

AFIBRINOGENEMIA SECUNDÁRIA A ACIDENTE OFÍDICO CROTÁLICO (*Crotalus durissus terrificus*)

C. F. S. AMARAL (1), N. A. REZENDE (2), T. M. G. PEDROSA (3), O. A. da SILVA (2) & E. R. P. PEDROSO (1)

R E S U M O

Relatam-se os casos de dois pacientes que desenvolveram afibrinogenemia sem consumo de plaquetas após terem sido picados por *Crotalus durissus terrificus*. Ambos também tiveram insuficiência renal aguda de alto débito e no caso n° 2 foi feito o diagnóstico de rabdomiólise através da elevação expressiva dos níveis séricos de CPK e DHL. O caso n° 1 recebeu dose não especificada de antiveneno e foi tratado com ácido épsilon-aminocaproico e transfusão de sangue fresco total tendo apresentado normalização dos testes de coagulação 40 horas após estas medidas. O caso n° 2 recebeu dose adequada de antiveneno crotálico e 12 horas depois já evidenciava recuperação do distúrbio da coagulação. O caso n° 1 evoluiu sem apresentar hemorragias. O caso n° 2 apresentou sangramento persistente nos locais de venóclise e após remoção de crostas de impetigo nas pernas. Ambos receberam tratamento conservador para a insuficiência renal aguda e tiveram alta com recuperação da função renal.

UNITERMOS: Afibrinogenemia; Acidente ofídico crotálico

I N T R O D U Ç Ã O

O veneno da cascavel sul-americana apresenta atividades neurotóxica⁸, miotóxica^{2, 14}, coagulante^{8, 9, 10, 15, 17}, e hemolítica "in vitro"^{6, 7, 16} discutindo-se a existência desta ação "in vivo"^{3, 4}.

Embora observados "in vitro", os distúrbios de coagulação produzidos pelo veneno da *Crotalus durissus terrificus* são pouco decritos nos acidentados por esta serpente¹, sendo destacada a elevada frequência com que apresentam prolongamento do tempo de coagulação¹³.

O objetivo deste trabalho é relatar dois casos de pacientes picados pela cascavel sul-americana que apresentaram incoagulabilidade sanguínea secundária à afibrinogenemia sem consumo de plaquetas.

RELATO DOS CASOS

Caso n° 1 — WLG, 11 anos, masculino, leucodermo, foi picado no tornozelo esquerdo por uma cascavel às 11:30 h do dia 2 de julho de 1977. Trinta minutos após a picada o paciente recebeu

Trabalho realizado no Centro de Tratamento Intensivo do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

(1) Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG. Médico do CTI do Hospital das Clínicas da UFMG. Av. Prof. Alfredo Balena, 110. CEP 30130, Belo Horizonte, MG, Brasil.

(2) Professor Assistente do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG. Médico do CTI do Hospital das Clínicas da UFMG. Belo Horizonte, MG, Brasil.

(3) Médica do CTI do Hospital das Clínicas da UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil.

em hospital soro anti-ofídico em quantidade e qualidade não especificadas. Nas horas subsequentes desenvolveu edema no local da picada, dor muscular generalizada, confusão mental e vômitos. No dia seguinte apresentou ptose palpebral bilateral, oftalmoplegia, urina avermelhada e oligúria, sendo transferido para o CTI do Hospital das Clínicas da UFMG com o diagnóstico de insuficiência renal aguda secundária a acidente por *Crotalus durissus terrificus*. O exame físico no CTI mostrou paciente consciente com fácies neurotóxica. Havia edema discreto no tornozelo (local da picada). As extremidades estavam quentes, bem perfundidas, acianóticas. O pulso era 80 bpm, a pressão arterial 130/100 mmHg, a frequência respiratória 40 irpm e a temperatura axilar 35,6°C. Não foram detectadas alterações no exame dos aparelhos respiratório, cardiovascular e digestivo. Os exames laboratoriais revelaram: uréia 80 mg%, creatinina 3,3 mg%, glicemia 140 mg%, cloretos 97 mEq/L, potássio 6,0 mEq/L, sódio 136 mEq/L, bilirrubina direta 0,24 mg%, bilirrubina total 0,98 mg%, albumina 3,8 g%, hemoglobina 17,3 g%, hemácias $5,08 \times 10^6/\text{mm}^3$, hematócrito 50%, reticulócitos $60.960/\text{mm}^3$, leucócitos $15.700/\text{mm}^3$ com desvio para a esquerda. O exame de rotina da urina mostrou pigmento heme + + + +, proteinúria + +, glicosúria + + e poucos cilindros granulosos. Os testes de coagulação (realizados 32 horas após a picada) revelaram plaquetas $300.000/\text{mm}^3$, TC infinito, tempo de protrombina infinito, fibrinogênio indosável e tempo de tromboplastina parcial superior a 180 segundos (controle 30-60s). Apesar destas alterações não se observaram manifestações hemorrágicas. Baseado nos resultados dos testes de coagulação foi feito

