

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
NEFROLOGIA
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**ACIDENTE COM LONÔMIA: TRATAMENTO COM SORO ANTILONÔMICO E
INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA**

Gisela Marlise Walter

Orientador: Prof. Dr. Luiz Felipe Gonçalves

Porto Alegre

1999

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
NEFROLOGIA
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**ACIDENTE COM LONÔMIA: TRATAMENTO COM SORO ANTILONÔMICO E
INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA**

Gisela Marlise Walter

Orientador:

Porto Alegre

1999

À minha mãe,

pelo que sou

Aos meus filhos, Daniele e Alex,

Pelo que continuo sendo.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Luiz Felipe Gonçalves, orientador desse trabalho, pelo seu discernimento, apoio e valiosa crítica.

Ao Dr. Alaour, por sua sensibilidade científica de perceber e buscar soluções e, pelo seu estímulo ao desenvolvimento desse trabalho.

Àqueles pesquisadores e funcionários do Instituto Butantan que auxiliaram direta ou indiretamente.

Ao Dr. Rudah Jorge, que, como diretor médico do Hospital São Vicente de Paulo, deu o apoio necessário para o atendimento dos pacientes.

À Dra. Berenice Nácúl Miranda e a todos os funcionários do Banco de Sangue Oswaldo Cruz, pela dedicação e incansável trabalho.

Aos bioquímicos do Laboratório SANI, Iseu Rodrigues, Sérgio Fuentefria e Noli Ferreira, bem como seus funcionários.

Ao Dr. Mário Wagner, pela colaboração inestimável na análise estatística.

À Dra. Fan Hui Wen, pela orientação e contribuição na realização deste trabalho.

LISTA DE ABREVIATURAS:

CPK – Creatina fosfoquinase

IRA – Insuficiência Renal Aguda

EACA – Ácido ϵ -amino-capróico

SAL – Soro antilonômico

NTA – Necrose tubular aguda

RFG – Ritmo de filtração glomerular

FSR – Fluxo sanguíneo renal

HSVP – Hospital São Vicente de Paulo

CPK – Creatina fosfoquinase

MDIB – Dose mínima para sangue incoagulável

FPR – Fluxo plasmático renal

TAP – Tempo de atividade de protombina

KPPTT – Tempo de tromboplastina parcial ativada

TP – Tempo de protombina

TC – Tempo de coagulação

RR – Risco relativo

KW – Kruskal-Wallis

FCP – Fator de crescimento plaquetário

FCE – Fator de crescimento epidermóide

RESUMO

Com o objetivo de avaliar o uso do soro anti-ilonomia e estudar a prevalência de IRA e seus fatores de risco selecionou-se 134 pacientes com acidentes por Ionomia que preenchessem os seguintes critérios: tempo de exposição a peçonha e o atendimento hospitalar maior ou igual a 10 horas e menor ou igual a 36 horas e tempo de coagulação incoagulável.

Estes 134 pacientes foram então distribuídos em quatro grupos de tratamentos: Grupo SAL 38 (28,4%) Grupo SAL+EACA 18 (13,4%) Grupo EACA 19(14,2%) e o Grupo Não Tratado 59 (44,0%).

Analisou-se as características da amostra quanto ao sexo, idade, estágio, ocorrência de IRA e óbitos. Quanto ao sexo a distribuição foi uniforme com predomínio de sexo masculino; a idade sem diferença estatística na amostra, mostrou uma população de adultos jovens, que se deve a maioria da população ser da zona rural e os homens se dedicarem à agricultura. Quanto ao estágio que traduz o envolvimento clínico, não se encontrou diferenças significativas entre os grupos de tratamento. A prevalência de IRA foi de 6%, também não havendo diferença significativa entre os diferentes grupos. Em relação ao número de óbitos, registrou-se dois óbitos, um no grupo EACA e um no grupo não tratado.

As variáveis bioquímicas da coagulação sanguínea e da função renal, que reproduzem alterações no momento da admissão hospitalar, não evidenciaram qualquer diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento.

Analisou-se a influência dos diversos tratamentos sobre os grupos estudados, utilizando-se o desfecho tempo de normalização da coagulação e o tempo de internação (em dias), onde observou-se que o grupo tratado com SAL isoladamente ou associado mostrou um período de tempo significativamente inferior para atingir os valores padrões da coagulação (0,5 dias ou 12 horas para o grupo SAL e SAL+EACA enquanto o grupo tratado com EACA e Não Tratado 2 dias ou 48 horas; $P < 0,001$) e também um tempo inferior no período de internação (3 dias para o grupo tratado com SAL e 3,5 dias para o grupo SAL+EACA enquanto o grupo tratado com EACA e Não Tratado 5 dias; $P < 0,010$).

Os fatores de risco para o desenvolvimento de IRA foram: idade acima de 40 anos ($RR=22,1$ e $P < 0,001$) alterações hemorrágicas ($RR= 7,34$ $P=0,023$) estágio 2 ($RR42,3$ $P < 0,001$) e hematúria ($RR=39,90$ $P < 0,001$).

Concluiu-se que o uso de SAL acelerou a normalização da coagulação e reduziu o período de hospitalização. A prevalência de IRA foi de 6% e os fatores de risco encontrados foram: idade acima de 40 anos, alterações hemorrágicas, estágio 2 e hematúria.

SUMMARY

The purpose of the following study is to evaluate the use of antilonomic Serum and analyze the prevalence of ARF and its risk factors, when 134 patients were selected with envenoming by the contact with *Ionomia* caterpillars which included the following criteria: the time of contact and the time the patient was seen in hospital had to be larger or equal to ten hours and smaller or equal to 36 hours and the blood can not be coagulated.

These 134 patients were then divided into four groups of treatment: Antilonomic serum Group 38 (28.4%), Antilonomic serum + EACA Group 18 (13.4%), EACA Group 19 (14.2%) and Untreated Group 59 (44.0%).

The aspects of the sample were analyzed considering the sex, age, degree of involvement, prevalence of ARF and death. Related to gender the distribution was the same, however, there was a predominance of male in the groups. The age did not show any statistical difference in the sample. It presented a young adult group, most of them coming from the country side and also are rural workers. Regarding to the degree of clinical involvement, no difference was found among the treated groups. The ARF prevalence was 6% and no statistical difference was shown among the groups. Concerning to death numbers, two cases were found, one in EACA group, and one untreated group.

The biochemistry variables of blood coagulation and of the kidney function, which reproduce alterations in the moment of hospital admission, did not present any statistical significant difference among the groups.

The influence of different treatments among the studied groups were analyzed, considering the time which was necessary to reach a normalization in the coagulation and the time that patients stayed in hospital (in days), and it could be observed that the group treated with Antilonomic serum, only or associated, showed a relatively shorter period of time to reach the pattern values of coagulation (Antilonomic serum Group and Antilonomic serum + EACA Group 0.5 days or 12 hours and EACA group or untreated Group 2.0 days or 48 hours $P < 0,001$) and also a shorter period of time of hospital stay (Antilonomic serum Group 3.0 days and Antilonomic serum + EACA Group 3.5 days and EACA Group and untreated 5.0 days $P < 0,010$).

The risk factors to ARF development were: age over forty years ($RR=22,1$ and $P < 0,001$), hemorrhagic disorders ($RR=7,34$ $P=0,023$) degree of clinical involvement 2 ($RR=42,3$ $P < 0,001$) and hematuria ($RR=39,90$ $P < 0,001$).

Considering all the study it was concluded that the use of SAL accelerated the normalization of coagulation and reduced the period in hospital. The prevalence of ARF was 6% and the risk factors were: age over 40 years, hemorrhagic disorders, degree of clinical involvement two and hematuria.

1. INTRODUÇÃO

A síndrome hemorrágica relacionada ao contato com taturana foi, pela primeira vez, descrita em uma conferência médica por Alvarenga³, em 1912, quando um paciente masculino, após ter roçado a mão num grupo de taturanas, desenvolveu um quadro de gengivorragia, hematúria e sangramento em feridas recentes. As taturanas não foram identificadas, tendo sido o caso clínico comparado ao que ocorre com acidentes botrópicos.

Em 1950, na revista *Chácaras e Quintais*²⁸, foi publicado um editorial descrevendo o caso de um menino de 14 anos que entrara em contato com um grupo de taturanas, conhecidas como “tapuru de seringueira”, passando então a apresentar dores generalizadas pelo corpo, hipertemia e alterações de coagulação, tendo permanecido hospitalizado por aproximadamente trinta dias. O grupo de taturanas foi identificado como pertencente à família Hemileucidae e ao gênero *Automeris*.

Em 1967, Arocha-Piñango⁶ publicou um estudo na Venezuela de cinco casos de acidentes com taturana e que, após o contato, apresentaram sensação de queimação e dor local intensa, seguido de cefaléia e mal estar generalizado. Cerca de oito a 72 horas após o contato, evidenciou-se o quadro hemorrágico caracterizado por epistaxe, otorragia, enterorragia, metrorragia e equimoses generalizadas.

Fraiha Neto et al., em 1986⁴¹, descreveram, no Amapá e Ilha de Marajó, 26 casos de acidentes seguidos de hemorragia, com uma letalidade de 12 pacientes. A identificação destas taturanas foi feita como sendo *Ionomia achelous*⁵⁴, o mesmo gênero encontrado na Venezuela.

Em 1988, Arocha_piñago et al¹⁰, analisou 14 pacientes com síndrome hemorrágica pós-contato com taturana, com um caso de óbito que foi levado à necropsia pós-contato com taturana, com um caso de óbito que foi levado à necropsia e cuja causa mortis foi hemorragia cerebral difusa e evidência de sangue na loja renal e cavidade peritoneal.

A partir de 1989, começaram a surgir casos de acidentes com taturana na região sul do Brasil, quando Duarte e col. apresentaram dois casos de Insuficiência Renal Aguda (IRA), complicação ainda não descrita³⁷.

Em 1995, Kellen e cols.⁴⁹ analisaram 155 casos de acidentes com taturana ocorridos na cidade de Passo Fundo no Estado do Rio Grande do Sul, identificadas por Lemaire como do gênero *Ionomia* oblíqua, atendidos no período de dezembro de 1989 a fevereiro de 1994. Destes casos, seis pacientes tiveram IRA e ocorreram quatro óbitos. O primeiro, em consequência de hemorragia intracraniana descrita por Duarte e cols³⁸.

O grande aumento do número de casos de acidentes com taturanas, a severidade do quadro hemorrágico e suas consequências fatais, levaram os médicos envolvidos a pensar em uma terapia alternativa, visto que o tratamento utilizado até então não apresentava bons resultados. Em 1996, Dias da Silva et al³⁵., publicaram um trabalho sobre o desenvolvimento de um soro antiveneno ontra a toxina da taturana *Ionomia* oblíqua, semelhante ao tratamento usado na maioria dos acidentes causados por picada de animais peçonhentos. O soro, que passou a ser denominado de antilonômico, foi testado em ratos, que se mostraram como um bom animal de experimentação, reproduzindo as alterações observadas nos pacientes que tiveram contato com taturanas¹⁷.

