

ENVENENAMENTO BOTRÓPICO E CROTÁLICO

Contribuição para o estudo experimental comparado das lesões

POR M. DE FREITAS AMORIM; R. FRANCO DE MELLO & F. SALIBA

(Secção de Anatomia Patológica do Instituto Butantan, S. Paulo, Brasil)

INTRODUÇÃO

A anatomia patológica do envenenamento ofídico foi, até hoje, pouco estudada, tanto no homem, como nos animais. Apesar dos estudos experimentais terem começado já, em 1860, com os trabalhos de Mitchell, este autor só prosseguiu em suas pesquisas em 1868 e, depois, após uma outra interrupção, em 1886.

Além disso, somente tivemos em 1909, o trabalho de Pearce. Mais tarde, apareceu a publicação de Taube e Essex e, finalmente, a de Fidler, Glasgow e Carmichael.

Quanto à anatomia patológica das lesões do ofidismo no homem, raros trabalhos se conhecem na literatura, salientando-se, principalmente os de Rotter, em Costa Rica, que relata os seus achados em 3 autópsias. E entre nós, há a publicação de Mac Clure que estudou um caso de envenenamento botrópico.

Em vista da raridade dos trabalhos sobre esse assunto, julgamos útil analisar as publicações consultadas, passando depois à descrição das principais lesões histológicas encontradas em nossas experiências.

HISTÓRICO

Mitchell iniciou as suas investigações em 1860, continuando-as em 1868, quando aplicado o veneno crotálico (provavelmente de *Crotalus adamanteus*) diretamente sobre o mesentério exposto, concluiu que a hemorragia é provocada pela ação direta do veneno sobre a parede vascular. Mais tarde (1886), Mitchell e Reichert demonstram que a hemorragia não ocorria, nas artérias e nas veias, mas só nos capilares. Como não encontrassem lesões ou rupturas da parede capilar, deduziram que o sangue escapava por filtração através da parede vascular.

Entregue para publicação em 17 de julho de 1951.

Wilson (1808) estudou 48 casos humanos fatais de envenenamento crotálico dos quais somente 4 com autópsia, assim mesmo incompleta. Nenhum desses casos possuía exame histológico.

Bates (1925-27) descreve 2 casos de autópsia de picados. Em 1926, Mallory faz o estudo histológico pormenorizado de um terceiro caso de autópsia, descrevendo "numerosos trombos hialinos nos capilares do pulmão" e também alguns, no fígado. A intima da maioria dos vasos se achava fragmentada ou "missing". A adventícia e a média eram normais. Segundo Rotter (1937), os 3 casos de autópsia acima referidos devem ser de pessoas picadas, provavelmente por *Bothrops atrox* que é a serpente mais frequente, na America Central, onde aqueles autores fizeram as suas observações.

Entre nós, Mac-Clure (1935) publica um caso de picado por *Bathrops jararacussu*, relatando em detalhe as lesões encontradas na autópsia que consistiram, especialmente, em uma glomerulo-nefrite aguda difusa.

Azevedo e Teixeira (1938) descrevem um caso humano de autópsia em um picado por *Bothrops jararaca*, no qual encontram necroses simétricas do cortex renal, estudado principalmente essa lesão do rim em relação com a eclampsia.