o diagnóstico de afibrinogenemia. O paciente foi medicado com 3,0 g de ácido épsilon aminocaproico endovenoso seguidos de 1,5 g endovenoso de 4/4 h durante 24 h e recebeu transfusão de 500 ml de sangue fresco total. A evolução dos testes de coagulação encontra-se no Quadro 1.

A insuficiência renal aguda foi tratada conservadoramente, assumindo padrão de alto débito com volume urinário diário superior a 1300 ml, tendo havido, nos 7 dias subsequentes, elevação dos níveis séricos de uréia (até 270 mg%) e de creatinina. A partir de então houve recuperação progressiva da função renal tendo o paciente recebido alta hospitalar assintomático 13 dias após a internação.

Dois meses após o acidente ofídico o paciente foi examinado no ambulatório e não evidenciou alterações clínico-laboratoriais.

Caso n° 2 — WS, 17 anos, masculino, faioderma, lavrador, residente em Bonfim (MG), portador de displasia congênita, foi picado por cascavel no dorso do pé direito quando retornava do trabalho na tarde do dia 16 de julho de 1987. Logo após a picada passou a apresentar fraqueza muscular generalizada e urina avermelhada. Às 17:30 h do dia seguinte foi transferido para o Pronto Socorro de Belo Horizonte onde chegou confuso, com ptose palpebral bilateral, apresentando ao exame físico hipotonia e hiporeflexia generalizadas, extremidades frias e mal perfundidas, sudorese abundante, taquipnéia com batimentos de aletas nasais. A pressão arterial era 110/80 mmHg com o paciente deitado e era imperceptível com o mesmo assentado. As bulhas eram rítmicas e os pulmões não apresentavam ruídos adventícios à ausculta. Os exames laboratoriais mostraram hemácias $6.100.000/\text{mm}^3$, hemoglobina 18,2 g%, hematócrito 53%, leucócitos $24.000/\text{mm}^3$ com contagem diferencial normal, glicemia 135 mg%, uréia 98 mg%, creatinina 2,0 mg%, sódio 132 mEq/L, potássio 6,2 mEq/L, cloretos 100 mEq/L, tempo de coagulação acima de 40 min, tempo de protrombina superior a 50 s, fibrinogênio 74 mg%. Até a admissão no hospital Pronto Socorro o paciente não havia recebido nenhum tratamento. Foi então administrado por via intravenosa antiveneno para neutralizar 300 mg de veneno crotálico sendo o paciente transferido para o CTI do Hospital das Clínicas da UFMG com os diagnósticos de choque, dis-

QUADRO 1

Resultados dos testes de coagulação realizados no paciente do caso n° 1 após picada por *Crotalus durissus terrificus*

Teste	valor normal	horas após a picada	
		32	75
TC (min)	15	infinito	—
TP (s)	13	infinito	11,5
TTP (s)	40-60	180	50
Fibrinogênio (mg%)	150-350	zero	390
Plaquetas ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	150-350	300	298

TC = tempo de coagulação; TP = tempo de protrombina; TTP = tempo de tromboplastina parcial.