O soro antilonômico vem sendo utilizado experimentalmente no sul do Brasil, tendo sido aplicado em aproximadamente duzentos pacientes, isoladamente ou com ácido ϵ -amino-capróico (EACA).

1.1 Agente Etiológico

O gênero *Ionomia*, espécie oblíqua, da ordem Lepidóptera, foi identificada por Lemaire em 1983 e, na sua fase larval, é conhecida como lagarta urticante ou taturana, e através de suas cerdas que possuem em suas bases glândulas de veneno, libera uma substância

que induz, na maioria dos casos, dor local seguida de alterações de coagulação sanguínea. Esta espécie é encontrada no México, América Central e América do Sul⁵⁴.

O órgão urticante da taturana é acompanhado por um nervo que vai até a inserção da cerda que, ao ser tocada, se contrai e inocula o veneno. A cerda possui um comprimento de 150-180 micra, com uma parede cuticular e canal central sem estrutura interna. No contato, a cerda é quebrada, liberando o conteúdo do canal.

Os acidentes ocorrem preferencialmente nos meses quentes do ano iniciando em outubro, com um pico máximo em janeiro^{37,39}.

As larvas são gregárias, encontradas em várias espécies de árvores nativas ou frutíferas, onde à noite se alimentam de suas folhas. Durante o dia, descem pelo tronco da árvore, ocorrendo os acidentes quando tocadas, comprimidas, ou por queda de algumas, sendo que no seu estágio final, elas descem ao solo transformando-se em pupa, ficando adormecidas nos meses de inverno³⁷.

1.1.1 Ações do Veneno

Arocha-Pinãngo (1967)⁶, após centrifugar um macerado de lagartas e secreção dos pelos, obteve um extrato que, quando adicionado a placas de fibrinogênio, produziram zonas de fibrinólise, cuja ação era minimizada pela adição do ácido ϵ -amino capróico (EACA).

Em 1969, Arocha-Pinãngo, Layrisse⁷ observaram que, quando à placa de fibrina se adicionava aprotinina ou inibidor de tripsina, a lise era inibida com maior eficácia.

Em, 1977, Arocha-Pinãngo et al.⁸ obtiveram materiais de vários locais do corpo da taturana, isoladamente, e a atividade fibrinolítica se manteve em todos, sugerindo que a secreção de espinhos seja um filtrado de hemolinfa.

Em 1988, Arocha-Pinãngo et al.¹⁰, descreveram um duplo mecanismo de ação para o veneno de lonomia: uma ação fibrinolítica e um quadro semelhante ao de coagulação

intravascular disseminada, o que explicaria os níveis baixos de fibrinogênio, plasminogênio e de outros fatores de coagulação. Detectaram complexos trombina-antitrombina, indicando a formação de trombina, por um componente semelhante ao ativador de fator X, sugerindo uma atividade procoagulante do veneno. Várias atividades proteolíticas foram identificadas no veneno: fibrinólise, “uroquinase-like”, “calicreína-like”, “fator X-like” e ativador de plasminogênio.

Em 1992, Arocha-Pinãngo et al.¹¹, observaram níveis baixos do fator XIII, responsável pela ligação cruzada entre alfa antitripsina e fibrina.

As alterações hemorrágicas foram melhor reproduzidas em ratos, os quais, após uma a duas horas do contato, apresentavam sangramentos. (Barros et al.)¹⁷. Os mesmos autores, ao estudar in vitro os extratos de cerdas da taturana, demonstraram atividade pró-coagulante dose-dependente, maior em ratos do que no plasma humano citratado¹⁷.

1.1.2 Manifestações Clínicas

Em 286 casos de acidentes com taturanas, Duarte et al. Descreveu como principais manifestações clínicas locais, dor, hiperemia e edema após o contato, sendo estas observações detectadas na maioria dos pacientes (90,4%). Sintomas inespecíficos como cefaléia em 52,1%, náuseas ou vômitos ocorreram em 23,1% dos casos³⁷. Manifestações hemorrágicas ocorreram em 59,8% dos casos sendo que alguns pacientes tornaram-se incoaguláveis cerca de trinta minutos após o contato, evidenciando-se sangramentos imediatos naqueles pacientes com ferimentos recentes, ou se manifestaram como equimoses e petéquias em 32,9%, hematomas pós-punção 18,9% e gengivorragia em 19,6% dos casos.

Hematúria macroscópica foi observada em 20,3% dos acidentes; hemorragia pulmonar em 0,7%; hemorragia digestiva em 0,3%/ hemorragia peritoneal em 0,3% e de tireóide em 0,3% dos casos.

1.3 Soroterapia

No nosso meio, os trabalhos de Vital Brasil (1901-1987) trouxeram importantes contribuições ao estudo ao estudo deste tratamento⁷².

Os soros heterológicos antivenenos são concentrados de imunoglobinas obtidos através da sensibilização de diversos animais, sendo mais utilizados os de origem equina, para neutralização das toxinas circulantes^{35,59}.

Baseado nesses conhecimentos, pensou-se em neutralizar os efeitos da peçonha da taturana, visto que os resultados com terapia antifibrinolítica não eram alentadores.

Dias da Silva e cols.³⁵ desenvolveram, então um soro a partir da imunização de cavalos, nos quais se inoculavam quatro doses de extrato das espículas da lonomia, por via intradérmica. Após a detecção de títulos de anticorpos adequados, retirou-se sangue da veia jugular deste animal para obtenção de plasma hiperumino. Imuglobinas de classe IgG foram purificadas por precipitação. Após diálise e esterilização por filtração, a IgG purificada foi submetida aos testes de controle de qualidade.

Como produto final, o soro, então designado de soro antilonômico (SAL), foi distribuído em ampolas de 5ml (60 mg proteína/ml) e acondicionadas a 4° C.

O SAL foi testado em ratos que reproduziram as alterações hematológicas evidenciadas pela presença de hematúria e testes e coagulação sanguínea, após contatos com extratos de taturana. Estas alterações não foram mais observadas após injetar-se o extrato de taturana pré-incubado com SAL durante trinta minutos a 37 ° C.

Uma unidade arbitrária, chamada dose mínima para sangue incoagulável (MDIB), foi estabelecida pra expressar a atividade do extrato de lonomia, cuja unidade representa a concentração protéica mínima de preparação do extrato que induza sangue incoagulável em uma hora após injeção intradérmica em ratos. A capacidade de neutralização do antiveneno

foi baseada na coagulação sanguínea, sem a ocorrência de morte entre os ratos durante cinco dias após a inoculação do extrato da Ionomia maior que 4MDIB.

Observou-se que in vivo o aumento da concentração protéica do extrato resulta em incoagulabilidade sanguínea sem associação com aumento progressivo do tempo de coagulação, o que não permitiu a determinação usual da medida da potência do antiveneno (50% da dose efetiva). Assim, a potência do SAL foi expressa como índice de neutralização (razão entre mg da proteína sérica e mg de proteína em 3 MDIB), correspondendo a inibição completa do efeito causado por 3 MDIB.

Para avaliar a eficácia do SAL pose-se utilizar os mesmos parâmetros usados nos acidentes ofídicos, monitorando-se os pacientes com testes de coagulação e testes laboratoriais.

1.1.4 Reação ao Soro

As reações ao soro classificam-se em precoces e tardias. As reações precoces variam de 4,6 até 87,2% dependendo do grau de purificação do soro, sendo que a maioria ocorre durante a infusão do antiveneno e nas duas horas subseqüentes⁵⁹.

Na maioria dos casos leves, os sinais e sintomas mais freqüentes são: urticária, tremores, tosse, náuseas, dor abdominal, prurido e rubor facial. Quando graves, as reações são semelhantes as anafiláticas.

A fisiopatologia das reações precoces não está bem clara, mas acredita-se que a grande quantidade de proteína heteróloga determine a formação de agregados de proteínas ou de imunocomplexos, ativando o Sistema de Complemento.

As reações tardias também conhecidas como “doença do soro”, ocorrem cinco a 24 dias após e se manifestam como febre, artralgia, linfadenomegalia, urticária e proteinúria. Sua incidência real é subestimada, pois a maioria dos pacientes não é diagnosticada. A

fisiopatologia deve-se provavelmente à formação de imunocomplexos com ativação do Complemento⁵⁹.

1.2 Insuficiência Renal Aguda

A Insuficiência Renal Aguda é uma Síndrome caracterizada pela diminuição súbita na filtração glomerular em pacientes que até então possuíam função renal normal, ocorrendo retenção de produtos nitrogenados e alterações homeostase hidroeletrólítica.

A IRA é responsável por 5% das internações de um hospital geral e, em 30% das vezes, é causa de internação em unidades de terapia intensiva. Em 50% dos casos cursa com oligúria (diurese < 400ml/dia)^{36,65}.

Apesar dos avanços da medicina intensiva e dos métodos dialíticos, o índice de mortalidade permanece num patamar elevado e, quando associada à falência de múltiplos órgãos, esta mortalidade é progressivamente aumentada na proporção direta do maior número de órgãos envolvidos. Assim, pode variar de 18% em uma IRA isolada, chegando a 100% quando da falência de mais de quatro órgãos³⁶.

Para facilitar o diagnóstico diferencial e conduta clínica, a IRA foi subdividida em:

1. Azotemia pré renal (55% a 60% dos casos) onde a integridade do parênquima renal está preservada.
2. Azotemia renal (35% a 40% dos casos) onde a doença envolve o parênquima renal.
3. Azotemia pós renal (< 5%) doenças associadas a obstrução do trato urinário.

1.2.1 Azotemia Pré-renal

É a causa mais freqüente de IRA, e decorre de qualquer condição clínica que reduza o volume sanguíneo arterial efetivo com conseqüente hipoperfusão renal. Essa condição clínica

se observa na insuficiência cardíaca, insuficiência hepática, vasodilatação sistêmica severa, hipovolemia (hemorragia, vômitos, diarreia, diurese excessiva.), originando uma queda na pressão arterial média, com ativação de baroreceptores cardíacos e do seio carotídeo, e também respostas neurais e hormonais, ativação do Sistema Nervoso Simpático e Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona e liberação de vasopressina.

Em situações de hipoperfusão renal, onde a pressão arterial média se mantenha entre sessenta e oitenta mmHg, a auto-regulação do fluxo sanguíneo renal e o ritmo de filtração glomerular são mantidas às custas de mecanismos compensatórios que incluem vasodilatação da arteríola aferente, biosíntese de prostaglandinas vasodiladoras, calcitreína-cininas, e óxido nítrico, e, por vasoconstrição arteriolar eferente, pela angiotensina II¹⁵.