Pearce (1909) em um importante estudo, hoje clássico, descreve em minúcia, as lesões glomerulares produzidas experimentalmente pelo veneno de *Crotalus adamanteus*. Pearce tendo usado antes esse veneno para o estudo experimental do edema, baseado na sua conhecida ação hemorrágica, notou a produção de uma lesão glomerular "exsudativa" que chamou a sua atenção. Por isso, resolve empreender em um trabalho posterior, o estudo mais detalhado dessa lesão. Até então, as lesões renais importantes, afectando só o glomerulo eram limitadas à cantaridina e ao arsénico. Pearce acrescenta a este grupo o "venom" pela sua ação endoteliotóxica, já antes demonstrada por Flexner e Noguchi (1902). Pearce empregou 21 coelhos, usando uma solução salina padrão de 0,85% que continha em 1 cm³, a quantidade de 0,5 mg de veneno seco. Por via intravenosa, uma única dose de 0,5 mg de veneno, era suficiente para provocar a morte de um coelho de 1500g de 5 a 6 dias depois. Contudo, nesses animais, o autor não encontrava lesões glomerulares francas. Estas ocorriam quando a dose era dada em cada 2 ou 3 dias e, "quase constantemente, após uma única dose de 1 mg, ou com uma administração total de 2 mg em 4 doses. Com a grande dose única de 1 mg o animal usualmente desenvolve uma hematuria ou uma hemoglobinuria dentro de 24 horas", além da albuminuria de intensidade variável. Os animais eram sacrificados quando aparecia uma franca hematuria ou albuminuria.

Dos 21 coelhos, obteve lesões renais somente em 14, sendo 11 do 5.º ao 6.º dia e 3 com 1 a 4 dias após a injeção. Os 7 outros coelhos que não apresentavam lesões eram animais que receberam uma só dose ou varias pequenas doses

Ele divide as lesões glomerulares encontradas nos 14 coelhos em dois tipos, ambas de natureza essencialmente vascular.

O primeiro tipo consistia em uma lesão hemorrágica, ora na espessura do tufo glomerular (intra-glomerular), sem ruptura, ora dentro do espaço capsular, livre (intra-capsular). As hemácias podem estar aglutinadas em massas hialinas em que as células não são distintas, possivelmente devido ao efeito lizante do veneno sobre as células vermelhas. Pequenos acúmulos de fibrina ou de serum podem ser associados com a hemorragia, mas "os leucocitos são raramente encontrados".

Em alguns casos muitos glomerulos apresentavam a hemorragia; em outros somente, alguns, na proporção de 1 para 2 ou para 3, 4 e 5 e raramente, um glomerulo hemorrágico para cada 12 a 20 não hemorrágicos.

O segundo tipo de lesão era caracterizado por fenomenos que o autor classifica como exsudativos, isolados ou associados às hemorragias intra-glomerulares. O exsudato é constituído às vezes, por todos os elementos do sangue, principalmente hemácias, ou somente de soro, ou de soro e de fibrina, ou de raros leucocitos.

"Um aspecto comum diz Pearce é aquele de uma delicada rede de fibrina contendo hemácias e granulações de serum coagulado". Em um animal, encontrou em muitos glomerulos um exsudato densamente fibrinoso, homogéneo, fortemente corado pela eosina. Outras vèzes, os capilares do tufo são indistintos por causa das massas de fibrina hialina, dando a aparéncia de uma *degeneração fibrinoide* do tufo. Pearce, interpreta esses fenómenos como correspondendo a uma nefrite vascular, devida a uma lesão primária que affectou os capilares do glomerulo e analoga às produzidas em qualquer parte do corpo pelo veneno e que levaram à hemorragia. As lesões dos capilares eram caracterizadas por frequente tumefacção da parede com o aspecto granuloso e com núcleos picnóticos ou inchados, fracamente corados e "reduzidos em número". Outros mostram a erosão do tecido ou solução do mesmo, vendo-se no meio de u'a massa de exsudato, um tufo com núcleos, em sua porção central, porem, sem nenhum núcleo na periferia". Estas alterações são diferentes daquelas que ocorrem nas formas comuns de nefrite experimental, mostrando um *processo analogo ao da autólise* o qual póde ser explicado pela ação do princípio endoteliolítico". O autor conclui por uma ação selectiva do veneno sobre o endotélio glomerular, documentada pela quase completa ausência de lesões no epitélio tubular. Na maioria dos animais, não existiam lesões tubulares. Somente em poucos, existia uma típica inchação turva e acidentalmente, uma evidente degeneração vacuolar. Nunca havia necrose ou destruição nuclear, e, "raramente, a degeneração gordurosa pelo sudan". Ele encontra cilindros de origem exsudativa com produtos de hemólise, porem, não de origem tubular. As células da cápsula de Bowman eram normais, ou, bem conservadas. Pearce, conclui que se trata de uma es-

quisita lesão exsudativa, caracterizando um tipo de nefrite vascular experimental, até aqui, não descrita, diferente da produzida pelo arsénico, cantaridina e por outros venenos.

