancia/guia-de-vigilancia-em-saude_5ed_21nov21_isbn5.pdf/view)
2. Ministério da Saúde (BR). Acidentes por animais peçonhentos: análise dos dados epidemiológicos de 2014 [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2016; [acesso em 2021 Jun 30]. Disponível em: <http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/maio/20/Informe-Epidemiol--gico-animais-pe-onhentos---.pdf>
3. World Health Organization (WHO). Ending the neglect to attain the sustainable development goals: a road map for neglected tropical diseases 2021-2030 [Internet]. Geneva: WHO; 2020; [acesso em 2021 Jun 30]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240010352>
4. Fan HW, Monteiro WM. History and perspectives on how to ensure antivenom accessibility in the most remote areas in Brazil. *Toxicon*. 2018;151:15-23.
5. Ministério da Saúde (BR). Fundação Nacional de Saúde (FUNASA). Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos [Internet]. Brasília (DF): FUNASA; 2001; [acesso em 2021 Jun 30]. Disponível em: <https://www.icict.fiocruz.br/sites/www.icict.fiocruz.br/files/Manual-de-Diagnostico-e-Tratamento-de-Acidentes-por-Animais-Pe-onhentos.pdf>
6. Frare BT, Resende YKS, Dornelas BC, Jorge MT, Ricarte AR, Alves LM, et al. Clinical, laboratory, and therapeutic aspects of *Crotalus durissus* (South American Rattlesnake) victims: a literature review. *Biomed Res Inter*. 2019;2019:1345923.
7. Matos RR, Ignotti E. Incidência de acidentes ofídicos por gêneros de serpentes nos biomas brasileiros. *Cien Saude Colet* 2020; 25(7):2837-2846.

8. Pinho FM, Yu L, Burdmann EA. Snakebite-induce acute kidney injury in Latin America. *Semin Nephrol.* 2008 Jul;28(4):54-62.
9. Pérez-Gómez AS, Monteiro WM, João GAP, Sousa JDB, Safe IP, Damian MM, et al. Hemorrhagic stroke following viper bites and delayed antivenom administration: three case reports from the Western Brazilian Amazon. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2019;52:e20190115.
10. Siqueira-Batista R, Albuquerque GLC, Feio RN, Santos SS. Ofidismo. In: Siqueira-Batista R, Gomes AP, Santos SS, Santana LA, eds. *Parasitologia: fundamentos e prática clínica.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2020.
11. Linnaeus C. *Systema naturae per regna tria naturae, secundum classes, ordines, genera, species, cum characteribus, differentiis, synonymis, locis* [Internet]. Holmia: Laurentii Salvii; 1758; [acesso em 2021 Jul 31]. Disponível em: <https://www.biodiversitylibrary.org/item/10277#page/3/mode/1up>
12. Costa HC, Guimarães CS, Feio RN. *Serpentes brasileiras: diversidade e identificação.* Viçosa: Universidade Federal de Viçosa (UFV); 2012.
13. Melgarejo AR. *Serpentes peçonhentas do Brasil.* In: Cardoso JLC, França FOS, Wen FH, Málaque CMS, Haddad V, eds. *Animais peçonhentos do Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes.* 2ª ed. São Paulo: Sarvier; 2003.
14. Klauber LM. *Rattlesnakes: their habits, life histories and influence on mankind.* Berkeley: University of California Press; 1982.
15. Árguez MAH. *Ecologia da cascavel (Crotalus durissus) no cerrado brasileiro* [dissertação] [Internet]. Brasília (DF): Universidade de Brasília (UnB); 2006; [acesso em 2021 Jun 30]. Disponível em: [https://repositorio.unb.br/bitstream/10482/34971/1/2006\\_Maria%20Adelaide%20Hoyos%20Arg%20a1ez.pdf](https://repositorio.unb.br/bitstream/10482/34971/1/2006_Maria%20Adelaide%20Hoyos%20Arg%20a1ez.pdf)
16. Almeida-Santos SM. Modelos reprodutivos em serpentes: estocagem de esperma e placentação em *Crotalus durissus* e *Bothrops jararaca* [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo (USP); 2005.
17. Campbell JA, Lamar W. *The venomous reptiles of Latin America.* Ithaca: Cornell University Press; 1989.
18. Mendelson Junior III, Jennings WB. Shifts in the relative abundance of snakes in a desert grassland. *J Herpetol.* 1992 Mar;26(1):38-45.
