

OBSERVAÇÕES MISCELÂNEAS SÔBRE PEÇONHAS OFÍDICAS E ANTIVENENOS

W. H. A. SCHÖTTLER

(Laboratório de Farmocologia, Instituto Butantan)

No decorrer de extensa investigação sôbre as propriedades imunológicas das principais peçonhas botrópicas do Brasil e dos antivenenos a elas correspondentes, cujos resultados foram publicados em outra revista (30), fizeram-se numerosas observações e algumas pesquisas complementares, que não deviam ser incorporadas áquêle artigo por não se enquadrarem bem no tema aí debatido. Êstes achados e a sua significação são apresentados aqui, não só pelo possível interêsse para outros pesquisadores dêste campo, mas também porque se relacionam, em parte, com outras investigações sôbre venenos atualmente em andamento neste Instituto. Para os pormenores completos dos dados experimentais, confronte-se a publicação (30) acima mencionada.

REAÇÃO DE CAMUNDONGOS À INOCULAÇÃO PARENTERAL DO VENENO

Imediatamente após a injeção endovenosa de altas doses de veneno, os animais apresentam sinais de grande excitação, saltam e têm convulsões violentas, durante as quais certo número sucumbe em poucos minutos. Hemóptise abundante é bastante comum em tais casos. Outros animais entram em estado de coma profundo, no qual morrem no espaço de alguns minutos até algumas horas. Ainda outros camundongos se restabelecem do coma e, depois de passarem horas em aparente bem-estar, morrem mais tarde, ou sobrevivem definitivamente.

Em animais que receberam a peçonha por via subcutânea geralmente não se observam sintomas imediatos da intoxicação, afora certa inquietação. Então, conforme a severidade do envenenamento, torna-se manifesto colapso progressivo, do qual os animais raramente recuperam. Ao mesmo tempo começam a aparecer

Recebido, para publicação, em 25.V.1955.

hemorragias subcutâneas, com gangrena e necrose subseqüentes no local da injeção. Este sintoma só, quando não acompanhado de colapso geral, não constituiu medida pela qual se deduza o prognóstico, pois camundongos com lesões locais muito extensas sobrevivem com bastante freqüência.

O comportamento e os sintomas observados nos animais eram iguais em seguida à inoculação de ambos os tipos de peçonha, excetuado somente o veneno de *jararacussu* L-7 por via subcutânea. Neste caso, cerca de 10% dos animais que haviam recebido esta peçonha só ou combinada ao soro antipeçonhento, e que tinham sobrevivido um dia no mínimo, desenvolveram exoftalmia unilateral, que atingiu enormes proporções. Em geral esta lesão se tornou perceptível 24 horas após a injeção do veneno e alcançou o máximo no segundo dia. Uns dias depois, o globo ocular afetado entrava em necrose (Fig. 1). A dissecação revelou, nos casos mais avançados, necrose caseosa do globo ocular e dos tecidos anexos. O exame histológico de um caso severo mostrou uma zona hemorrágica sob o epitélio da conjuntiva palpebral; um foco hemorrágico extenso na câmara anterior, sob a córnea e contornando o cristalino, e forte hiperemia do nervo óptico. Num outro caso havia hemorragia em todas as câmaras, anterior e posterior, e nos tecidos orbitários peri-oculares, invadindo os tecidos gorduroso e muscular estriado da órbita; intenso grau de vaso-dilatação em pré-estase; início de leucodiapedese em alguns vasos. Em casos de menor gravidade foram encontradas somente congestão e hemorragias peri-capilares. Este fenômeno, não ligado à morte ou sobrevivência e atualmente sem explicação razoável, não foi observado quando se empregaram duas outras amostras da mesma peçonha.

A intensidade das reações locais determinadas pela injeção subcutânea dos venenos puros ou das misturas peçonha-antiveneno é representada na Tabela I. Deve ficar entendido que a divisão da escala contínua da lesão local em cinco graus arbitrários é baseada apenas nas impressões pessoais do autor. Uma vez que os graus intermediários tinham de ser avaliados para menos ou para mais, para serem enquadrados neste esquema, somente devem ser consideradas significativas diferenças de ++ ou maiores.