Taube e Essex (1937) descrevem detalhadamente os seus achados em cães mortos de 8 minutos a 20 horas depois da injeção intravenosa de veneno de *Crotalus adamanteus* "Rattlesnake". Encontraram hemorragias petequiais e máculas em todas as serosas e mucosas e também, em vários parênquimas.

Rotter (1937), em Costa Rica, descreve em minúcia os seus achados histológicos em 3 autópsias de picados por *Bothrops atrox* ("terciopelo"). A dose letal do veneno é de 0,02 mg por quilo de coelho, sendo 3 vezes e $\frac{1}{2}$ menor que a da *Bothrops* brasileira (provavelmente, *Bothrops jararaca*). A ação proteolítica do veneno também é menor que a da *Bothrops* brasileira.

Por isso o autor começa acentuando, em seu trabalho, "que essa mediocre propriedade proteolítica do veneno da *Bothrops* costarriquense seria importante para a interpretação dos seus achados de autópsia, de vez que as alterações histológicas poderiam ser modificadas por esse fato em relação aos achados de outros países". Segundo o autor, o veneno brasileiro produz a dissolução da gelatina em duas horas, na dose de 1 mg de veneno para 1 cm³ de uma solução a 20% de gelatina, enquanto que o veneno costarriquense só a produz depois de 22 horas.

No primeiro caso do autor, tratava-se de um homem de 50 anos, morto 78 horas após a picada no pé direito. Recebe duas injeções de soro Butantan. Na autópsia, encontra: focos de amolecimento vermelho do tamanho de uma noz nos hemisférios cerebelares; hemorragias extensas sub-piais na convexidade do cérebro e do cerebelo. Edema pulmonar, hiperemia do baço, fígado e rins.

No segundo caso, uma menina de treze anos, picada no braço direito, recebe duas injeções de soro Butantan. Encontra intensa anemia. Hemorragia pela boca. Morte, 56 horas após a picada. Na autópsia: edema hemorrágico do braço direito e na musculatura do torax do mesmo lado. Tumefacção cerebral com o achatamento das circunvoluções. Edema pulmonar. Hiperemia dos órgãos parenquimatosos.

No terceiro caso, indivíduo de 25 anos, picado no pé esquerdo. 3 ampolas de soro Butantan. Gangrena seca do pé e da perna esquerda. Paralisia direita dos membros. Taquicardia. Forte anemia generalizada. Morte, 86 dias após a picada. Na autópsia: trombose de ambas as veias femurais, ilíaca direita e veias renais esquerdas, esplénicas, veias piais da convexidade do cérebro. Extensas hemorragias nos bacinetes. Hemorragia antiga, pigmentada do tamanho de uma cereja, sub-cortical, na parte posterior do lobo parietal esquerdo. Numerosas embolias pulmonares pequenas. Intensa ancilostomíase.

Diz Rotter, que "se limita a descrever só as alterações do sistema nervoso central e do sistema vascular, porque nos órgãos restantes não se encontra

nenhuma lesão diretamente relacionada com a ação do veneno ofídico" ("da an den übrigen Organen keine direkt mit der Schlangen-giftwirkung in Beziehung zu setzenden Veraenderungen gefunden wurden"). Trata as alterações vasculares nas proximidades do ponto da picada separadamente das do sistema vascular cerebral, porque julga que póde relacionar as primeiras com a ação proteolítica.

I — Histologicamente Rotter descreve, nas vizinhanças da picada, forte edema e hemorragia. *Grandes artérias e veias* inalteradas morfológicamente. Endotélios conservados.