Hipotensões mais severas levam à azotemia pré-renal, e é o que ocorre em pacientes mais idosos ou portadores de doenças na microvasculatura renal como na nefrosclerose hipertensiva e diabética.

Várias drogas podem interferir nesse mecanismo de adaptação e gerar ou agravar a azotemia pré-renal como antiinflamatórios não hormonais que bloqueiam a síntese de prostaglandinas vasodiladoras e da angiotensina II e, também, drogas bloqueadoras da enzima de conversão, não permitindo a formação de angiotensina II, classicamente descrita na IRA induzida pela administração de drogas que inibam a enzima de conversão da Angiotensina em pacientes com estenose de artéria renal bilateral ou estenose unilateral de rim único^{31,43}.

As alterações bioquímicas e urinárias advindas da liberação hormonal, e que levam à diminuição do fluxo urinário, aumento da reabsorção de sal e água, mostram um perfil onde a densidade urinária é maior que 1018, osmolalidade urinária maior que quinhentos mmol/Kg, sódio urinário baixo (menor que dez mmol/l), excreção fracionada de sódio menor 1% e sem alterações do sedimento urinário.

1.2.2 Azotemia Renal Intrínseca

Pode decorrer do envolvimento de grandes vasos renais, alterações da microvasculatura renal e glomerular, necrose tubular aguda (NTA) nefrotóxica e isquêmica e doenças tubulointersticiais.

A azotemia renal intrínseca, quando secundária à doença arterial renal, é infreqüente e pode advir de embolia por placas de ateroma, tromboembolia, trombose, aneurisma de aorta dissecante ou vasculite.

Quando ocorre por doenças da microvasculatura renal, inclui doenças inflamatórias como glomerulonefrites ou vasculites e doenças não inflamatórias como na hipertensão maligna, ainda por alterações da parede do vaso, microangiopatias trombóticas e síndrome de hiperviscosidade^{20,74}.

Quando causada por lesão tubulointersticial, excetuando isquemia ou toxicidade, são devidas à nefrite intersticial alérgica, infecções severas, rejeição de transplante e, mais raramente, como consequência de doenças infiltrativas como sarcoidose linfoma ou leucemia.

Quando ocorre devido à NTA isquêmica, esta se diferencia da azotemia pré-renal pela ausência de recuperação da função renal com correção da hipoperfusão renal, como resultado de uma agressão celular mais severa ao parênquima renal e principalmente ao epitélio tubular. Algumas vezes, esta isquemia pode ser tão importante que leva à necrose cortical bilateral com perda irreversível da função renal.

A NTA isquêmica pode ser dividida em três fases: inicial, de manutenção e de recuperação da função renal.

A fase inicial da NTA isquêmica pode levar horas ou dias. A isquemia origina uma diminuição do ritmo de filtração glomerular (RFG), diminuição do fluxo sanguíneo renal (FSR), diminuição do coeficiente de ultrafiltração glomerular (Kf), perda da integridade do

epitélio tubular com retorno do filtrado glomerular e obstrução tubular devido á formação de “debris” celulares.

A porção terminal do túbulo proximal (segmento S3 e porção medular do segmento espesso ascendente da alça de Henle, são os locais mais sensíveis a ação isquêmica^{20,68,74}. A pressão parcial de oxigênio na medular varia entre dez e vinte mmHg, enquanto que na cortical está em torno de cinqüenta mmHg. Quando se administra diuréticos de alça, inibe-se o transporte ativo, e aumenta-se a pressão parcial de O₂ da medular de 16 para 35 mmHg. Ao se reduzir a taxa de filtração glomerular, o que diminui a quantidade de urina para reabsorção do soluto na alça ascendente medular, também se aumenta a oxigenação medular. Como no músculo cardíaco e nos neurônios, a redução de trabalho protege contra anóxia: no rim, também a diminuição da função seria um mecanismo protetor da medula. A hipóxia medular é responsável pela eficiente concentração urinária; se em excesso, o fluxo sangüíneo medular desequilibra o gradiente osmolar; se um fluxo lento ocorre, anóxia sobrevem e ocorre agressão tubular. Deve haver, portanto um equilíbrio entre oferta e demanda de O₂, por regulação do fluxo sangüíneo medular e trabalho tubular^{68,74}.

As células tubulares da medular interna possuem receptores para mediadores que controlam o aporte de O₂ medular através de vasoconstrição (angiotensina) ou por vasodilatação (prostaglandina E₂); a prostaglandina E₂ dilata os vasos medulares e inibe o consumo O₂ nas células tubulares; citocromo P450 é dependente de metabólitos do ácido araquidônico e fatores ativadores plaquetários, que também inibem a reabsorção tubular de soluto³⁴.

Outros mediadores vasoativos como o óxido nítrico, sintetizado pela medular, tem importante papel no aumento da oxigenação medular; urodilatina, produzido pelo túbulo distal, homólogo do peptídeo atrial natriurético, também é vasodilatador renal. Adenosina, liberada pelo ATP durante hipóxia, é geralmente um vasodilatador renal e tende a manter o

balanço local de O₂. No rim, pode induzir vasoconstrição cortical (quando ocorre redução da filtração glomerular) e vasodilatação medular (quando há inibição do transporte tubular). A endotelina, o mais potente vasoconstitor renal descrito, é produzido pelo endotélio. Em baixas concentrações, endotelina causa vasoconstrição renal; altos níveis produzem vasoconstrição sistêmica. O peptídeo atrial natriurético tem sua única ação sobre o rim, produzindo vasodilatação arteriolar aferente, vasoconstrição da arteríola eferente e portanto um aumento no RFG. Os resultados expressivos do uso do peptídeo natriurético, em modelos animais, levaram a ensaios clínicos em pacientes com IRA de variadas etiologias, onde se observaram aumento do RFG e diminuição da necessidade de diálise nesses pacientes^{56,62}.

A fase de manutenção dura uma a duas semanas, e é nesta fase que o dano celular epitelial é evidenciado por manifestações clínicas e bioquímicas.

Não está claro porque apesar da correção hemodinâmica, o RFG permanece baixo, e que a reperfusão sabe-se hoje, pode agravar até mesmo o grau de lesão, pela geração de radicais livres causando modificações importantes do meio intracelular, como aumento das concentrações de cálcio citosólico, do pH intracelular, etc^{62,69}.

Quando o O₂ é liberado na reperfusão do tecido agredido, ocorre formação de radicais livres como peróxido, peróxido de hidrogênio e hidróxido que se evidenciaram como substâncias que pioram a isquemia renal. Mostrou-se marcadores celulares que sugeriam a geração destes radicais livres e peroxidação lipídica; ao inibirmos sua formação (uso de allopurinol) deferoxamine), observamos melhora na recuperação da função renal²⁰.

Após isquemia tecidual, ocorre aderência dos neutrófilos ao endotélio vascular e quimiotaxia, onde os neutrófilos vão, então, liberar proteases, elastases, mieloperoxidases, etc, que danificam os tecidos. Estas substâncias juntamente com leucotrieno e fator ativador plaquetário aumentam a permeabilidade vascular alterando a adesão molecular e posterior inflamação⁵².

A agressão tubular que ocorre após reperfusão, não é explicada apenas por agressões oxidativas, mas também por outros fatores como: alterações na estrutura actina citoesquelética que precede a morte celular após isquemia, contribuindo para disfunção celular por causar perda da polaridade celular, perda da integridade da borda em escova do túbulo proximal, por impedir a função do complexo juncional e disrupção normal da célula-célula e adesão da célula-substrato. Biópsias renais têm evidenciado a separação da célula epitelial renal da membrana basal e a perda da adesão celular tem sido mostrada em modelos experimentais de isquemia renal, onde células tubulares reais são excretadas em grande quantidade na urina^{1,50}.

A apoptose, ou morte celular programada, parece ser um dos mecanismos implicados na morte celular, e tem-se observado em rins isquêmicos de animais, bem como em IRA pós transplante⁷⁰.

A depleção do ATP celular reduz a atividade da enzima ATPase com perda da concentração do sódio e potássio no citosol, levando ao edema celular. O aumento da concentração intracelular de cálcio livre após a depleção do ATP é causa importante de agressão e morte da célula. O papel preciso do cálcio na fisiopatologia da NTA isquêmica precisa ser melhor estudado, mas evidências clínicas, em humanos, mostram que o uso de bloqueadores dos canais de cálcio(em particular diltiazem e verapamil), reduzem a incidência de IRA imediata após o transplante de rim de cadáver^{73,74}.

O efeito protetor da acidose intracelular devido a anóxia não é bem conhecido, mas provavelmente deva ser multifatorial, e contribuir com a redução da atividade das fosfolipases que necessitam de um pH fisiológico ideal. A redução da massa de fosfolipases leva ao acúmulo intracelular de ácidos graxos livres, os quais se acredita tenham um efeito “detergente” na membrana celular⁶⁸.

A ação das proteases ainda não foi bem elucidada, mas alguns trabalhos preliminares mostraram que a inibição da cisteína protease parece melhorar a resposta isquêmica em segmentos de túbulo proximal isolado⁴⁰.

A fase de recuperação é caracterizada pela restauração da função renal, que se faz pela regeneração das células do parênquima renal, e depende da proliferação de células e substituição das necrosadas por recém formadas. Este mecanismo de regeneração celular não está bem elucidado, supondo-se que tal processo dependa da produção e liberação local de substâncias que promovam o crescimento celular. Fatores como o de crescimento plaquetário (FCP), o de crescimento epidermal (FCE), o de crescimento insulínico I e II, o de crescimento do hepatócito são importantes nos processos cicatriciais e regenerativos, sendo o FCE o que desencadeia o maior estímulo mitótico nas células tubulares proximais em cultura de rins de coelho. O FCE é encontrado em níveis mais elevados no rim e glândulas submaxilares, e seu efeito regenerador das células tubulares renais foi demonstrado em experimentos com ratos com NTA isquêmica induzida. Na prática clínica, o fator de crescimento insulínico I aumenta o fluxo plasmático renal (FPR) e a filtração glomerular, tanto em indivíduos com função renal normal como em pacientes com insuficiência renal crônica, eleva o aporte de O₂ e nutrientes às células depletadas, reduzindo a área de lesão tubular, ocasionada por deposição de debris celulares. Os efeitos colaterais, após administração desse fator na prática clínica, têm-se mostrado pouco alentadores, mas acredita-se que uma combinação desses fatores de crescimento sejam benéficos no futuro^{30,45,64,66}.

NTA nefrotóxica – a vulnerabilidade do rim à toxicidade de drogas e venenos é explicada pelo grande aporte sanguíneo, cerca de 25% do débito cardíaco e pela sua característica de concentração de toxinas no interstício medular e ao nível das células epiteliais. Assim como na NTA isquêmica as nefrotoxinas diminuem, o RFG por vasoconstrição, agressão direta ao epitélio tubular e obstrução tubular^{18,20}.