A inspeção desta tabela revela que o grau da lesão local provocada pelas sete amostras de peçonha experimentadas não depende da toxicidade de um veneno, mas sim da quantidade absoluta de toxina inoculada. Assim, a LD₅₀ do veneno *alternata* (15.80 mg/kg) está situada na zona de reações leves até médias, enquanto que a da peçonha de *atrox* (80.99 mg/kg) se acha bem dentro da zona de destruição local mais severa de tecido. O fator hemorrágico dos venenos é neutralizado até certo grau por antivenenos tanto homólogos quanto heterólogos (dentro de um mesmo gênero). Não há, porém, congruência entre a neutralização das atividades locais destas peçonhas e a da sua toxicidade total, como é demonstrado pelo caso do veneno *cotiara* e seu anti-soro específico.

DISCUSSÃO

A semelhança entre o quadro clínico do envenenamento ofídico e os sintomas que acompanham várias formas de choque já foi comentada por Essex & Markowitz (5), Moon (16) e outros, e é confirmada pelos achados de Witham *et al.* (37). Moon & Kennedy (17) mostraram que tecido muscular triturado e introduzido na cavidade peritoneal em dose de menos de 0.5% de peso do corpo é suficiente para produzir choque fatal em cães. Estas e outras observações semelhantes de outros pesquisadores sugeriam o estabelecimento de uma ligação causal entre o extenso dano local provocado por numerosas peçonhas ofídicas (23-27) e o aparecimento de um colapso da circulação sanguínea parecido com choque. Dêste modo, Schaumann (22) distinguiu dois princípios tóxicos em venenos de ação local, inoculados por via subcutânea, sendo um o fator tóxico propriamente dito, devido ao qual os animais morrem em 24 horas ou menos, e o outro o componente hemorrágico, que provoca "morte tardia", i. e., depois de mais de 24 horas, pela lesão severa dos tecidos no lugar da injeção ou, em outras palavras, por choque traumático. Tal distinção entre os dois mecanismos é, evidentemente, bastante arbitrária, pois é fato bem sabido que a morte por trauma local, tal como contusão muscular, queimaduras etc., tanto pode ocorrer dentro de poucas horas como levar até alguns dias depois da lesão, sendo igual o prazo de sobrevivência na morte pelo envenenamento por peçonhas ofídicas isentas de atividades locais, quer em animais de laboratório (24, 27) quer no homem (1). As observações desconcertantes de Schöttler (24), observando que animais com trauma local aparentemente severo freqüentemente não pareciam muito afetados, puseram em dúvida a importância do dano provocado pela peçonha no lugar da injeção. É bem possível que seja superestimada, pelo observador, a importância da destruição local de tecido e do edema sanguíneo, que raramente ultrapassa um terço da superfície do corpo em animais de pequeno porte. Por outro lado tem sido descrito com freqüência choque fatal resultante de lesões relativamente pequenas, o que também evidenciam as pesquisas de Moon & Kennedy (17).

O mecanismo do choque em geral ainda é assunto muito controvertido, e o do choque produzido pela inoculação subcutânea de venenos dotados de ação local, aliás a via mais comum de introdução da peçonha em casos de ofidismo, é ainda mais complicado pelos efeitos indiretos que a toxina pode provocar por essas mesmas reações locais. São, portanto, os seguintes os fatores que podem ser distinguidos no trauma local provocado por tais peçonhas:

a. *Produção de edema hemorrágico local, resultando num decréscimo de líquido no sistema circulatório.* Schwiegk & Schöttler (32) demonstraram que o extravasamento de plasma para os tecidos, causado por trauma local, pode