As *pequenas artérias* mostram alterações graves. A parede do vaso, total ou parcialmente transformada em uma massa homogénea, sem limites com a adventícia. Tem a impressão de que o plasma sanguíneo inundou a parede e as vizinhanças. Endotélios no território hialinizado, destruídos ou só em parte conservados.

Pré-capilares: alterações idênticas, sendo a parede transformada em um anel espesso, homogéneo, sem luz reconhecível (homogeneização da parede dos pré-capilares). A lesão é só na média. Células endoteliais conservadas.

Veias: apresentam núcleos dispostos em paliçada. Diz o autor neste ponto, que a conservação dos endotélios, torna improvável o mecanismo das lesões por ação proteolítica do veneno (pg. 412). "Muito mais provavel é que tenhamos aqui, as conseqüências de uma perturbação funcional grave do sistema vascular no sentido de uma hiperemia peri-estática". ("sehr viel wahrscheinlicher ist es, dass wir die Folgezustaende einer schweren funktionellen Stoerung des Gefässystems im Sinne einer pariestatischen Hiperämie vor uns haben"). Por esse mecanismo falaria também as lesões cerebrais.

II — *Hemorragias do cerebelo*: o estudo histológico das hemorragias do cerebelo também mostra que são grandes focos hemorrágicos por confluência de numerosas pequenas hemorragias anulares, peri-capilares, as quais se observam em massa na zona marginal do infarto vermelho.

As maiores artérias se apresentam também aqui morfológicamente, não alteradas, porém, as pequenas artérias apresentam a mesma homogeneização da parede. São freqüentemente envoltas por hemorragias e necrosadas, conforme ele demonstra em suas microfotografias 4, 5, 6 e 7 (Angionekrose).

* Nos *gânglios da base*, as mesmas lesões arteriais, conquanto menos intensas.

No seu segundo caso, Rotter não encontrou infarto vermelho. Apenas forte edema ou tumefacção cerebral, principalmente nos gânglios da base.

Interpreta a ação do veneno botrópico como desencadeando uma perturbação funcional do sistema vascular cerebral, no sentido de uma hiperemia peri-estática. Tal conceito concordaria com a localização das lesões no cerebelo.

gânglios da base e nas meninges moles, as quais são também alteradas em outros envenenamentos, como no monóxido de carbono, e na eclâmpsia, como sédes de predilecção.

Rotter interpreta as diferenças de intensidade nos seus casos 1 e 2 pela rapidez da reabsorção e pelas propriedades individuais do sistema vascular cerebral nos trópicos, pois encontrou alterações idênticas na *malária*, nos vasos cerebrais, com ruptura da barreira entre o sangue e os tecidos nervosos. A homogeneização da parede vascular, bem como o aparecimento de numerosos "Corpora amylacea" seria a expressão da penetração do plasma sanguíneo. Tratar-se-ia da mesma alteração funcional que ocorre nos casos de *malária* grave cerebral com enorme dilatação e super-enchimento dos capilares, correspondendo à imagem de estáse. Aliás, justamente o seu primeiro caso havia apresentado ataques anteriores de *malária*.

A anemia tropical também seria outro fator coadjuvante, pois, nesta, há forte trombose com freqüentes hemorragias no cérebro devidas a uma "particular labilidade do sistema vascular".

No seu terceiro caso havia uma grave anemia tropical concomitante com fortes hemorragias sub-corticais antigas, no lobo parietal e hemiplegia, a qual surgiu tempos após a picada.

Rotter cita também Magalhães (1935) que observou hemiplegia em um paciente, 8 dias após a picada de uma cascavel, *Crotalus terrificus terrificus* e, em um outro indivíduo, 19 dias depois da picada de um escorpião, *Tityus serrulatus*. Ele julga que nestes casos, também deveriam existir perturbações funcionais análogas, e mais tarde, sobre o solo de lesões angionecróticas, produziram-se hemorragias por rexis. Posteriormente, Rotter admite que outros factores teriam sobrevivido em seus casos, levando a uma extensa trombopatia de quase todos os territórios venosos. Conclui que "nos casos de morte muitas horas após o envenenamento botrópico, se produz uma perturbação circulatória grave (hiperemia peri-estática) no sistema vascular cerebral" ("eine schwere Zirculationsstörung (periestatische Hyperämie) im Cerebralen Gefässsystem"), a qual se reflecte em uma tumefacção cerebral, ou em um grau mais forte de alteração circulatória, no infarto vermelho. Em consequência dessa alteração circulatória surgem angionecroses que podem levar mais tarde a hemorragias por hemiplegia. Tais lesões seriam ainda fortalecidas pela *malária* e pela anemia tropical existentes, anteriormente.