O mecanismo fisiopatológico varia com os diferentes agentes, assim, na nefropatia de contraste e ciclosporina, observam-se vasoconstrição renal e isquemia liberação de endotelina pelas células endoteliais e alterações na produção intrarenal de óxido nítrico, toxicidade tubular direta, precipitação intraluminal de proteínas e congestão vascular medular^{53,67}.

A vasoconstrição renal é o principal mediador da IRA na hipercalcemia, e contribui para nefrotoxicidade da mioglobina e hemoglobina. Hemoglobina e mioglobina promovem vasoconstrição também por varrer o óxido nítrico vasodilatador e quebrar o balanço entre vasodilatadores e vasoconstritores. Num pH ácido, mioglobina e hemoglobina são também fonte de compostos ferrosos, substâncias que inibem o transporte tubular e causam dano tubular pela produção local de OH^{75,76}.

Alguns antimicrobianos possuem ação tóxica direta sobre o epitélio tubular renal como aminoglicosídeos, anfotericina B, aciclovir e alguns agentes quimioterápicos como cisplatina. Os aminoglicosídeos são filtrados livremente e acumulam-se nas células tubulares proximais, sendo que vários fatores de risco contribuem para sua nefrotoxicidade, como doses elevadas, utilização prolongada, insuficiência renal pré-existente, desidratação e idade avançada⁶⁰.

A obstrução intratubular é o principal achado na IRA causada por mieloma de cadeias leves, na nefropatia por ácido úrico e na cristalúria do aciclovir¹⁹.

Os achados urinários patognomônicos são compostos de células epiteliais tubulares ou debris celulares, classicamente de aspecto turvo amarronado. A urina é isosmótica com o plasma (300 mmol/Kg) com sódio urinário acima 20 mmol/L e excreção fracionada de sódio acima de 1%, refletindo a incapacidade do túbulo de responder à ação hormonal de aldosterona e vasopressina²⁰.

1.2.3 Azotemia pós-renal

Esta síndrome é facilmente reconhecida pelo seu caráter obstrutivo, ocorrendo quando o fluxo urinário é obstruído como nos casos de hipertrofia prostática, câncer de colo uterino ou prostático ou desordens retroperitoneais. Bexiga neurogênica pode produzir uma obstrução funcional. Menos comum, são de origem intraluminal, como o cálculo renal bilateral, necrose de papila, coágulos, carcinoma de bexiga e fungos. Pode ser extraluminal, como fibrose retroperitoneal, tumor coloretal e outras neoplasias^{49,61}.

1.3 Nefrotoxicidade de Venenos Animais

1.3.1 Acidentes ofídicos

Existem cerca de 3500 espécies de serpentes no mundo, sendo que um terço delas são peçonhentas.

Os acidentes ofídicos são responsáveis por trinta a quarenta mil óbitos anualmente em todo mundo. No Brasil, ocorrem vinte mil acidentes, com letalidade variável nas diversas regiões, sendo o maior índice na região nordeste, conforme dados publicados pelo Ministério da Saúde (1998).

No Brasil, encontramos quatro gêneros de serpentes peçonhentas:

Bothrops (jararaca, jaracuçu, urutu, caiçara, etc)= 90,5% dos acidentes.

Crotalus (cascavel) = 7,7% dos acidentes.

Lachesis (surucucu, surucutinga) = 1,4% dos acidentes e

Micrurus (coral verdadeira) = 0,4% dos acidentes.

As peçonhas das serpentes possuem uma composição muito heterogênea, uma multiplicidade de efeitos, variando numa mesma espécie, dependendo do sexo, idade, período do ano e ambiente em que se encontre.

Esta variabilidade leva a uma difícil caracterização dos mecanismos causadores de IRA, que é uma das principais complicações nos acidentes ofídicos.

Os achados histológicos renais mais frequentes nesses casos são de NTA, mas também foram encontradas lesões como necrose cortical, nefrite intersticial aguda, alterações glomerulares, arterite e necrose de papila^{4,5,14,57}.

As serpentes do gênero botrópico são responsáveis pelo maior número de acidentes, e seu veneno tem atividade proteolítica, causando lesões locais e liberando substâncias hipotensoras, e, induzindo sangramentos por ativar a cascata da coagulação e consumo de fibrinogênio. Também pode causar lesão direta no vaso e atividade hemolítica²⁴.

Nos acidentes botrópicos a prevalência de IRA varia entre 2 e 10%, sendo a lesão mais frequente a NTA, embora também tenham sido descritos casos de necrose cortical^{5,24}.

Os fatores predisponentes para IRA foram: idade do paciente, tamanho espécie da serpente, quantidade de veneno injetada, intervalo de tempo entre a picada e a administração do soro antiofídico e quantidade e via de administração do soro⁵.

A etiopatogenia da IRA está relacionada a hipotensão, mioglobinúria, hemoglobinúria, coagulação glomerular e nefrotoxicidade direta. Em um modelo experimental, reproduziu-se a síndrome observada em humanos. Nesse modelo⁴, houve queda da filtração glomerular, do fluxo plasmático renal e diurese, com elevação da resistência vascular renal e fração de excreção do sódio. Não houve diminuição da pressão arterial e tampouco elevação da creatininafosfoquinase. Ocorreu grande consumo de fibrinogênio e hemólise intravascular^{4,5,25}.

Na histologia renal, houve extensa deposição glomerular de trombos de fibrina e NTA. A isquemia causada pela deposição de microtrombos glomerulares provavelmente possa provocar desde lesão renal reversível até necrose cortical focal ou total. A hemoglobinúria pode contribuir para a lesão por aumentar a vasoconstrição renal e a coagulação glomerular ou por nefrotoxicidade tubular. Acredita-se haja efeito nefrotóxico direto, visto que a peçonha é excretada pelo rim e o quadro de IRA ocorre precocemente⁴.

As serpentes do gênero crotálico possuem a peçonha de maior toxicidade, cuja letalidade chega a 72% nos casos não tratados e 5% em casos tratados²⁴.

A peçonha tem várias ações como neurotoxicidade, produção de incoagulabilidade sérica por consumo de fibrinogênio, e rabdomiólise generalizada¹³. Em 1987, Azevedo Marques e col.¹² comprovaram o aparecimento de miólise na ausência de hemólise nestes acidentes.

A prevalência de IRA neste gênero é elevada, variando entre 9% e 31%, tendo como fatores predisponentes a idade avançada e o intervalo maior entre o acidente e o atendimento²⁴.

As alterações histológicas mais comuns são de NTA, mas também foram descritos casos de nefrite intersticial¹³.

A etiopatogenia ainda não foi elucidada, mas provavelmente esteja relacionada à mioglobulinúria intensa; ação nefrotóxica direta também foi sugerida devido a rapidez e frequência de instalação da IRA^{12,13}.

1.3.2 Artrópodes

Diversas picadas de vespas e abelhas têm sido responsabilizados por desencadear quadro de IRA, sendo que a apresentação clínica pode variar conforme a quantidade de

peçonha inoculada. Pode ocorrer hemólise intravascular, rabdomiólise, lesão hepática, trombocitopenia, coagulopatia, sangramentos, etc²⁴.

A etiopatogenia parece estar relacionada a hipotensão, mioglobinúria, hemoglobinúria ou a nefrotoxicidade direto da peçonha. A histologia renal até hoje descrita limita-se a alterações compatíveis com NTA⁶³.

Aranhas do gênero *Loxosceles*, apesar de pequenas e pouca agressividade, possuem uma peçonha que pode provocar necrose tardia local, hemólise intravascular, alterações de coagulação e lesão renal. A gravidade dos fenômenos locais não se correlacionam com a hemólise, podendo ocorrer hemólise grave e IRA em pacientes com lesões cutâneas discretas⁷¹.

1.4 Nefrotoxicidade pós-contato com Lonomia

Duarte et al. (1990)³⁷ relatam, pela primeira vez, a ocorrência de IRA como complicação após contato com taturana, descrevendo o caso de dois pacientes hígidos, que cerca de três dias após contato com taturana, apresentaram disfunção severa e elevação nos níveis de uréia e creatinina sérica, tendo ambos sido submetidos a tratamento dialítico.

Burdmann et al. (1996)²² relataram um caso de paciente que desenvolveu um quadro de IRA severa, com anúria, necessitando tratamento por aproximadamente um mês. O paciente foi submetido a biópsia que revelou achados difíceis de explicar a severidade do quadro clínico, sugerindo apenas alterações isquêmicas tubular. O paciente não apresentou hipotensão nem evidências de miólise (CPK normal) ficando a deposição maciça de microtrombos no glomérulo (como na Síndrome de Coagulação intravascular disseminada) como a mais provável causa. A nefrotoxicidade direta da peçonha também pode ser implicada como fator causal.

1.5 Objetivos

1. Verificar a incidência de IRA em acidentes com Ionomia.
2. Verificar os fatores de risco para desenvolvimento de IRA.
3. Verificar a influência do soro na evolução de IRA e das complicações hemorrágicas.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Local e população de estudo

O trabalho foi desenvolvido no Hospital São Vicente de Paula (HSVP), localizado no município de Passo Fundo, Rio Grande do Sul, referência para atendimento terciário da região norte do Estado. Com capacidade de 470 leitos para internação, o HSVP mantém convênio com a Faculdade de Medicina da Universidade de Passo Fundo, constituindo-se assim em hospital-escola com atendimento tanto para pacientes da rede privada como àqueles ligados ao Sistema Único de Saúde.

Passo Fundo situa-se no Planalto Médio do Rio Grande do Sul, com uma área de 709,36 km² e uma população de cerca de 150.000 habitantes distando 290 km da Capital, Porto Alegre. Constitui centro regional geoeconômico cuja produção agrícola de soja representa importante fonte de divisas e intercâmbio com os municípios vizinhos.

Desse modo, a população estudada foi formada por pacientes oriundos de vários municípios da região norte do Estado, referenciados ao HSVP e acompanhados pela equipe do Serviço de Nefrologia desse hospital.

2.2 Critérios de Inclusão e Exclusão

No período de 1989 a 1998, 461 pacientes com contato com taturana foram selecionados para avaliação, sendo que, para obter uma amostra homogênea, considerou-se apenas os pacientes cujo sangue estava incoagulável, medido pelo tempo de coagulação e com tempo de exposição à peçonha superior ou igual a 10 horas e inferior ou igual a 36 horas, totalizando 134 pacientes.

Foram excluídos da pesquisa os pacientes com história de contato com lagarta e agente causador identificado como sendo outro gênero que não *Lonomia* sp.

2.3 Coleta dos dados

A história e o exame físico foram anotados no prontuário médico-hospitalar. Além disso, elaborou-se um protocolo-padrão para coleta de dados (Anexo 1): dados epidemiológicos: sexo, idade, região anatômica do contato, procedência e tempo decorrido entre o acidente e o atendimento; manifestações clínicas: quadro local, sangramentos, manifestações gerais e complicações; conduta terapêutica: tratamento específico do envenenamento (uso de drogas antifibrinolíticas, sangue e hemoderivados e antiveneno) e tratamento de suporte (procedimentos cirúrgicos e dialíticos).