ser suficientemente abundante para constituir por si mesmo a *causa mortis*. Todavia não é forçoso admitir a ocorrência de edemas tão grandes no caso de empeçonhamento, pois perdas muito menores de plasma são capazes de iniciar o círculo vicioso — Moon (16) e Schwiegk (31) — de colapso secundário induzido pelo decrescimo do volume de plasma ou sangue no sistema circulatório. Por outro lado, a intensidade de um trauma local não obriga a um grau correspondente de reação sistêmica. É possível que a ação destrutiva do veneno sobre o tecido endotelial seja tão forte que, após um aumento inicial da permeabilidade capilar e perda conseqüente de líquido sanguíneo, a circulação seja completamente interrompida na área atingida devido à necrose dos vasos sanguíneos. Esta hipótese forneceria explicação aceitável à divergência entre a severidade aparente de reações locais e a mortalidade correspondente. Não obstante nada ser conhecido sobre o mecanismo da ação local de peçonhas, exceto talvez que está provavelmente associada à atividade proteolítica, a evidência experimental, especialmente a neutralização do fator hemorrágico por antiveneno sem alteração significativa da dose letal, parece indicar que o trauma local *per se* não contribui muito para a morte por envenamento ofídico, salvo quando o peritônio for perfurado e os intestinos ficarem expostos (24).

b. *Libertação de substâncias farmacodinamicamente ativas, normalmente celulares, e formação de produtos tóxicos conseqüente à desintegração de material inofensivo por várias ações enzimicas de venenos* (38). Feldberg & Kellaway (6, 7), Rocha e Silva *et al.* (21), Werle *et al.* (36) e demais pesquisadores têm demonstrado a libertação, ou formação, de histamina e outras substâncias depressoras por peçonhas. Nada, porém, parece ser conhecido sobre as proporções nas quais estas substâncias aparecem e em que quantidades podem lesar o organismo. Na presente investigação em camundongos, a possível influência de histamina devia ser mínima, pois, segundo Dekanski (3), a injeção endovenosa de doses de histamina dez vezes maiores do que a existente no camundongo inteiro é tolerada quase sem sintomas por esta espécie animal notadamente resistente à histamina. O papel insignificante da histamina no ofidismo também pode ser deduzido da ineficácia terapêutica da medicação antihistamínica em tais experiências (29). A produção de hemorragia local não está necessariamente ligada ao mecanismo que provoca a libertação, ou formação, de compostos tóxicos, como fica evidenciado pelo fato de que o mesmo também acontece com venenos que não causam sintomas macroscopicamente perceptíveis no lugar da inoculação. Outrossim, tal atividade não fica necessariamente limitada às imediações do local da injeção do veneno, podendo fazer-se sentir por todo o organismo, o que acontece, entretanto, com intensidade decrescente de reação. Ainda não foi verificado se, e até que grau, o princípio fisiológico tratado neste parágrafo pode ser neutralizado por soros antipeçonhentos.

É quase certo que as ações locais combinadas de venenos são devidas aos seus enzimos proteolíticos. Seria por isso interessante investigar a capacidade proteolítica de doses letais das peçonhas aqui estudadas. Infelizmente tais dados somente existem para o veneno de *B. jararaca*. Martirani & Azevedo (15) verificaram que esta peçonha digere gelatina na proporção de 1:83 até 1:1122 em 60 minutos e pH 8.0. O efeito letal da mesma espécie de veneno, relativamente a material sólido e admitindo que tres quartos do corpo do camundongo são constituídos por água, tem lugar na proporção de 1:29500 a 1:581400. Caso a digestibilidade das proteínas corporais fosse igual à da gelatina, isso significaria que uma dose letal da peçonha devia ser capaz de desintegrar 0.01 até 3.8% da substância do corpo. Lembrado que a destruição de menos de 0.5% pode ser suficiente para provocar a morte, é evidente que não pode ser contestada a importância da ação proteolítica de peçonhas em certo número de casos. A hipótese da existência de um fator comum no mecanismo do choque no envenenamento ofídico de um lado e, de outro lado, em numerosas formas de trauma mais ou menos localizado, é ainda mais reforçada pela semelhança dos achados histo-patológicos em ambos os casos. A possibilidade de que alterações tão disseminadas possam ser devidas ao efeito direto de doses letais tão insignificantes como as de peçonhas, parece muito remota, não obstante o veneno pode agir sobre órgãos de alta susceptibilidade como, por exemplo, o sistema nervoso.