Fidler, Glasgow, Carmichael (1940) estudam as alterações patológicas experimentais provocadas pela injeccção de veneno de *Crotalus atrox* ("Rattlesnake") na *Macaca mulatta*. Utilizam 9 macacos, pesando de 2.770 a 3.950 g. Dissolvem o veneno seco a 1% em solução fisiológica e dividem a solução em duas partes iguais, injectando em cada lado da região lombar. A dose é de 7 a 10 mg. por quilo de pêso. A autopsia foi feita 2 horas após a morte a qual

se dá em média 36 horas depois da injeção de veneno. Clinicamente, observam excitação, depois fraqueza progressiva. Não havia urina sanguinolenta. Na autópsia observam: gânglios linfáticos inchados e vermelhos com hiperplasia histiocitária. Coração: hemorragias nos tecidos sub-endocardicos do septo ventricular esquerdo em 6 animais sobre 9. Degeneração gordurosa do miocárdio. Em um animal, pequenas hemorragias sub-pleurais e sob a cápsula do fígado. Em 2 animais havia hemorragia do septo. Marcado edema hemorrágico *na pele, no ponto de inoculação, com lesões necróticas na parede dos pequenos vasos e dos capilares, os quais contêm trombos.* Em 3 animais, houve degeneração gordurosa dos túbulos renais. Supõem que a causa mortis mais provável tenha sido o choque. Não encontram lesões vasculares generalizadas. Somente uma perda subcutânea de sangue e de flúido.

Afirmam não terem encontrado no macaco nenhuma das lesões hemorrágicas ou exsudativas das alças glomerulares descritas por Pearce.

No cérebro e na medula espinhal, há apenas uma leve congestão nos pequenos vasos, meninges, substância cinzenta e branca. As alterações celulares não eram marcadas, mas "there was evidence of some chromatolysis". No pulmão, assinalam apenas que os capilares alveolares não era indubitavelmente distendidos. Nenhuma referência a trombos no interior de capilares. Rins: ligeira inchação turva e esteatose muito leve dos túbulos. Nenhuma lesão glomerular, excepto uma levíssima tumefacção dos glomérulos.

As ilustrações dos autores são bastante pobres e escassas, demonstrando, somente hemorragias, no miocárdio, além de duas microfotografias em que os autores se referem a dois vasos no tecido adiposo e sub-cutâneo, os quais porém não são perceptíveis, pelo menos, nitidamente, nas figuras exibidas.

MATERIAL E METODO

No nosso trabalho, relataremos os resultados experimentais das pesquisas feitas em 2 lotes com um total de 24 animais, 21 dos quais foram injectados com veneno ofídico seco dissolvido em sôro fisiológico, nas doses inoculadas que se vêem nos protocolos dos quadros gerais de numero 1 e 2, anexos. Usamos o veneno seco de *Bothrops jararaca* (Wied, 1824) e, o veneno seco de *Crotalus terrificus terrificus* (Laurentius, 1768). (Na amostra de veneno seco de *B. jararaca*, a actividade marcada pela dose mínima mortal foi de 136 microgramas e, na de *C. t. terrificus*, de 1 a 2 microgramas. A dose mínima mortal é determinada em pombos de 250 a 320 g. de peso, por via endovenosa.) Destes animais, 15 foram inoculados com veneno botrópico (sendo 8 coelhos e 7 ratos) e 6 com veneno crotálico (4 coelhos e 2 ratos). Além destes animais, utilizamos mais 3 cães injectados com veneno crotálico em outro laboratório do Instituto e enviados (pelo Dr. M. P. Azevedo e Dr. I. Martirani) para exame, nesta secção.