Os pacientes foram classificados de acordo com a gravidade do acidente em:

Grau 0 – Pacientes sem alterações laboratoriais ou sangramentos acompanhados por 72 horas.

Grau I – Pacientes com alteração de coagulação (aumentado ou incoagulável), com manifestações clínicas, mas sem envolvimento visceral.

Grau II – Pacientes com alterações da coagulação, hematúria macroscópica e hemorragias viscerais acompanhada de distúrbios hemodinâmicos.

O tratamento instituído foi anotado e baseou-se na observação clínica, sem administração de drogas, reposição com concentrado de hemácias ou plasma fresco, ácido ϵ -aminocapróico, numa dose de ataque de 30 mg/kg EV e manutenção de 15 mg/kg de 4 em 4 horas até a normalização das alterações de coagulação. A partir de 1994, o SAL foi introduzido na terapêutica da síndrome hemorrágica, obedecendo ao seguinte critério:

No Grau 0 – paciente não foi tratado

No Grau 1 – SAL – cinco ampolas diluídas em solução fisiológica E.V.

No Grau 2 – SAL – dez ampolas diluídas em solução fisiológica E.V.

Os pacientes foram classificados em 4 grupos, de acordo com o tratamento recebido, que não obedeceu a um critério pré-estabelecido, sendo que inicialmente os pacientes não

foram tratados, mais tarde alguns foram tratados com EACA e, com o desenvolvimento do SAL, alguns foram tratados com SAL isolado ou associado. Os grupos ficaram assim divididos: Grupo 1 - SAL, Grupo 2 - SAL + EACA, Grupo 3 - EACA e Grupo 4 - Não tratado.

A insuficiência renal aguda foi diagnosticada quando a creatinina sérica apresentava níveis iguais ou superiores a 1,5 mg%, (determinação colorimétrica, método de JAFFÉ, tamponado, cinético), cujos valores normais variam de 0,7 mg% a 1,4 mg%. O Fibrinogênio foi determinado pelo método ponderal; o Tempo de Coagulação pelo método Duke; a Uréia pelo método enzimático específico; o tempo de TAP determinado pelo Thromborel S; KPTT pelo reativo de Pathromtin.

2.4 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo de coorte, aberto, controlado, com controles não contemporâneos.

2.5 Análise Estatística

Inicialmente foi realizada a análise estatística descritivas dos dados, sendo apresentadas medianas e amplitudes interquartis (Percentil 25 e Percentil 75) para as diversas variáveis estudadas entre os grupos de tratamento. Optou-se pela mediana e amplitude interquartil devido à acentuada assimetria observada nos dados.

Os grupos foram comparados através do teste não-paramétrico de Kruskal – Wallis com localização de diferenças pelo teste de Dunn.

Em seguida, foi elaborado uma análise de Kaplan-Meier com gráfico invertido, ou seja, 1 – proporção de desfecho. A significância das diferenças neste procedimento foram determinadas pelo teste de log-rank.

O nível de significância adotado foi $\alpha < 0,05$. Os testes estatísticos foram executados com auxílio dos programas Epi-Info V 6 e SPSS V 8.0.

3. RESULTADOS

3.1 Características da amostra

Na Tabela 1 são observados dados demográficos e a incidência de IRA e óbito de quatro grupos de tratamento em estudo.

Apresentam-se as medidas descritivas comparando os quatro grupos de tratamento com mediana (p25-p75) para as variáveis quantitativas.

Tabela 1: Grupos de Tratamento

VARIÁVEL	SAL (n=38)	SAL+EACA (n=18)	EACA (n=19)	Não tratado (n=59)	P*
SEXO					
Masculino	25 (66%)	13 (72%)	15 (79%)	40 (68%)	0,756
Feminino	13 (34%)	05 (28%)	04 (21%)	19 (32%)	
IDADE					
	26 (11-49)	28 (15-42)	12 (07-45)	11 (07-37)	0,125
ESTÁGIO					
I	31 (82%)	16 (89%)	15 (79%)	53 (90%)	0,332
II	07 (18%)	02 (11%)	04 (21%)	06 (10%)	
IRA	3 (7,9%)	1 (5,5%)	1 (5,2%)	3 (5,1%)	0,587
ÓBITO	0	0	1 (5,2%)	1 (1,7%)	0,399

* A comparação de variáveis categóricas utilizou-se o teste de Qui-quadrado e para variáveis contínuas o teste de Kruskal-Wallis.

Observa-se que o sexo masculino foi mais freqüente em todos os grupos estudados. A idade não mostrou diferença significativa entre os grupos de tratamento.

O estágio I configura as alterações de coagulação mais freqüentes entre os grupos. A IRA ocorreu num total de oito casos, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados. O óbito verificou-se em dois casos, grupo EACA e não tratado, sem diferença estatística.

Tabela 2: Função Renal e Coagulação

VARIÁVEL	SAL (n=38)	SAL+EACA (n=18)	EACA (n=19)	Não tratado (n=59)	P*
FIBRINOGEN	18 (0-49)	10 (0-30)	12 (7-45)	46 (15-75)	0,009
IO					
TAPo	22 (7-44)	12 (06-23)	14 (12-37)	12 (12-20)	0,592
KPTTo	58 (45-99)	95 (54-99)	99 (68-99)	99 (72-99)	0,106
Uréia	31 (21-39)	30 (22-38)	29 (21-48)	27 (20-35)	0,759
Creatinina	0,86 (0,62- 1,02)	0,93 (0,64- 1,04)	0,79 (0,51- 1,05)	0,78 (0,68- 1,08)	0,748

* A comparação de variáveis categóricas utilizou-se o teste de Qui-quadrado e para variáveis contínuas o teste de Kruskal-Wallis.

As variáveis bioquímicas, fibrinogênio, KPTT, TAP (no momento zero, ou seja, na admissão hospitalar), não mostraram diferença significativa nos grupos de tratamento, com exceção do fibrinogênio.

3.2 Efeito do Tratamento

Para avaliar a influência do tratamento sobre a recuperação do paciente, comparou-se o tempo de internação com o tempo de retorno das provas de coagulação ao normal nos quatro grupos de tratamento (o tempo de normalização das provas de coagulação foi determinado em dias para atingir um TP \geq 75%, fibrinogênio \geq 100 mg, TC \geq 12' e KPTT \geq 30').

O tempo de internação também foi determinado em dias.

Tabela 3: tempo de normalização da coagulação e tempo de internação de acordo com os tipos de tratamento

VARIÁVEL	SAL (n=38)	SAL+EACA (n=18)	EACA (n=19)	Não tratado (n=59)	P
TEMPO DE NORMALIZAÇÃO DA COAGULAÇÃO	0,5 ^a (0,5-1,0)	0,5 ^a (0,5-1,25)	2,0 ^a (1,0-3,0)	2,0 ^b (1,0-3,0)	<0,001

TEMPO DE INTERNAÇÃO	3,0 ^a	3,0 ^{a,b}	5,0 ^a	5,0 ^b	
	(3,0-5,0)	(2,0-5,25)	(4,0-6,0)	(4,0-7,0)	<0,010

Os valores representam a mediana e a amplitude interquartil (p25-p75). A significância geral foi determinada por teste de Kruskal-Wallis e as letras índice representam diferenças significativas ao teste de comparações múltiplas (Teste de Dunn).

Os dados comparativos referentes ao tempo de normalização da Coagulação e ao Tempo de Internação nos quatro grupos são apresentados respectivamente nas Figuras 1 e 2.

FIGURA 1 e FIGURA 2

3.3 Insuficiência Renal Aguda

Na Tabela 4, são apresentadas as características dos pacientes em estudo com relação à presença de IRA, com Risco Relativo (RR) com intervalo de confiança 95%.

Tabela 4: IRA

VARIÁVEL	PRESENTE n=8 (6%)	AUSENTE n=126(94%)	RR	IC	P
SEXO					
Masculino	06 (75%)	87 (69%)	1,32	(0,28-6,28)	1,00
Feminino	02 (25%)	39 (31%)			
IDADE					
≥40	08 (100%)	30 (24%)	22,1*	(2,89-168,4)	<0,001
<40					
ALTERAÇÕES					
HEMATÚRIA					
Sim	08 (100%)	066 (52%)	7,34*	(0,96-56,39)	0,023
Não	0 (0%)	60 (48%)			
ESTÁGIO					
I	01 (12%)	114 (90%)	42,3	(5,25-325,30)	<0,001
II	07 (88%)	12 (10%)			
HEMATÚRIA					
MICROSCÓPICA					
Sim	08	20	32,40*	(4,27-245,72)	<0,001
Não	0	106			
HEMATÚRIA					
Sim	07 (87%)	13 (10%)	39,90	(5,18-307,08)	<0,001
Não	01 (13%)	113 (90%)			
ÓBITO					
Sim	02 (25%)	00 (0%)	14,36*	(5,74-35,91)	0,001
Não	06 (75%)	126 (100%)			
TEMPO DE					
INTERNACÃO					
Menor ou = 1 dia	1 (13%)	105 (85%)	26,5	(3,40-306,58)	<0,001

Maior 1 dia	7 (87%)	21 (17%)			
TEMPO	DE				
Menor ou = 1 dia	4 (50%)	72 (57%)	0,76	(0,20-2,93)	0,726
Maior 1 dia	4 (50%)	54 (43%)			

*RR ajustado (adicionado 1).

Qui-quadrado.

Verifica-se, na Tabela 4 que os fatores de risco para IRA são:

idade \geq 40 anos;

presença de alterações hemorrágicas;

presença de hematúria microscópica e hematúria macroscópica;

estágio II.

Com relação aos desfechos, verifica-se que os pacientes com IRA tiveram aumento significativo na prevalência de óbito e também o tempo de internação foi significativamente maior.

3.4 Reações ao SAL

Em nossa casuística, observou-se 14% das reações precoces (mecanismo anafilactóide) sendo que os sintomas e sinais mais freqüentes foram: Tosse – 29%; Urticária – 19%; Náuseas / vômitos – 14%; Rouquidão – 9,5%; Estridor laríngeo – 9,5%; Hipotensão / choque – 9,5%; Broncoespasmo – 4,8%; Cólicas abdominais – 4,8%.

Reações pirogênicas foram observadas em 12,7% dos casos, registrando-se: Hipertermia – 53%; Tremores – 27%; Calafrios – 20%.

Reações tardias ocorreram em 2,9% dos casos, provavelmente subestimado pelo não retorno do paciente ao serviço, tendo como única manifestação artralgia.