TEMPO DE SOBREVIDA À INJEÇÃO DE DOSES LETAIS DE PEÇONHA

O quadro do tempo de sobrevivida após envenenamento fatal é apresentado na Tabela II, em cuja compilação não foram incluídas mortalidades por doses superiores às certamente letais. Nenhuma diferença estatisticamente significativa entre as duas vias da aplicação de veneno pode ser deduzida destes números, obtidos pelo registro da mortalidade em intervalos de 24 horas. Talvez, um exame mais detalhado do tempo da morte dentro do primeiro período de 24 horas depois da inoculação da peçonha, impraticável por motivos técnicos, tivesse revelado que a morte tem lugar mais rapidamente após a injeção endovenosa.

Os prazos de morte dos animais nas experiências com soros antipeçonhentos acham-se registrados na Tabela III. A comparação destes algarismos com os obtidos com veneno só (Tabela II) mostra que não há diferença nas provas endovenosas e que a diferença das médias nas provas subcutâneas, embora não significativa, tende a indicar que o antiveneno retarda a morte em casos fatais. Dispostas as observações segundo os vários tipos de soros (Tabela IV), é interessante notar que os períodos de sobrevivida se tornam mais regulares nas experiências subcutâneas, como evidencia o desvio padrão (σ) consideravelmente

menor. Além disso, segundo esta disposição o mostra, a morte ocorre sem dúvida mais rapidamente por injeção endovenosa do que pela subcutânea de misturas letais de veneno e antiveneno, como fica patente pelos algarismos correspondentes aos primeiros dois intervalos de 24 horas de registro.

TITULAÇÃO DE ANTIVENENOS MEDIANTE FLOCULAÇÃO E ENSAIO IN VIVO

Após incubação de misturas veneno-antiveneno durante uma hora a 37°C, a floculação se manifestava somente com o soro antibotrópico B-114 digerido pela pepsina, enquanto que os outros antivenenos examinados neste trabalho e submetidos a outros métodos de purificação, ou talvez não purificados, não provocam o mínimo traço de turvação. Talvez o tempo de incubação fosse demasiado curto para a formação de um precipitado entre as peçonhas e estes últimos soros, uma vez que Hansen (10, 11) e Petermann & Pappenheimer (18) observaram que a digestão péptica diminuiu muito o tempo de floculação de anti-toxinas, o que explicaria a floculação do soro B-114.

Em nenhuma das pesquisas aqui mencionadas a neutralização das propriedades tóxicas das peçonhas coincidiu com a floculação máxima (Tabela V), o que confirma verificações anteriores sobre este assunto (28). Tais achados não são surpreendentes, pois, à luz das pesquisas de Pope *et al.* (19, 20) sobre toxina e antitoxina diftéricas purificadas, nem mesmo teoricamente deve ser esperada relação direta entre ensaios in vivo e in vitro de antígenos tão complexos como os venenos ofídicos e os anticorpos correspondentes. De fato, Christensen (2) até observou que precipitados obtidos com proporções ótimas de veneno-antiveneno em certos casos não continham toxina alguma. Uma explicação plausível deste fenômeno seria fornecida pelos toxoides de venenos de Githens & Butz (8) ou pelo grupo II do "Giftdrüsensekret" de Schöttler (24).