QUADRO GERAL N.º 1

Animais inoculados com veneno de *Bothrops jararaca*

N.º do animal	N.º da necropsia	Causa da morte	Especie animal e sexo	Peso corporal em gramas	Natureza da experiência					
					Via de inoculação	Tempo da 1.ª injeção até a morte			Quantidade total de veneno seco mg.	N.º de injeções O veneno seco foi dissolvido em so. fisiol.
						d	h	m		
1	14-48	Enven.	Coelho ♀	1.950	Endoven.		5	0,96	1 inj. de 2cm ³	
2	15-48	"	Coelho ♀	2.000	"		3	0,96	1 inj. de 2cm ³	
3	57-48	Sacrif. c/eter	Coelho ♂	1.350	Subcut.	30		25,00	a) 3 injs. de 2cm ³ com 1mg. de ven. no 1.º dia, ás 10hs., 11hs., 14h.,15. b) 1 inj. de 4cm ³ com 2mg de ven. no 1.º dia, ás 16h. c) 2 injs. de 10cm ³ com 10mg de ven. no 2.º dia, ás 9h.,40m e 11h.,20m.	
4	79-48	Enven.	Coelho ♂	1.350	"		5 30	50,00	1 inj. de 5cm ³	
5	80-48	"	Coelho ♂	2.000	"		6 20	40,00	1 inj. de 5cm ³	
6	81-48	"	Coelho ♂	2.000	"		22 50	40,00	1 inj. de 5cm ³	
7	82-48	"	Coelho ♂	1.515	"		6 54	20,00	1 inj. de 5cm ³	
8	83-48	"	Coelho ♂	1.750	"		71 30	50,00	a) 1 inj. de 5cm ³ com 30mg de ven. no 1 dia, ás 9h.,30. b) 1 inj. de 5cm ³ com 20mg de ven. no 3.º dia, ás 14h.	
1	84-48	Enven.	Rato ♂	195	Subcut.	24	h	3,00	1 inj. de 3cm ³	
2	85-48	"	Rato ♂	212	"	24		4,00	1 inj. de 4cm ³	
3	86-48	"	Rato ♂	155	"	24		5,00	1 inj. de 5cm ³	
4	87-48	"	Rato ♂	200	"	48		2,00	1 inj. de 2cm ³	
5	88-48	Sacrif. c/eter	Rato ♂	165	"	6	d	6,00	1 inj. de 6cm ³	
6	184-48	"	Rato ♂	110	"	28	35 m	2,00	1 inj. de 1cm ³	
7	185-48	"	Rato ♂	110	"	10	35	2,00	1 inj. de 1cm ³	