4. DISCUSSÃO

Os primeiros casos de síndrome hemorrágica secundário ao contato com a taturana foram observados no nosso meio no ano de 1989. A partir de então, os casos tiveram um aumento progressivo, sendo que no ano de 89 registraram-se seis casos; em 1990 ocorreram dez casos, em 1991 – 13 casos; 1992 – 21 casos; 1993 – 72 casos; 1994 – 101 casos; 1995 – 63 casos; 1996 – 43 casos; 1997 – 86 casos e até maio de 1998 – 78 casos. A grande repercussão na mídia e a orientação desenvolvida paralelamente nos municípios referenciou inicialmente , sendo que após, muitos casos foram observados e acompanhados em seu hospital de origem.

No período compreendido entre fevereiro de 1989 e maio de 1998, foram documentados 461 pacientes que tiveram contato com a peçonha da *Ionomia* e que foram avaliados e estadiados em estágio zero, um e dois, conforme o quadro clínico e submetidos a um dos quatro tipos de tratamento.

Grupo 1 – SAL	115 (24,9%)
Grupo 2 – SAL + EACA	55 (11,9%)
Grupo 3 – EACA	47 (10,3%)

Grupo 4 – Não Tratado 244 (52,9%)

Quanto ao estágio, os pacientes foram distribuídos em: Estágio zero - 87 pacientes (18,9%), Estágio um - 316 pacientes (12,6%) e Estágio dois - 58 pacientes (12,6%).

Com o intuito de obtermos uma amostra homogênea, selecionaram-se os pacientes que foram atendidos no hospital São Vicente de Passo Fundo com tempo de exposição à peçonha superior ou igual a dez horas e inferior ou igual a 36 horas, com tempo de coagulação incoagulável, totalizando uma amostra de 134 pacientes.

Os grupos de tratamento descritos na Tabela 1, ficaram com a seguinte distribuição:

Grupo SAL	38	28,4%
Grupo SAL + EACA	18	13,4%
Grupo EACA	19	14,2%
Grupo Não Tratado	59	44,0%

A grande percentagem de pacientes não tratados está relacionada com os primeiros anos em que iniciaram os acidentes com a *Ionomia*, onde a observação e tratamento sintomáticos, com reposição de fibrinogênio era a única opção terapêutica.

A insatisfação na resposta clínica destes pacientes onde o tempo de sangramento mantinha-se evidenciado com todos os riscos inerentes a anticoagulação, levou à constatação da necessidade do desenvolvimento de um soro antiveneno.

Wilmar Dias da Silva e cols.³⁵, do Instituto Butantan, desenvolveram um soro obtido da imunização de cavalos, os quais foram inoculados por via intradérmica com quatro doses de extrato de espículas da *Ionomia*, obtendo-se um plasma

hiperimune, que foi purificado e esterilizado, sendo então distribuído em ampolas de 5ml.

O SAL foi testado em ratos, num trabalho de Gonçalves et al*, onde se inoculou o extrato de *lonomia* em ratos machos wistar, tendo o sangue sido colhido em tempos diferentes de quinze minutos, uma hora e seis horas, correspondendo à fase precoce, intermediária e tardia do envenenamento. O grupo de animais (cada grupo com quatro animais), foi submetido a quatro diferentes de tratamento a saber, solução salina, EACA, SAL + EACA e SAL, coletando-se uma amostra de sangue após seis e vinte e quatro horas da instituição do tratamento. Os parâmetros de coagulação utilizados foram fibrinogênio, KPTT, Tempo de Protombina, Tempo de Trombina e hematócrito. Observou-se queda do fibrinogênio já nos trinta primeiros minutos do envenenamento, e após uma hora tornou-se indetectável, havendo recuperação nos níveis hemostáticos somente quarenta e oito horas após o contato, mas com valores inferiores aos normais. Na comparação dos tratamentos, o grupo tratado com SAL isolado apresentou a melhor recuperação dos níveis de fibrinogênio quando comparados aos outros grupos, sendo que no grupo tratado com EACA houve grande incidência de mortes nas vinte e quatro horas após o tratamento, (três óbitos em quatro) enquanto a associação SAL + EACA não apresentou vantagens sobre o uso isolado de SAL.

4.1 Características da Amostra

Ao se analisarem as diversas variáveis descritivas entre os quatro grupos de tratamento, observamos que houve uma distribuição homogênea destes pacientes, visto que não houve diferença significativa entre os diversos grupos estudados.

Quanto ao sexo, a distribuição foi uniforme ($P=0,756$ – Qui-quadrado), com predomínio do sexo masculino. A maior prevalência do sexo masculino nos diversos grupos, coincide com a observada na casuística de Duarte³⁷ e nos casos descritos por Arocha-Piñango^{6,7,8,9}. Este achado, também, ocorre entre os acidentes ofídicos, chegando a uma prevalência de 70%, segundo Barraviera et al¹⁶. e pesquisas realizadas no manual do Ministério da Saúde⁵⁹. Esta prevalência é explicada, provavelmente, pelo fato de os acidentes acontecerem na zona rural, onde o homem está mais exposto, por ser ele quem realiza os trabalhos externos, enquanto a mulher fica mais restrita aos afazeres da casa.

Quanto à idade, não houve diferença significativa entre os grupos ($P=0,125KW$), observando-se que a população era pouco mais jovem no grupo tratado com EACA e no Grupo não tratado. A observação do maior envolvimento de jovens e adultos jovens também é verificada por Duarte^{37,39} e Arocha^{6,7,8,9}, em seus estudos. Nos acidentes ofídicos, a predominância está na faixa etária dos trabalhadores ativos, variando de 15 a 49 anos, segundo dados do Ministério da Saúde.

Quanto ao estágio que nos revela o grau de envolvimento clínico, não houve diferença entre os grupos avaliados ($P=0,332$), demonstrando que na admissão hospitalar os grupos possuíam estágios de apresentação e severidade semelhantes, tendo sido o estágio 1 mais prevalente que o estágio 2, traduzindo um maior número de casos leves e com boa evolução clínica por conseguinte.

Quanto à prevalência de IRA entre os grupos estudados, também não houve diferença significativa ($P=0,587$), sendo que esta variável, como as demais, é determinada na admissão hospitalar, não sofrendo, portanto, influência do tratamento. Observou-se maior número de IRA nos grupos Sal (três casos) e no

grupo não tratado (três casos), enquanto nos outros dois grupos foram admitidos um caso em cada grupo, a saber, grupo EACA e grupo EACA + SAL. A Ocorrência de IRA será analisada mais adiante neste trabalho.

Quanto ao número de óbitos verificados nesta amostra, registraram-se dois, um no grupo EACA e um no Grupo Não tratado, achados que não apresentaram diferença estatisticamente significativa ($P=0,399$). Fraiha Neto⁴¹, em 1984, reuniu, apesar das dificuldades de notificação, 26 casos no Amapá, num período de cinco anos, relatando 12 óbitos com uma letalidade de 38%. Duarte, em seu estudo, apresentou dentre seus 286 casos, cinco óbitos, uma incidência semelhante a de Duarte, cerca de 1,5%, que estão inseridos na fase inicial do trabalho, quando não se dispunha do SAL, e apesar de não significativo para a amostra, ocorreram tão somente nos grupos não tratados com Sal ou não associado a ele. Ao analisarmos os desfechos tempo de recuperação e de hospitalização, poderemos observar a sua influência com relação a esta variável.

As variáveis bioquímicas da coagulação sangüínea e da função renal, apresentadas na tabela 2, que reproduzem alterações no tempo dito zero, ou seja, na admissão hospitalar, não mostram alterações significativas entre os grupos estudados, sendo o TAP ($P=0,592$), KPTT ($P=0,106$) uréia ($P=0,759$) creatinina ($P=0,748$) e o fibrinogênio ($P=0,009$). Destes, a diferença do fibrinogênio foi estatisticamente significativa, entretanto os níveis foram inferiores nos grupos que receberam tratamento, o que poderia constituir fator de maior risco de sangramento e de pior prognóstico nestes grupos¹⁰.

4.2 Efeito do Tratamento

Ao analisarmos a influência dos diversos tratamentos sobre os pacientes anticoagulados pela peçonha, utilizando o desfecho tempo de normalização das coagulação (em dias) e o tempo de internação (em dias), apresentado na Tabela 3 e nas Figuras 1 e 2, podemos observar que o tempo de normalização da coagulação nos grupos tratados com SAL isolado ou associado com EACA, atingiu o padrão médio esperado em 0,5 dia, ou seja aproximadamente 12 horas, enquanto que o grupo não tratado apenas com EACA demorou 2,0 dias, ou seja 48 horas, para atingir o mesmo padrão. Se nos reportarmos, aos primeiros casos tratados e descritos por Arocha-Pinãngo, obteremos uma clara visão evolutiva do tratamento: em 1967, relata cinco casos de pacientes que entraram em contato com a *Ionomia* (*achelous*) num período de oitos anos, quando dois casos foram tratados com sangue, corticóide (prednisona) e o quadro hemorrágico persistiu por cinco semanas; um caso recebeu EACA em adição à terapêutica anterior e o quadro persistiu por três semanas; um caso foi tratado com fibrinogênio, EACA e aprotinina, e o quadro se estendeu por duas semanas; um caso tratado com fibrinogênio e aprotinina, a recuperação ocorreu em duas semanas.

Em 1988, a mesma autora¹⁰ descreve 18 casos, em 14 adultos (11 homens e três mulheres) e quatro crianças (7 a 12 anos), que fora selecionados em três grupos de tratamento.

Grupo 1 =>recebeu sangue total com ou sem crioprecipitado ou plasma fresco.

Grupo 2 =>recebeu aprotinina (Trasylol) ou EACA e terapia de reposição.

Grupo 3=>recebeu apenas fibrinogênio humano e aprotinina.

Setenta e duas horas depois de instituída a terapêutica, os pacientes foram reavaliados, sendo que os pacientes do grupo 1 apresentaram redução do número

de plaquetas, do plasminogênio, fator II, V, VII e VIII; apresentaram leve aumento do fibrinogênio. A recuperação deste grupo foi considerada leta.

O grupo 2 apresentou discreta diminuição das plaquetas, sem as alterações severas nos fatores de coagulação observados no grupo 1.

No grupo 3, observou-se que a hemorragia cessou após poucas horas. Não houve alterações plaquetárias ou decréscimo de outros fatores de coagulação. A recuperação aconteceu em oito dias.

Arocha concluiu que a redução das plaquetas e do fator II e o aumento dos fatores de degradação do fibrinogênio nos pacientes que receberam terapia de reposição, confirmava a presença de atividade pró-coagulante, e que só era evidenciável quando se adicionava fatores de coagulação, oferecidos na reposição. A partir daí, foi contra-indicada a reposição com sangue total¹⁰.