túrbio da coagulação e insuficiência renal aguda secundários a acidente crotálico. Ao ser admitido no CTI o paciente estava confuso e com prurido cutâneo generalizado e ao exame físico apresentava fácies neurotóxica, edema palpebral bilateral, reação urticariforme generalizada, extremidades frias e mal perfundidas. A pressão arterial era imperceptível, a frequência cardíaca 140 bpm e a respiratória 36 irpm. A ausculta respiratória era normal. Observaram-se discreto edema no dorso e tornozelo do pé direito, sangramento persistente nos locais de venoclise e durante a limpeza dos impetigos localizados nos membros inferiores bem como hematoma significativo após punção da artéria radial. Os exames laboratoriais realizados após a admissão no CTI revelaram hemoglobina 18,7 g%, hemácias 8.300.000/mm³, hematócrito 54%, leucócitos 17.800/mm³, glicemia 98 mg%, uréia 77 mg%, creatinina 1,8 mg%, sódio 144 mEq/L, cálcio 9,1 mg%, potássio 5,8 mEq/L, cloretos 102 mEq/L, albumina 3,4 mg%, transaminase glutâmico oxalacética 1330 mU/L, creatinafosfoquinase 33.000 mU/L, ácido úrico 13,0 mg%, fósforo 5,9 mg%. PH arterial 7,335, PaCO₂, 22,9 mmHg, PaO₂ 49,0 mmHg, BE -9,1 mEq/L tempo de coagulação infinito, tempo de protrombina maior que 52s, tempo de tromboplastina parcial superior a 180s (controle 35s), fibrinogênio indosável e plaquetas 242.000/mm³. Foi introduzida sonda vesical de demora obtendo-se pequena quantidade de urina de coloração vinhosa. O exame de rotina desta urina mostrou proteinúria + + +, glicosúria + + +, pigmento heme + + +, 12 hemácias por campo e alguns leucócitos agrupados.

O paciente recebeu de imediato adrenalina intravenosa, hidrocortisona e infusão de cristaloídes para tratamento da reação anafilactóide ao antiveneno crotálico e do choque. Com estas medidas houve melhora da perfusão capilar e normalização da pressão arterial, persistindo a oligúria. Foram então administrados 100 mg de furosemide intravenoso ocorrendo na hora subsequente diurese de 700 ml. Nas 24 horas seguintes houve persistência da poliúria mas com elevação dos níveis de ureia e creatinina séricas (130 mg% e 2,8 mg% respectivamente), caracterizando insuficiência renal aguda de alto débito. A partir do segundo dia de internação no CTI notou-se redução das escórias nitrogenadas e no terceiro dia o paciente recebeu alta do setor após

recuperar a estabilidade dos sistemas fisiológicos. Neste dia os exames laboratoriais revelaram uréia 42 mg%, creatinina 1,7 mg%, sódio 138 mEq/L, potássio 3,8 mEq/L, cloretos 100 mEq/L, desidrogenase láctica 3000 mU/L, creatina-fosfoquinase 3.920 mU/L, hemoglobina 15,4 g%, hematócrito 45%, hemácias 4.870.000/mm³ e leucócitos 9500/mm³. A evolução dos testes de coagulação realizados durante a internação no CTI encontra-se no Quadro 2.

QUADRO 2

Resultados dos testes de coagulação realizados no paciente do caso n: 2 após picada por *Crotalus durissus terrificus*

Teste	valor normal	horas após a picada		
		24	36	60
TC (min)	15	infinito	—	—
TP (s)	13	52	19	13
TTP (s)	35	180	39	51
Fibrinogênio (mg%)	150-350	zero	86	220
Plaquetas (X10 ³ /mm ³)	150-350	242	460	365

TC = tempo de coagulação; TP = tempo de protrombina; TTP = tempo de tromboplastina parcial.

DISCUSSÃO

O veneno da cascavel sul-americana possui atividade coagulante^{9, 10, 15, 17} capaz de ocasionar incoagulabilidade sangüínea em 40% dos pacientes picados por esta serpente¹³. A atividade coagulante é do tipo trombina, convertendo o fibrinogênio diretamente em fibrina¹² mas dela difere pois a fibrina formada tende a ser instável, predominando o efeito hipofibrinogenante sem que ocorram manifestações de coagulação intravascular disseminada. A atividade coagulante também é descrita no veneno de outras espécies do gênero *Crotalus*^{5, 11} como a *Crotalus adamanteus* (cascavel norte-americana) no qual não se observa efeito ativador dos fatores II, VII e X e tampouco agregação plaquetária.