QUADRO GERAL N.º 2

Animais inoculados com veneno de *Crotalus terrificus terrificus*

N.º do animal	N.º da necropsia	Causa da morte	Espécie animal e sexo	Peso corporal em gramas	Natureza da experiência								
					Via de inoculação	Tempo da 1.ª injeção até a morte			Quantidade total de veneno seco mg.	N.º de injeções O veneno seco foi dissolvido em sol. fisiol.			
						d	h	m					
1	147-48	Enven.	Coelho ♂	2.165	Subcut.	27	h	30	m	2,00	1 inj. de 2cm ³ às 11h.		
2	157-48	"	Coelho ♂	2.070	"	3		30		0,25	1 inj. de 0,5 cm ³ às 9h		
3	179-48	"	Coelho ♀	2.115	"	27				4,00	a) no 1.º dia, 1 cm ³ com 1 mg de ven., às 9 h,30m b) no 2.º dia, 3m ³ com 3mg de ven., às 9 h,30m		
4	183-48	Sacrif. c/ eter	Coelho ♂	2.000	"	23	d	4	h	30	m	41,45	a) no 1.º dia, 2.º, 3.º, 4.º, 6.º, e 9.º, 5cm ³ com 50γ de ven., às 9h,30m. b) no 3.º dia (às 9h.), no 8.º (9h.,14m), no 13.º (às 14h.) 0,5cm ³ com 100γ de ven. c) no 10.º dia, 1cm ³ com 300γ de ven., às 10h. d) no 14.º dia, 1cm ³ com 500γ de ven., às 9h. e) no 15.º dia (às 9h. 30m), no 17.º (às 9h) 3cm ³ com 3mg de ven. 16h) 1cm ³ com 1000γ; no 18.º dia (às 9h) 3cm ³ com 3mg de ven. f) no 20.º dia 5cm ³ com 5mg no 21.º dia 10cm ³ com 10mg., no 23.º dia, 10cm ³ com 20mg de vn., às 9h,30m.
1	136-48	Enven.	Rato ♂	105	Subcut.	51	h	40	m	1,50	a) no 1.º dia, 0,5cm ³ com 500γ de ven., às 9h,30m. b) no 2.º dia, 2cm ³ com 1.000γ de ven., às 9h,30m.		
2	197-48	Sacrif. c/ eter	Rato ♀	100	"	52		40		1,50	a) no 1.º dia, 0,5cm ³ com 500γ de ven., às 9h,30m. b) no 2.º dia, 2cm ³ com 1.000γ de ven., às 9h,30m.		
1	38-50	Sacrif. c/ eter	Cão ♂	9.000		24	h			0,90	1cm ³ com ven., às 10h.		

As injeções foram feitas por via subcutânea na região do dorso com excepção de 2 coelhos injectados por via endovenosa e 3 cães injectados por via intramuscular com veneno crotálico liofilizado.

Dos 15 animais injectados com *veneno botrópico*, 11 morreram num tempo que variou de 5 minutos até 71 horas e 1/2. Dos 4 sacrificados, variou o tempo de 28 horas e 35 minutos até 6 dias após a 1.^a injeção.

Dos 6 animais injectados com *veneno crotálico*, 4 morreram após um tempo que variou de 3 horas e 30 minutos até 51 horas e 40 minutos. Os 2 outros foram sacrificados de 52 horas e 40 minutos até 23 dias, 4 horas e 30 minutos após a 1.^a injeção.

Os cães, foram sacrificados 24 horas depois da injeção de veneno.

Pêso: (vêr nos quadros anexos)

Doses: conforme pode ser visto nos quadros gerais n.º 1 e n.º 2, as doses foram dadas, em alguns animais, em uma só vez, e em outros, várias doses distribuídas em um mesmo dia, ou em dias consecutivos, até um total de mais de 23 dias.

Não se procurou administrar o veneno de maneira uniforme em todos os animais mas sim de forma heterogênea, com o objetivo de provocar, eventualmente respostas lesionais diversas.

As doses totais variam de 250 microgramas até um total de 50 miligramas de veneno seco (vêr os quadros gerais n.º 1 e n.º 2).

Sintomatologia: — A sintomatologia consistiu, nos animais injectados por via endovenosa, em convulsões e morte por síncope respiratória e cardíaca, 5 minutos depois da injeção. Quanto aos demais casos, o coelho n.º 57-48, apresentou inapetência e a temperatura rectal foi de 39,5. Em outro caso, (n.º 80-48), o animal mostrou inapetência no 1.º dia, taquipneia, tremores musculares e prostração. Os reflexos estavam presentes. Morte no mesmo dia. Um outro animal (caso 179-48) apresentou-se abatido com taquicardia e com os olhos cheios de secreção.

Não foi feito exame de urina.

As *autópsias* foram executadas, geralmente logo após a morte.

Fixação: — Para o exame histopatológico retiramos, na maioria dos casos, u'a média de 15 a 20 ou mais órgãos, como: *pele* na região injectada e musculos, pele e musculos na parte oposta da zona inoculada, *pulmão*, *coração*, *timo*, *tiroide*, *rins*, *adrenais*, *figado*, *baço*, *estomago*, *intestino*, *glândula salivar*, *pâncreas*, *testículo*, *epididimo*, *vesículas seminais*, *hipófise*, *cérebro*, *cerebelo*, *ponte*, *bulbo* e *medula espinhal*.