19. Bastos EGM, Araújo AFB, Silva HR. Records of the Rattlesnake *Crotalus durissus terrificus* (Laurenti) (Serpentes, Viperidae) in the State of Rio de Janeiro, Brazil: a possible case of invasion facilitated by deforestation. *Rev Bras Zool.* 2005 Set;22(3):812-5.
20. Sazima I, Haddad CFB. Répteis da Serra do Japi: notas sobre história natural. In: Morellato LPC, ed. *História natural da Serra do Japi: ecologia e preservação de uma área florestal do Sudeste do Brasil.* Campinas: UNICAMP/FAPESP; 1992. p. 212-36.
21. Warrell DA. Venomous bites, stings, and poisoning: an update. *Infect Dis Clin North Am.* 2019 Mar;33(1):17-38.
22. Costa HC, Bérnils RS. Répteis do Brasil e suas Unidades Federativas: lista de espécies. *Herpetol Bras.* 2018;7(1):11-42.
23. Silva-Júnior LN, Abreu LS, Rodrigues CFB, Galizio NC, Aguiar WS, Serino-Silva C, et al. Geographic variation of individual venom profile of *Crotalus durissus* snakes. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis.* 2020;26:e20200016.
24. Azevedo-Marques MM, Hering SE, Cupo P. Acidente crotálico. In: Cardoso JLC, França FOS, Wen FH, Málaque CMS, Haddad Junior V, eds. *Animais peçonhentos do Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes.* 2ª ed. São Paulo: Sarvier; 2003.
25. Gonçalves MLC. Ofidismo. In: Schechter M, Marangoni DV, eds. *Doenças infecciosas: conduta diagnóstica e terapêutica.* 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998.
26. Gonçalves MLC, Siqueira-Batista R, Gomes AP, Igreja RP, Argento CA, Santos SS. Ofidismo no Brasil. *Ars Cvrandi.* 2000;33(4):56-64.
27. Oliveira IS, Cardoso IA, Bordon KCF, Carone SEI, Boldrini-França J, Pucca MB, et al. Global proteomic and functional analysis of *Crotalus durissus collilineatus* individual venom variation and its impact on envenoming. *J Proteomics.* 2019;191:153-65.
28. Siqueira-Batista R, Gomes AP, Rubião ECN, Santos SS, Gonçalves MLC, Pissinatti A. Acidentes por animais peçonhentos e venenosos. In: Galvão-Alves J, ed. *Emergências clínicas.* Rio de Janeiro: Rubio; 2007.
29. Teixeira C, Fernandes CM, Leiguez E, Chudzinski-Tavassi AM. Inflammation induced by platelet-activating viperid snake venoms: perspectives on thromboinflammation. *Front Immunol.* 2019 Set;10:2082.
30. Aguilar I, Guerrero B, Salazar AM, Girón ME, Pérez JC, Sánchez EE, et al. Individual venom variability in the South American rattlesnake *Crotalus durissus cumanensis*. *Toxicon.* 2007 Ago;50(2):214-24.
31. Cunha EM, Martins OA. Principais compostos químicos presentes nos venenos de cobras dos gêneros *Bothrops* e *Crotalus*: uma revisão. *Rev Eletr Educ Ciênc.* 2012;2(2):21-6.
32. Carvalho LH, Teixeira LF, Zaqueo KD, Bastos JF, Nery NM, Setúbal SS, et al. Local and systemic effects caused by *Crotalus durissus terrificus*, *Crotalus durissus collilineatus*, and *Crotalus durissus cascavella* snake venoms in Swiss mice. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2019;52:e20180526.
33. Tokarnia, CHB, Farias M, Barbosa JD, Dobereiner J. Quadros clínico-patológicos do envenenamento ofídico por *Crotalus durissus terrificus* e *Bothrops* spp. em animais de produção. *Pesq Vet Bras.* 2014 Abr;34(4):301-12.
34. Cavalcante WLG, Noronha-Matos JB, Timóteo MA, Fontes MRM, Gallacci M, Correia-de-Sá P. Neuromuscular paralysis by the basic phospholipase A(2) subunit of crotoxin from *Crotalus durissus terrificus* snake venom needs its acid chaperone to concurrently inhibit acetylcholine release and produce muscle blockage. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2017 Nov;334:8-17.
35. Torres-Filho SR. Acidentes humanos relacionados com venenos animais. In: Tavares W, Marinho LAC, eds. *Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitária.* 4ª ed. São Paulo: Atheneu; 2015.