Nos casos relatados, observou-se afibrinogenemia associada ao prolongamento do TC, TTP e TP sem haver redução do número de plaquetas. Estas alterações não são compatíveis com o diagnóstico de coagulação intravascular disseminada devido a não ter havido consumo de plaquetas, podendo ser explicadas pela atividade

tipo trombina do veneno crotálico. O caso n° 1, previamente relatado¹, recebeu quantidade não conhecida e não especificada de antiveneno. Trinta e duas horas depois da picada apresentava afibrinogenemia, prolongamento do TC, TTP e do TP com número normal de plaquetas. Foi feito o diagnóstico de fibrinólise primária, tendo o paciente sido tratado com ácido épsilon-aminocapróico e transfusão de sangue fresco total. Embora não se possa afastar a possibilidade de que o veneno crotálico ative o plasminogênio produzindo fibrinólise, a normalização dos testes de coagulação neste paciente por ter se processado independentemente das medidas terapêuticas empregadas. Por outro lado, o uso de antifibrinolíticos não está isento de risco pois pode provocar estabilização da fibrina que se forma em excesso pela ação coagulante do veneno crotálico, com possibilidade de instalação de quadro de coagulação intravascular disseminada, o que, felizmente, não foi observado. Por este motivo, julga-se que o emprego de antifibrinolíticos só se justifica se houver comprovação laboratorial de fibrinólise primária.

No caso n° 2 observou-se normalização do TTP e aparecimento de fibrinogênio doze horas após o emprego do antiveneno específico em dose adequada.

Nos dois casos relatados, apesar das alterações acentuadas dos testes de coagulação, as manifestações hemorrágicas foram ausentes ou discretas. Estas observações sugerem que o emprego do antiveneno específico em doses adequadas seja suficiente para o tratamento dos distúrbios de coagulação observados nos acidentes crotálicos. Apesar da utilização de sangue fresco total no caso n° 1, julga-se que a conduta mais apropriada seja expectante, e, se surgirem manifestações hemorrágicas importantes, o tratamento adequado seja a reposição do fibrinogênio com crioprecipitado enquanto se aguarda a neutralização do veneno pelo antiveneno específico.

A intensidade das alterações dos testes de coagulação pode constituir parâmetro de gravidade nos acidentes crotálicos. É possível também que, à semelhança do que ocorre no envenenamento botrópico, as determinações seriadas destes testes possam orientar a administração

de doses adicionais de antiveneno. Entretanto, estudos prospectivos envolvendo maior número de pacientes são necessários não só para testar estas hipóteses como também para melhor conhecimento da evolução destes distúrbios.

Além dos distúrbios de coagulação, os dois pacientes apresentaram insuficiência renal aguda não oligúrica tratada conservadoramente. O caso n° 2 apresentou elevação sérica dos níveis de CPK, TGO e LDH compatíveis com o diagnóstico de rabdomiólise secundária a atividade miotóxica do veneno^{2, 14}.

SUMMARY

Afibrinogenemia following snake bite (*Crotalus durissus terrificus*)

This paper reports two cases of afibrinogenemia with normal platelet count following *Crotalus durissus terrificus*, snake bite. Both patients presented high output acute renal failure and case two also had increased blood levels of CPK and LDH compatible with the diagnosis of rhabdomyolysis. Case one was given an unknown amount of antivenom and was treated with epsilonaminocaproic acid and a fresh whole blood transfusion and showed recovery of the coagulation disturbance 40 hours following these measures. Case two was given an adequate amount of crotalide antivenom and the coagulation tests performed 12 hours later showed a normal partial thromboplastin time and fibrinogen 86 mg/100ml. Case one presented no haemorrhagic disturbances. Case two presented persistent bleeding following venopuncture and after removal of impetigo crust in the legs. Acute renal failure was treated conservatively and both patients were discharged from the hospital with recovery of the renal function.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. AMARAL, C. F. S.; SILVA, O. A. da; LÓPEZ, M. & PEDROSO, E. R. P. — Afibrinogenemia following snake bite (*Crotalus durissus terrificus*). *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 29: 1453-1455, 1980.
2. AZEVEDO MARQUES, M. M.; CUPO, P.; COIMBRA, T. M.; HERING, S. E.; ROSSI, M. A. & LAURE, C. J. — Myonecrosis, myoglobinuria and acute renal failure induced by south America rattlesnake (*Crotalus durissus terrificus*) envenomation in Brazil. *Toxicon*, 23: 631-636, 1985.