Em 1992, Arocha-Pinãngo¹¹, descreve seis novos casos na Venezuela, transcorridos num período de três anos, sendo que cada caso foi tratado diferentemente. Os casos chegaram até ela com vários dias pós contato com a *lonomia*, (um cerca de cinco dias após o contato), mas mesmo assim com evidências de alterações de coagulação num período de 4 a 10 dias pós acidente (prolongamento do TP, KPTT e fibrinogênio baixo). O acompanhamento laboratorial de dois pacientes é mostrado, sendo que as alterações se corrigem com exceção do fibrinogênio, onde num caso persiste baixo por 25 dias (menor que 120mg).

A autora acredita que, na maioria dos casos, a intensidade do sangramento pode estar associada ao grau de hipofibrinogenemia, cuja alteração é precoce nos acidentes e melhora paralelamente com o estado clínico. Refere forte associação entre queda do fator XIII e achados de sangramento, sendo que num caso

examinado, onde o sangramento foi evidenciado ainda após dez dias pós contato, observou-se máxima depleção de fibrinogênio e fator XIII¹¹.

O conhecimento de que um paciente anticoagulado, ao receber o soro, retorna aos parâmetros de coagulação normais em média 12 horas após, traduz a grande conquista obtida com o soro antilonômico. Reduzindo o tempo de anticoagulação, reduzimos o risco do paciente em desenvolver sangramentos, principalmente em pacientes com outras patologias concomitantes, como pacientes diabéticos, hipertensos e diminuimos a probabilidade de sangramentos secundários a traumas em qualquer nível, sejam escoriações ou em nível central.

As reações decorrentes da soroterapia em nossa casuística, foram relativamente baixas, ocorrendo reações precoces (anafilactóide) em 14% e pirogênicas em 12,7% dos casos, enquanto a literatura mostra 20% a 30% de reações com o soro antiofídico.

O desfecho tempo de internação também foi menor no grupo tratado com SAL e SAL + EACA, conforme se observa na Tabela 3, apesar de não haver significância estatística, podendo ter influenciado no seu resultado fatores outros como, por serem a maioria pacientes provenientes do interior, dependiam de transporte, o que, às vezes, retardava sua alta hospitalar, e sua recuperação devido a patologias coadjuvantes.

4.3 IRA

Dentre os 134 casos selecionados e avaliados, ocorreram oito casos de IRA, com uma incidência de 6%, semelhante à encontrada por Duarte^{37,39}, quando

analisou 286 casos com 5,2% de IRA, sendo o seu estudo o primeiro a descrever este tipo de complicação.

Se compararmos casos de IRA secundária a outros agentes, por exemplo, decorrente do *plasmodium falciparum*, causador da malária, numa revisão de Bulsol et al²¹. no Amazonas, período de 1977 a 1995, foi observado um aumento no diagnóstico de IRA que, segundo os autores, foi devido a uma avaliação mais intensiva da função renal e, com o advento de novos medicamentos, obteve-se uma queda progressiva na mortalidade, sendo que entre 1977 – 1983 houve prevalência 3,2% de casos de IRA, numa casuística de 2222 casos, com 0,8% de óbito: entre 1984 – 1989 4,8% de IRA num total de 1734 casos com 0,7% de óbitos e entre 1990 e 1995 5,2% de IRA num total 1242 casos com 0,4% de óbitos.

Entre os pacientes com acidente ofídico, a prevalência de IRA é muito variável, sendo que num estudo clinicopatológico de 29 casos de ofidismo em São Paulo⁵⁸, analisamos num período de vinte anos, ocorreram quatro casos de IRA, prevalência de 13,8%, e mortalidade de 10%.

Numa revisão chinesa, de 4860 casos de ofidismo (viper)⁷⁷ ocorridos no período de 1984 a 1991, 48 pacientes desenvolveram IRA, prevalência de 0,99%, sendo que cinco pacientes evoluíram ao óbito (10,4%) com severa insuficiência renal.

Chugh²⁹, na Índia, numa revisão de 2986 casos ocorridos num período de 28 anos, relatou que 113 pacientes (3,8%) dialisaram por IRA secundária a Necrose Tubular, sendo que 56,6 % foram de causas obstétricas e 43,4% de causas não obstétricas e, dentre estas, 14,2% foram causadas por ofidismo.

O mesmo autor descreve 157 pacientes com acidentes ofídicos, obtendo uma incidência de IRA em 45 pacientes (28,7%), e o aspecto histológico mais freqüente

foi o de necrose tubular aguda em 23 pacientes, com óbito em quatro casos e necrose cortical bilateral em dez pacientes, tendo ocorrido oito óbitos.

Amaral et al⁵., relataram 22 pacientes com IRA secundário a acidente botrópico em Minas Gerais, num período de julho/71 a julho/81, sendo que sete destes apresentaram histologia compatível com necrose cortical, suspeitada quanto a fase oligoanúrica oscilava entre a 21 a 28 dias, ou quando o paciente, mesmo na fase poliúrica, mantinha altos níveis de uréia e creatinina após a interrupção do programa dialítico. Em um caso observou-se calcificação renal. O óbito ocorreu em três casos (13,6%).

Num estudo retrospectivo de quarenta pacientes vitimados pela peçonha crotálica, Barraviera¹⁶, descreveu uma mortalidade de 5%, sendo que dois pacientes dentre nove vistos após seis horas do acidente, morreram. Nenhum caso de IRA foi verificado, sugerindo o autor que o uso de soro antiofídico nas primeiras horas, a hidratação parenteral, alcalinização da urina com bicarbonato de sódio e a indução da diurese com solução osmótica, tenham sido os responsáveis pela sua ausência.

Analisando os nossos casos de IRA, cuja prevalência foi de 6%, observamos que o sexo masculino foi mais prevalente, ocorrendo em 75% dos casos, o que foi evidenciado anteriormente e se repete na literatura para outros acidentes exógenos^{16,24,30}.

Dentre os possíveis fatores de risco para o desenvolvimento de IRA estudados em nossa amostra, encontramos: idade acima de quarenta anos (RR=22,1), presença de alterações hemorrágicas (RR=7,34) e estágio grau 2 (RR=42,3). Estes achados demonstram que os indivíduos mais idosos (provavelmente pela presença de outras co-morbidades) e aqueles com maior alteração da coagulação e quadro clínico de maior severidade são aqueles nos

quais a IRA é uma complicação mais provável de ocorrer, talvez merecendo então maior ênfase nos cuidados iniciais e no tratamento.

A hematúria microscópica esteve presente em todos os casos de IRA. RR de 32,4 e hematúria macroscópica em 87% dos casos de IRA com um RR de 39,9. A hematúria *per se*, não causa dano à célula tubular, mas a hemoglobina, como discutido anteriormente, traria lesão²⁰. Entretanto não foi evidenciada hemoglobinúria em nossos pacientes, e a alta prevalência de hematúria nos casos que desenvolveram IRA talvez não represente um fator de risco para IRA pela hematúria propriamente, mas como um marcador da severidade do quadro hemorrágico.

O tempo de internação foi maior nos pacientes que desenvolveram IRA, com 87% destes permanecendo internados por mais de uma dia, e estes pacientes pertenciam ao estágio 2 (88%), pacientes considerados clinicamente mais graves e por estes pacientes apresentarem maior severidade de seu quadro clínico, obviamente necessitaram de uma maior período de internação, quantificado como maior que um dia. A presença de IRA é, sem dúvida, uma causa importante de maior período de hospitalização, secundário a qualquer causa desencadeante.

O tempo de normalização dos fatores da coagulação foi semelhante entre os pacientes com IRA que permanecerem até um dia internados e os que permanecerem mais de um dia. O tratamento não influenciou o aparecimento de IRA, visto que esta complicação ocorre anteriormente e é diagnosticada na admissão hospitalar.

Dentre os oito casos de IRA ocorridos nesta amostra, dois óbitos se verificaram (25%), tendo sido estes pacientes submetidos, um, ao tratamento com EACA e o outro pertencia ao grupo não tratado. Deve-se enfatizar que, em toda a

amostra ocorreram dois óbitos, óbitos estes que se apresentaram com IRA. Apesar de a casuística ser pequena no que tange aos casos de IRA, o fato de não termos tido óbitos nos pacientes tratados com SAL isolado ou associado, sugere a superioridade do efeito do soro antiveneno. Ocorreram três casos de IRA (7,9%) no grupo tratado com SAL, prevalência esta que não é influenciada pelo tratamento, visto que o diagnóstico de IRA é feito na admissão hospitalar e, a partir daí, sofrendo interferência do tratamento, o que foi bem demonstrado pelo tempo de recuperação e internação.

Como em todos os casos de IRA, os fatores de risco são maiores em pacientes mais idosos, sendo que em nossa casuística, as crianças apresentam uma evolução benigna, e isso seria explicado pela ausência de doenças concomitantes. Levando-se em conta a ação de toxinas exógenas, é importante o grau de hidratação do paciente e a precocidade da administração do antiveneno^{51,55}.

Os mecanismos capazes de desencadear os quadro de IRA nos acidentes com *Ionomia*, não estão ainda elucidados, e os achados anatomopatológicos não explicam a severidade do quadro clínico com que nos deparamos.

A IRA, desenvolvida nestes pacientes, não parece enquadrar-se na classificação de azotemia pré-renal, pois não há evidência de redução de volume sanguíneo arterial efetivo, visto que estes pacientes não apresentaram sinais ou sintomas de hipotensão ou desidratação. Poderíamos enquadrar a IRA por contato com taturana na azotemia renal intrínseca, por ação tóxica direta da peçonha na redução do RFG por vasoconstrição, ou atribuir à ação da hemoglobina, uma ação vasoconstritora por inibir a produção do fator relaxante endotelial²². A hemoglobina e a mioglobina, quando injetadas *in vivo*, não apresentam nefrotoxicidade importante, mas ambas induzem vasoconstrição intra-renal, talvez por inibir a ação

vasodilatadora do óxido nítrico na microcirculação renal⁷⁵. Sabe-se que os compostos ferrosos levam ao desequilíbrio entre a oferta e a demanda de oxigênio, diminuindo o oxigênio em áreas hipóxicas do rim, e ao estímulo da produção local de hidróxidos que, por sua vez, promovem a agressão tubular⁷⁶. Porém, não há evidências clínicas de hemólise nem miólise (CPK normal).

As biópsias efetuadas nestes pacientes mostram que não há aumento da celularidade do glomérulo e tampouco se evidencia aumento da espessura da membrana basal glomerular. Os túbulos por sua vez apresentam cilindros granulosos que, segundo Brady et al.²⁰, é um achado característico da NTA isquêmica em humanos, o que ele explica como sendo compostos de proteínas, predominantemente glicoproteínas de Tamm-Horsfall, e também de células provenientes da borda em escova e de outros restos celulares. Parece ainda haver envolvimento das moléculas de adesão celular na formação destes cilindros. Nas células que revestem os túbulos encontrou-se um citoplasma “rendilhado”, com microvacúolos, achados compatíveis com NTA.

Em um caso examinado, a imunofluorescência foi negativa.