ORDEM DE TOXICIDADE E ÍNDICE SUBCUTÂNEO-ENDOVENOSO

A ordem de toxicidade dentro de uma série de venenos é obtida pelo cálculo da razão entre a dose mortal média de cada peçonha e da amostra mais ativa do grupo. Os resultados para os venenos usados nesta investigação encontram-se na Tabela VI. Da análise desta tabela parece deduzir-se que um veneno menos tóxico quando introduzido por via subcutânea se comporta como mais ativo quando a via empregada é a endovenosa, exceto o de *neuwiedii* L-10, que é fraco em ambos os casos. Esta influência da via de inoculação na inversão da ordem da toxicidade não ficou todavia estabelecida fora de qualquer dúvida, pois as zonas dos índices se sobrepõem em quase cada caso. Comparadas, porém, dire-

tamente as doses letais de espécies diversas de veneno, verifica-se, e. g., que a de *atrox* L-11 é superior à de *alternata* L-8 por via endovenosa, mas inferior por via subcutânea, havendo, como essa, 32 pares de combinações, não consideradas, naturalmente, as comparações entre diferentes amostras da mesma espécie de veneno. Esta comparação direta mostra que, em 9 casos, a relação entre duas peçonhas fica realmente invertida nos dois tipos de ensaio, e que não há um único caso estatisticamente significativo que forneça prova do contrário. A maior parte dos casos restantes, embora sendo estatisticamente duvidosos, depõe a favor da mesma constatação. O mesmo se verifica com referência ao índice subcutâneo-endovenoso, representado pelo quociente entre as doses letais médias subcutânea e endovenosa de uma peçonha. Não obstante os limites muito amplos dêste índice, as diferenças entre venenos por êle caracterizados são estatisticamente significativas no mínimo em 13 casos entre as 32 possibilidades de comparação.

A ordem de grandeza e as diferenças dos índices subcutâneo-endovenosos dos venenos em combinação com sôro antipeçonhento (Tabela VII) são menores do que os desses venenos sós (Tabela VI). Mesmo que as diferenças entre os índices das misturas veneno-antiveneno não sejam significativas, é interessante notar que as peçonhas com índice subcutâneo-endovenoso mais alto na prova de toxicidade — *atrox* L-11 e *jararacussu* L-7 — têm o índice mais alto também em combinação com sôro, e que, no ensaio endovenoso de antiveneno, é neutralizado um número consideravelmente maior de doses letais dêstes dois venenos do que dos demais (30). Além disso nota-se que a combinação com o sôro anti-*cotiara* resultou em índice mais elevado em cinco das amostras de peçonha e num segundo e terceiro lugares uma vez cada.

DISCUSSÃO

Uma possível explicação para êstes achados podia ser fornecida pela observação mencionada acima, de que, em consequência da inoculação endovenosa da peçonha, os camundongos caem freqüentemente em choque imediato, do qual êles se recuperavam com rapidez para morrerem mais tarde, após horas de aparente bem-estar. Devido à natureza complexa dos venenos, não seria improvável que dois princípios tóxicos estivessem envolvidos no envenenamento endovenoso, um com ação direta sôbre os seus órgãos efetores, a cujo contato é levado pelo sangue, e outro que ou tem de sair da circulação para encontrar os seus receptores ou que precisa de tempo para liberar, ou formar, substâncias tóxicas dentro do corpo do animal ou que apresenta ao mesmo tempo as duas exigências. Na injeção subcutânea, o primeiro dêstes fatores estaria separado dos seus pontos de ataque por massas de tecido, de modo que a sua entrada na circulação

é retardada e gradativa, tornando-o relativamente inofensivo. Isto pode ser deduzido das pesquisas de Schaumann (22) e de Vellard & Huidobro (34), que observaram que a queda imediata da pressão sanguínea causada pela injeção endovenosa de peçonhas dotadas de ação local é menos severa, ou até ausente, quando da repetição da mesma dose, indicando a dessensibilização dos órgãos receptores para esta fração do veneno. Assim, um fator de grande importância no envenenamento endovenoso exerce menos, ou nenhuma, influência sobre o resultado da introdução subcutânea da peçonha. Variações na distribuição quantitativa deste fator nos venenos bem poderão ser responsabilizadas pela ordem invertida da toxicidade das peçonhas nas duas vias de inoculação.