AMARAL, C. F. S.; REZENDE, N. A.; PEDROSA, T. M. G.; SILVA, O. A. da & PEDROSO, E. R. P. — Afibrinogenemia secundária a acidente ofídico crotálico (*Crotalus durissus terrificus*). *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo*, 30 (4): 288-292, 1988.

3. AZEVEDO MARQUES, M. M.; HERING, S. E. & CUPO, P. — Avaliação da hemólise em envenenamento crotálico humano. *Rev. Soc. bras. Med. trop.*, 20 (supl): 55, 1987.
4. AZEVEDO MARQUES, M. M.; HERING, S. E. & CUPO, P. — Evidence that *Crotalus durissus terrificus* (south America rattlesnake) envenomation in human causes myolysis rather hemolysis. *Toxicon*, 25: 1663, 1668, 1987.
5. BISMUTH, C.; CHOUVALIDZE, N.; BAND, F.; SORIA, C.; DROUET, L. & TOBELEM, G. — Defibrination pure apres morsure de crotale horridus. *Presse méd.*, 12: 91-93, 1983.
6. BRAZIL, V. — Serum therapie anti ophidism. *Rev. méd. S. Paulo*, 12: 293, 1909.
7. BRAZIL, V. — *La defence contre l'ophidisme*. 3ed. São Paulo, Pocaí Weiss & C., 1914.
8. BRAZIL, V. & RANGEL PESTANA, B. — Nova contribuição ao estudo do envenenamento ophidico. V. Ação fisiológica. *Rev. méd. S. Paulo*, 12: 415, 1909.
9. BRAZIL, V. & RANGEL PESTANA, B. — Nova contribuição ao estudo do envenenamento ophidico. VI. Ação coagulante. *Rev. méd. S. Paulo*, 12: 439, 1909.
10. BRAZIL, V. & VELLARD, J. — Action coagulante et anti coagulante des venims. *Ann. Inst. Pasteur*, 42: 403-451, 1928.
11. BUDZYNSKI, A.; PANDYA, B. U.; RUBIN, R. N.; BRIZUELA, B. S.; SOSZKA, T. & STEWART, G. J. — Fibrinolytic afibrinogenemia after envenomation by wes terndiamondback rattlesnake (*Crotalus atrox*). *Blood*, 63: 1-14, 1984.
12. DENSON, K. W. E.; RUSSEL, F. E.; ALMAGRO, D. & BISHOP, R. C. — Characterization of coagulant activity of some snake venoms. *Toxicon*, 10: 557-562, 1972.
13. JORGE, M. T. & RIBEIRO, L. A. — Incoagulabilidade sanguínea no acidente crotálico. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL, 24., Manaus, 1988. *Programa e resumos*. Manaus, Ed. Um berto Calderaro, 1988, p. 121, res. n. 243. (Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 21 (Supl.), 1988).
14. MAGALHAES, R. A.; RIBEIRO, M. M. F.; REZENDE, N. A. & AMARAL, C. F. S. — Rabdomiólise secundaria a acidente ofídico crotálico (*Crotalus durissus terrificus*). *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 28: 228-233, 1986.
15. ROSENFELD, G.; HAMPE, O. G. & KELEN, E. M. A. — Coagulant and fibrinolytic activity of animal venoms: determination of coagulant and fibrinolytic index of different species. *Mem. Inst. Butantan*, 29: 143-163, 1959.
16. ROSENFELD, G.; KELLEN, E. M. A. & NUDEL, F. — Hemolytic activity of animal venoms. I Classification in different types and activities. *Mem. Inst. Butantan*, 30: 117-132, 1960.
17. ROSENFELD, G. — Acidentes por animais peçonhentos (serpentes, aranhas e escorpiões). In: VERONESI, R. — *Doenças infecciosas e parasitárias*. 6. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1976, p. 970-983.
18. WEISS, H. J.; ALLAN, S.; DAVIDSON, E. & KOCHWA, S. — Afibrinogenemia in man following the bite of a rattlesnake *Crotalus adamanteus*. *Amer. J. Med.*, 47: 625-634, 1969.

Recibo para publicação em 14/8/1987