36. Brooks DE, Graeme KA, Ruha AM, Tanen DA. Respiratory compromise in patients with rattlesnake envenomation. *J Emerg Med.* 2002 Nov;23(4):329-32.

37. Maciel FV, Ramos Pinto ÊK, Valério Souza NM, Gonçalves de Abreu TA, Ortolani PL, ortes-Dias CL, Garrido Cavalcante WL. Varespladib (LY315920) prevents neuromuscular blockage and myotoxicity induced by crotoxin on mouse neuromuscular preparations. *Toxicon*. 2021 Oct 30; 202:40-45.
38. Bernarde PS. Serpentes peçonhentas e acidentes ofídicos no Brasil. São Paulo: Anolisbook; 2014.
39. Lima SC, Porta LC, Lima ÁDC, Campeiro JD, Meurer Y, Teixeira NB, et al. Pharmacological characterization of crotoxin effects on mice hind limb paralysis employing both *ex vivo* and *in vivo* assays: insights into the involvement of voltage-gated ion channels in the crotoxin action on skeletal muscles. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(8):e0006700.
40. Peigneur S, Orts DJ, Prieto da Silva AR, Oguiura N, Boni-Mitake M, Oliveira EB, et al. Crotoxin pharmacology revisited: novel insights based on the inhibition of KV channels. *Mol Pharmacol*. 2012;82(1):90-6.
41. Santos MFL, Farani MC, Rocha PN. Insuficiência renal aguda em acidentes ofídicos por *Bothrops* sp. e *Crotalus* sp.: revisão e análise crítica da literatura. *J Bras Nefrol*. 2009;31(2):132-8.
42. Albuquerque PLMM, Jacinto CN, Silva Junior GB, Lima JB, Veras MSB, Daher EF. Acute kidney injury caused by *Crotalus* and *Bothrops* snake venom: a review of epidemiology, clinical manifestations and treatment. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2013;55(5):295-301.
43. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004 Ago;8(4):204-12.
44. Pinho FM, Zanetta DM, Burdmann EA. Acute renal failure after *Crotalus durissus* snakebite: a prospective survey on 100 patients. *Kidney Int*. 2005 Fev;67(2):659-67.
45. Georgieva D, Ohler M, Seifert J, Von Bergen M, Arni RK, Genov N, et al. Snake venom of *Crotalus durissus* terrificus: correlation with pharmacological activities. *J Proteome Res*. 2010 Mar;9(5):2302-16.
46. Gutiérrez JM, Calvete JJ, Habib AG, Harrison RA, Williams DJ, Warrell DA. Snakebite envenoming. *Nat Rev Dis Prim*. 2017 Sep;3:17063.
47. Bucarechi F, Capitani EM, Hyslop S, Mello SM, Fernandes CB, Bergamo F, et al. Compartment syndrome after South American rattlesnake (*Crotalus durissus terrificus*) envenomation. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014 Jul;52(6):639-41.
48. Asato MS, Carbonell RCC, Martins AG, Moraes CM, Chávez-Olórtegui C, Gadelha MAC, et al. Envenoming by the rattlesnake *Crotalus durissus ruruima* in the state of Roraima, Brazil. *Toxicon X*. 2020; Out8:100061.
49. Pinho FO, Vidal EC, Burdman EA. Atualização em insuficiência renal aguda: insuficiência renal aguda após acidente crotálico. *J Bras Nefrol*. 2000;22(3):162-8.
50. Das RR, Sankar J, Dev N. High-dose versus low-dose antivenom in the treatment of poisonous snake bites: a systematic review. *Ind J Crit Care Med*. 2015 Jun;19(6):340-9.
51. Bilò MB, Martini M, Tontini C, Corsi A, Antonicelli L. Anaphylaxis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2021;53(1):4-17.
52. Silva D, Singh C, Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, et al. Diagnosing, managing and preventing anaphylaxis: systematic review. *Allergy*. 2021;76(5):1493-506. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14580>
53. World Health Organization (WHO). Snakebite envenoming. [Internet]. Geneva: WHO; 2021; [acesso em 2021 Jun 30]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/snakebite-envenoming>
54. Sistema de Informação de Agravos e Notificação (SINAN). Acidentes peçonhentos - notificações registradas: banco de dados [Internet]. SINAN; 2017; [acesso em ANO Mês dia]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinanet/cnv/animaisbr.def>
55. Bonan PRF, Lima JS, Martelli DRB, Silma MS, Carvalho SFG, Silveira MF, et al. Perfil epidemiológico dos acidentes causados por serpentes venenosas no norte do estado de Minas Gerais, Brasil. *Rev Med Minas Gerais*. 2010;20(4):503-7.