Estes achados anátomo-patológicos não reproduzem a severidade clínica que ocorre, mas segundo Brady et al.²⁰, a disparidade clinicopatológica entre a severidade da insuficiência do RFG e as lesões histopatológicas na biópsia, são um paradoxo bem reconhecido da NTA. Como cada porção do nefron funciona morfológica e funcionalmente como uma entidade agindo em série com outros segmentos, áreas focais de necrose e formação de cilindros vistos histologicamente podem, teoricamente, comprometer severamente a função de todo um nefron por causar retorno do filtrado tubular ou obstrução tubular.

Portanto embora as evidências não sejam conclusivas, parece-nos mais provável que a IRA se desenvolva nestes pacientes em consequência de necrose tubular aguda multifatorial (isquemia, ação tóxica direta da peçonha, vasoconstrição renal etc.).

5. CONCLUSÕES

1. A prevalência de IRA nos acidentes com a taturana foi de 6%.
2. Os fatores de risco para o desenvolvimento de IRA foram:
 - Idade acima de quarenta anos
 - Presença de alterações hemorrágicas
 - Quadro clínico compatível com estágio 2
 - Presença de hematúria
3. Os pacientes que usaram SAL tiveram uma significativa redução no tempo de normalização da coagulação e no tempo de internação, não havendo influência do mesmo sobre a evolução da IRA.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACHARYA VN, KHANNA UB, ALMEIDA AF, et al. Acute renal failure due to viperine snake bite as seen in tropical Western India. **Renal Failure**, 11 (1): 33-35, 1989
- 2..ALVARENGA, Z. A Taturana. **Annaes do VII Congresso Brasileiro de Medicina e Cirurgia**. Belo Horizonte. Vol II, p. 132-35, 1912.
3. AMARAL CFS, REZENDE NA, SILVA AO da, et al. Insuficiência renal aguda secundária a acidentes botrópico e crotálico. Análise de 63 casos. **Rev Inst Méd Trop**. São Paulo 28(4): 220-227, 1986.
4. AMARAL CFS, SILVA O da, GODOY P, MIRANDA D. Renal cortical necrosis following Bothrops jararaca and B. jararacussu snake bite. **Toxicon** 23: 877-885,1995.
5. AROCHA-PIÑANGO CL. Fibrinólisis producida por contacto com orugas: comunicaci3n preliminar. **Acta Cient Venezolana**; 18:136-9,1967.
6. AROCHA-PIÑANGO CL, Larissa M. Fibrinolysis produced by contact with a caterpillar. **Lancet I** (7599): 810-2,1969.
7. AROCHA-PINANGO CL, PERALES J, GORZULA S. Agentes fibrinolíticos presentes em los líquidos biológicos de una oruga. **Acta Cient Venezolana** 28:284-9,1977.

-
8. AROCHA-PIÑANGO CL. Enfermedad hemorrágica por orugas amazônicas. Una revisión. **Interciencia** 12:16-20, 1987.
 9. AROCHA-PIÑANGO CL, BOSCH NB, NOEUL AL, et al. Fibrinolytic and procoagulant agents from a Saturnidae moth caterpillar. In: PIRKLE H, MARKLAND F eds. **Hemostasis and animal venoms**. Marcel Dekker: New York, 223-240, 1988.
 10. AROCHA-PIÑANGO CL, BOSCH NB, TORRES A, et al. Six new cases of caterpillar-induced bleeding syndrome. **Thromb Haemost.** 67(4): 402-7, 1992.
 11. AZEVEDO-MARQUES MM, CUPO P, COIMBRA TM, HERING SE, ROSSI MA E LAURE CJ. Myonecrosis, myoglobinúria and renal failure induced by South American rattlesnake (*Crotalus durissus terrificus*) envenomation in Brazil. **Toxicon**, 23:631-636, 1985.
 12. AZEVEDO-MARQUES MM, HERING SE E CUPO P. Evidence of crotalus durissus terrificus (South American Rattle Snake) envenomation in human myolysis rather than hemolysis. **Toxicon**, 25:1168, 1987.
 13. BARRAVIERA B, BORJORNO Jr JC, ARKADID, DOMINGUES M, PEREIRA PC, MENDES RP. A retrospective study of 40 victims of crotalus snake bites. **Rev soc bras med trop** 1989; 22(1):5-12.
 14. BARROS E, DUARTE AC, KELEN SE, et al. Modelo experimental de distúrbio hemorrágico em ratos causado pelo *Lonomia obliqua*. Trabalho apresentado no **1º Encontro de Acidentes por Animais Peçonhentos**. Porto Alegre, 1992.
 15. BRADY HC, BRENNER BM, LIEBERTHAL W. Acute renal failure. **The Kidney**. 5ed. WB Saunders; p. 1200-1238, 1996.

-
16. BULSOL WS, SILVA EB, GAZZANA ML. Atualização em Insuficiência Renal Aguda: alterações renais em pacientes com malária por *Plasmodium falciparum*. **J Brás Nefrol** 1998; 20(2): 198-206.
17. BURDMAN EA, ANTUNES I, SALDANHA LB e ABDULKADER R.C.R.M. Severe acute renal failure induced by the venom of *Lonomia caterpillars*. **Clinical Nephrol** 46(3), 1996.
18. BURDMANN EA, BARCELLOS MA, CARDOSO JL et al. Acute interstitial nephritis after snake bite. **Renal Fail.** 11:51-52, 1989.
19. BURDMANN EA, JUNIOR JMV e VIDAL EC. Nefropatia tóxica e túbulo intersticial. In: RIELLA MC. **Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 339-341, 1996.
20. BURDMAN EA, WORONIK V, PRADO EB. Snake bite induced acute renal failure: An experimental model. **Am J Trop Med Hyg**, 48-82-88, 1993.
21. CARDOSO JLC, FRANÇA FOS, EICKSTEDT VRD, BORGES I E NOGUEIRA MT. Loxoscelismo: estudo de 242 casos (1980-1984). **Ver Soc. Brás Toxicol** 1 (1 e 2): 58-60, 1988.
22. CARDOSO JLC, FAN HW, FRANÇA FOS et al. Randomized comparative trial of three antivenoms in the treatment of envenoming by lanceheaded vipers (*Bothrops jararaca*) in São Paulo, Brazil. **Q. J. Med** 86:315-25, 1993.
23. **CHÁCARAS E QUINTAIS**. Editorial. Lagartas urticantes, 85:75, 1952.
24. CHUGH KS, PAL Y, CHAKRAVARTH RN, et al. Acute renal failure following poisonous snakebite. **Am J Kidney Dis.**, 4 (1):30-8, 1984.
25. CHUGS KS, JHO SAKHUJA V, JOSHI K. Acute renal cortical necrosis – a study of 113 patients. **Renal Fail**; 16(1): 37-47, 1994.

-
- 26.COIMBRA TM, CIESLINSKI DA, HUMEL HD. Epidermal growth factor accelerates renal repair in mercurit chloride nephrotoxicity. **AM J Physiol**; 259:438-443, 1990.
- 27.COIMBRA TM. Participação de fatores de crescimento na regeneração celular pós necrose tubular aguda. **J Brás Nefrol** 1997; 19:169-175.
- 28.DIAS DA SILVA W. CAMPOS ACMR, GONCALVES LRC, et al. Development of na antivenom against toxins of *Lonomia caterpillars*. **Toxicon** 34(9): 1045-9, 1996.
- 29.D'AVILA DO, TRAEZEL M, GLOCK L, et al. Insuficiência renal aguda tratada por diálise em unidade de tratamento intensivo (análise de 124 pacientes consecutivos). **J Bras Nefrol**; 19(1) 21-31, 1997.
- 30.DUARTE AC, CAOVIALLA J, LORINI I et al. Insuficiencia renal aguda por acidente com lagartas. **J Brás Nefrol**, 12: 1984-87, 1990.
- 31.DUARTE AC, CRUSIUS PS, PIRES CAL et al. Intracerebral hemorrhage after contact with *Lonomia caterpillars*. **Lancet** 348: 1033,1996.
- 32.DUARTE AC, WALTER GM, BARROS e LORINI I. Insuficiência renal aguda nos acidentes com *Lonomia obliqua*. **Nefrologia latino-americana** 1 (1): 38-40,1994.
- 33.FRAIHA H, BALLARINI AJ, LEÃO RNA, et al. Síndrome hemorrágica por contato com larvas de mariposa (Lepidóptera, saturnidae). In: Evandro Chagal, 50 anos de contribuição às ciências biológicas e à medicina tropical. Belém: Fundação de Saúde Pública, 2:811-8, 1986.
- 34.GROENVELD ABJ, TRAN DD, VAN DER MENLEN J et al. Acute renal failure in the medical intensive care unit: predisposing, complicating factors and outcome. **Nephron**; 59:602-610, 1991.

-
35. HUMES HD, CIESLINSKI DA, COIMBRA TM, JOHNSON FL. Mitogenic response of rabbit renal proximal tubule cells to various growth factors. **Clin Res** 1989, 37:492A.
36. KANO R. Venomous Lepidoptera. **Jpn J Sanit Zool.** 18: 170, 1967.
37. KATZENELLENBOGEN L. Caterpillar dermatitis as an occupational disease. **Dermatologica** 111:99, 1998.
38. KELLEN EMA, PICARELLI ZP, DUARTE AC. Hemorrhagic syndrome induced by contact with caterpillars of the genus *Lonomia* (Saturniidae, Hemileucidae). **J Toxicol** 14(3): 283-308, 1995.
39. KHAN IH, CATTO GR, EDWARD N, et al. Acute Renal Failure; factors influencing. Nephrology referral and outcome. **QJM**; 90(12): 781-5, 1997.
40. LEMAIRE C. Revision du genre *Lonomia Walker* (lep attacidae) **Ann Socent Fr** 8(4): 767-861, 1972.
41. LIANO F, PASCUAL J. Outcomes in acute renal failure. **Semm Nephrol**; 18 (5): 541-50, 1998.
42. MILANI Jr R, JORGE MT, de CAMPOS FP et al. Snakebites by the jararacussu (bothrops): clinicopathological studies of 29 proven cases in São Paulo State, Brazil. **Q J M**; 0(5):323-34,1997.
43. MINISTÉRIO da saúde. Fundação Nacional de saúde. **Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos.** 9-12,21-30, 1998.
44. ROUTH SG, BRIGGS JD, MONE JE et al. Survival from acute renal failure with and without multiple organ dysfunction. **Postgrad Med J.** 1980, 56:244-247.

-
45. SHABLEY PF, SHAPIRO JI, CHAN, et al. Acidosis and hypoxic medullary injury in the isolated perfused kidney. **Kidney Int.** 34: 791. 1988.
46. WEINBERG JM. The cell biology of ischemic renal injury. **Kidney Int.** 39:476, 1991.
47. ZOU RL, ZHANG YM. Acute renal failure caused by viper: report of 48 cases. *Chung Hua Wai Ko Tsa Chih*, 32(2):119-20, 1994.