Outra explicação foi oferecida por Martirani (14), sugerindo que diferenças na atividade hialuronidásica dos venenos poderiam determinar o grau da toxicidade subcutânea sem possuírem influência apreciável na inoculação endovenosa. A comparação das quantidades de hialuronidase existentes em doses letais das amostras de venenos sob investigação, tituladas pelo método de Tolksdorf *et al.* (33), (Tabela VI), mostra uma variação considerável da atividade hialuronidásica de doses de veneno que provocam a morte por injeção endovenosa, enquanto que as quantidades deste enzimo contidas nas doses letais subcutâneas, bastante divergentes, são notavelmente coincidentes. Isso justifica um exame mais aprofundado deste assunto.

INFLUÊNCIA DA ATIVIDADE HIALURONIDÁSICA DOS VENENOS SOBRE A TOXICIDADE SUBCUTÂNEA

O possível papel da hialuronidase no envenenamento subcutâneo deveria tornar-se evidente se o título desta fôsse aumentado artificialmente, ou se a hialuronidase da peçonha fosse consumida pelo seu próprio substrato antes da injeção do veneno. Nestas pesquisas, um produto comercial de hialuronidase testicular bovina*, ou ácido hialurônico, foi adicionado para aquêle fim às soluções de veneno. As misturas foram incubadas a 37°C durante uma hora antes de serem injetadas em camundongos brancos fêmeos. Contrôles com as mesmas soluções de veneno mais salina foram realizados ao mesmo tempo. Os resultados estão registrados em Tabela VIII. O aumento em hialuronidase nas provas n.º 55, 56, 58 relativo aos controles n.º 34 ou 35, respectivamente, foi de 25, 18 e 72% nas doses letais médias. As quantidades de ácido hialurônico adicionadas às soluções de veneno nas provas n.º 57, 59, 60 eram suficientes para absorver 10720, 580 e 850% da atividade hialuronidásica dos controles relati-

* Fornecido, sob o nome comercial "Hyalozima" da Opoterapica NESPA Ltda., São Paulo, S. P., pela gentileza do dr. I. Martirani.

vamente às LD₅₀s. Os resultados destas pesquisas são bastante desconcertantes. As provas n.º 55, 56, 57 mostram que a redução da atividade hialuronidásica por grandes quantidades de ácido hialurônico diminuiu significativamente a toxicidade da peçonha em comparação com a de soluções às quais fora adicionada hialuronidase. Justamente o contrário aconteceu nas pesquisas n.º 58, 59, 60, onde o ácido hialurônico aumentou a toxicidade relativamente à das soluções da peçonha enriquecida com hialuronidase, chegando num caso (prova n.º 58/60) o aumento a ser significativo sob o ponto de vista estatístico. Entretanto, o erro muito elevado dos ensaios de toxicidade nas provas de controle com veneno deixa transparecer que os resultados contraditórios surgiram provavelmente por acaso. Dêste modo, não é possível obter evidência alguma da influência da hialuronidase de peçonhas sobre a toxicidade de venenos à luz dos resultados desta investigação. Resta a crítica de que, segundo Haas (9) e Hechter (12), outros fatores além dos aqui considerados entram no mecanismo da difusão in vivo. Assim seria antecipada a conclusão de que a hialuronidase definitivamente não aumenta a toxicidade do veneno.