56. Ministério da Saúde (BR). Acidentes de trabalho por animais peçonhentos entre trabalhadores do campo, floresta e águas, Brasil 2007 a 2017. Boletim epidemiológico 2019 [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2019; [acesso em 2021 Set 01]. Disponível em: <https://repositorio.observatoriodocuidado.org/handle/handle/1993?show=full>
57. Kasturiratne A, Wickremasinghe AR, Silva N, Gunawardena NK, Pathmeswaran A, Premaratna R, et al. The global burden of snakebite: a literature analysis and modelling based on regional estimates of envenoming and deaths. *PLoS Med*. 2008;5(11):1591-604.
58. Almeida JR, Palacios ALV, Patiño RSP, Mendes B, Teixeira CAS, Gomes P, et al. Harnessing snake venom phospholipases A2 to novel approaches for overcoming antibiotic resistance. *Drug Dev Res*. 2019 Fev;80(1):68-85.
59. Vila T, Sultan AS, Montelongo-Jauregui D, Jabra-Rizk MA. Oral candidiasis: a disease of opportunity. *J Fungi (Basel)*. 2020 Jan;6(1):15.
60. Canelli AP, Rodrigues TFS, Goes VFF, Caetano GF, Mazzi MV. Evaluation of the effectiveness of crotoxin as an antiseptic against *Candida* spp. biofilms. *Toxins (Basel)*. 2020 Ago;12(9):532.
61. Dal Mas C, Rossato L, Shimizu T, Oliveira EB, Silva Junior PI, Meis JF, et al. Effects of the natural peptide crotoxin from a south american rattlesnake on candida auris, an emergent multidrug antifungal resistant human pathogen. *Biomolecules*. 2019 Mai;9(6):205.
62. Wiezel GA, Rustiguel JK, Morgenstern D, Zoccal KF, Faccioli LH, Nonato MC, et al. Insights into the structure, function and stability of bordonein-L, the first L-amino acid oxidase from *Crotalus durissus terrificus* snake venom. *Biochimie*. 2019 Ago;163:33-49.
63. Ribeiro GB, Almeida HC, Velarde DT, Sá MLVM. Study of crotoxin on the induction of paralysis in extraocular muscle in animal model. *Arq Bras Oftalmol*. 2012 Out;75(5):307-12.
64. Escuder AG, Hunter DG. The role of botulinum toxin in the treatment of strabismus. *Semin Ophthalmol*. 2019;34(4):198-204.

65. Saviola AJ, Modahl CM, Mackessy SP. Disintegrins of *Crotalus simus* tzabcan venom: Isolation, characterization and evaluation of the cytotoxic and anti-adhesion activities of tzabcanin, a new RGD disintegrin. *Biochimie*. 2015 Set;116:92-102.
66. Suntravat M, Helmke TJ, Atphaisit C, Cuevas E, Lucena SE, Uzcátegui NL, et al. Expression, purification, and analysis of three recombinant ECD disintegrins (r-colombistatins) from P-III class snake venom metalloproteinases affecting platelet aggregation and SK-MEL-28 cell adhesion. *Toxicon*. 2016 Nov;122:43-9.
67. Abidin SAZ, Rajadurai P, Chowdhury ME, Rusmili MRA, Othman I, Naidu R. Proteomic characterization and comparison of malaysian *Tropidolaemus wagleri* and *Cryptelytrops purpureomaculatus* venom using shotgun-proteomics. *Toxins (Basel)*. 2016;8(10):299.
68. Chang CH, Chung CH, Tu YS, Tsai CC, Hsu CC, Peng HC, et al. Trowaglerix venom polypeptides as a novel antithrombotic agent by targeting immunoglobulin-like domains of glycoprotein vi in platelet. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017 Jul;37(7):1307-14.
69. Santos IGC, Fortes-Dias CL, Santos MC. Aplicações farmacológicas dos venenos de serpentes brasileiras enfoque para *Crotalus durissus terrificus* e *Crotalus durissus ruruima*. *Sci Amazon*. 2017;6(1):42-53.
70. Chemical Entities of Biological Interest (ChEBI). Eptifibatide ChEBI (ID 291902) [Internet]. European: ChEBI; 2021; [acesso em 2021 Jul 31]. Disponível em: <https://www.ebi.ac.uk/chebi/searchId.do?chebiId=ChEBI:291902>