DISCUSSÃO

Na ampla literatura sobre o fator, ou fatores, de difusão dos venenos, que é supostamente representado pela hialuronidase ou substância semelhante, foi geralmente aceito *bona fide* que um mecanismo que facilita a invasão de um organismo é favorável à ação de uma substância tóxica ou de outra maneira fisiologicamente importante. Certas verificações confirmam êsse ponto de vista tais como as observações de Krech (13), que achou que, em provas subcutâneas, é necessário muito menos antitoxina para neutralizar uma dose de toxina diftérica previamente injetada, se for adicionada hialuronidase ao soro. Neste caso, a hialuronidase acelera a difusão da antitoxina através do organismo numa proporção que, sem o auxílio do enzimo, somente doses maiores de soro podiam alcançar. O fator tempo, porém, não tem importância alguma no envenenamento ofídico em circunstâncias naturais, pois é inteiramente indiferente que a serpente mate a sua presa em 5 ou em 30 minutos. Além disso há outro aspecto do problema da difusão no caso de peçonhas com atividade local pronunciada, que é o da concentração limiar do veneno necessária para vencer a resistência natural dos tecidos contra a sua ação. É óbvio que quanto maior a concentração de hialuronidase em certa quantidade de veneno, tanto mais rapidamente êste se difunde e, por conseqüência, se dilui na direção do nível crítico, abaixo do qual não há mais dano local. Desta maneira, o efeito final da hialuronidase do veneno poderá ser exatamente o oposto do que se pensa em geral.

Parece inútil uma discussão destas possibilidades desconcertantes antes de conhecer mais sobre os fatores essenciais do mecanismo fisiológico letal das peçonhas. Apesar da experimentação aqui relatada ter falhado no objetivo de provar a importância do fator de difusão no evenenamento botrópico, não deixa de ser verdade que uma investigação mais aprofundada do assunto, utilizando também outros tipos de veneno, poderá dar resultados interessantes que venham talvez contribuir para a melhor compreensão destas substâncias. Em benefício da terapêutica do ofidismo, tais pesquisas deviam ser extendidas também às reações entre antiveneno e hialuronídase. Isso não será tarefa fácil, pois, devido à natureza protéica dos soros, a sua influência sobre a hialuronídase dificilmente pode ser pesquisada turbidimetricamente (33). Por outro lado, a interpretação de ensaios viscosimétricos (9) será dificultada pelas reações simultâneas entre fatores distintos, que influenciam a viscosidade do sistema apurador de maneiras diferentes e independentes: viscosidade do ácido hialurônico; viscosidade do soro antipeçonhento; despolimerização do ácido hialurônico pelo veneno; inibição inespecífica (9) e neutralização específica (4) da hialuronídase da peçonha pelo antiveneno; ação proteolítica, e, por isso, redutora da viscosidade, do veneno sobre o soro, e alteração da tensão superficial pela peçonha (35) se o fator responsável por este fenômeno for diferente dos já mencionados.

O autor agradece ao dr. M. de F. Amorim, professor de anatomia patológica da Escola Paulista de Medicina, pelo diagnóstico dos cortes histológicos, e ao dr. I. Martirani, do Departamento de Saúde e Assistência Social do Estado de São Paulo, pela titulação da hialuronídase nos venenos.

RESUMO

Este artigo apresenta uma série de observações e pesquisas suplementares, executadas ao mesmo tempo que uma investigação extensa sobre venenos botrópicos e os seus antivenenos, já publicada numa outra revista (30).

É descrita uma lesão ocular unilateral em camundongos, causada pela injeção subcutânea de certa amostra de veneno de *Bothrops jararacussu*.

A severidade das reações locais provocadas pela inoculação subcutânea de peçonhas depende da dose e não da toxicidade geral dos venenos. Elas são neutralizadas até certo grau por antivenenos específicos com referência à espécie e ao gênero de ofídio. A neutralização da atividade local e da toxicidade total ocorre em proporções diferentes. A significação do dano local no ofidismo é amplamente discutida.

São determinados os tempos de sobrevivência de camundongos após inoculações endovenosas e subcutâneas de doses letais de veneno sem e com adição de soros anti-peçonhentos.

Não há relação entre a titulação *in vivo* e por flocculação dos antivenenos.

A ordem de toxicidade dos venenos estabelecida pela prova endovenosa em geral é inversa da obtida pela inoculação subcutânea, o que resulta em índices subcutâneo-endovenosos diferentes nas várias espécies de peçonhas dentro do mesmo gênero ofídico. Como explicação deste fenômeno é discutida a possibilidade de um mecanismo duplo na morte causada por peçonhas.

Não foi observada influência alguma da hialuronidase sobre a toxicidade subcutânea dos venenos.