Os órgãos nervosos, foram examinados, de modo geral, só por métodos comuns de coloração adiante mencionados, com o fim principalmente de pesquisarmos as alterações vasculares e inflamatória, bem como lesões celulares mais grosseiras.

É nossa intenção procedermos ao estudo minucioso destes órgãos, por métodos electivos de coloração do tecido nervoso, em um trabalho futuro, no qual pretendemos investigar principalmente os núcleos de alguns nervos craneanos bulbares (núcleo do vago) e os núcleos do pavimento do 4.º ventriculo. Supomos, pois, que sem um estudo visando atentamente e especificamente esses núcleos, provavelmente não se poderá chegar a nenhuma conclusão de interesse neste género de intoxicação.

Os órgãos foram fixados em Bouin, formol salgado a 20% e, em alcool a 96%.

Os córtes foram feitos em congelação, e, após a inclusão em parafina.

Colorações: — Hematoxilina de Harris, Hematoxilina Férrica de Weigert, Tricromico de Masson, Van Gieson, Weigert para fibras elasticas e Escarlata R.

RESULTADOS

I — *Aspecto macroscópico das lesões*

A) Nos casos de *envenenamento botrópico*.

Na autópsia, nos casos de envenenamento botrópico, observam-se na *pele*, extensas zonas escuras de cor vermelho-arroxeadas, tomando a zona da injeção, o dorso indo por vezes até o torax ou até a base da cauda ou mesmo até os membros posteriores. Tais áreas correspondem à intensa hiperemia e, às hemorragias com necrose do tecido celular subcutâneo, aprofundando-se até os músculos estriados subjacentes. Os pelos se destacam com facilidade. A zona necrosada, por vezes apresenta um exsudato não purulento com crostas secas.

A pele se destaca com facilidade. Em alguns casos houve formação de fístula na zona inoculada.

Mucosas: nada digno de nota.

Cavidade torácica:

Pulmões: em geral bastante congestionados. *Timus:* hemorrágico em um caso (n.º 86-48).

Coração: nada digno de nota.

Cavidade abdominal:

Fígado: hiperemia acentuada. *Baço:* Hiperemico. Hemorragia na face inferior e nos bordos, em um caso (n.º 86-48). *Rim:* hiperemico. Sufusões hemorrágicas sub-capsulares em um caso (n.º 87-48). Aumentados de volume e de coloração vermelho-escura em um caso (n.º 84-48). *Bexiga:* repleta de urina sanguinolenta em 2 casos (n.º 84-48 e 87-48).

Pancreas, Adrenais, Testiculo, Epididimo, Prostata, Vesículas Seminais, Estômago, Intestino: — nada digno de nota.

Cavidade craniana:

Meninges, Encéfalo, Hipófise, Medula espinhal: nada digno de nota.

B) Nos casos de *envenenamento crotálico*.

Pele: em um animal (n.º 157-48), na autópsia, verificamos macroscopicamente pequeninas manchas escuras de 0,5 cm. de diâmetro com aspecto necrótico incipiente, no ponto inoculado. Nos demais casos, no local da injeção, nada digno de nota.

Intestino: congestão dos vasos das alças intestinais (n.º 147-48). *Fígado*: coloração vermelho escura. *Rim*: enorme grau de hiperemia, deixando sair grande quantidade de sangue na superfície do corte em um animal (n.º 147-48).

Esclerose renal em um caso (n.º 183-48). *Pulmão*: nada digno de nota. *Tiróide*: em geral ligeiramente congestionada. Aumentada de volume em 4 animais (n.ºs. 179-48; 183-48; 186-48; 187-48). *Coração*: sinais de pericardite em um coelho (n.º 183-48).

II — *Lesões histopatológicas*

A) *Veneno Botrópico*.

Pele: Extensas sufusões hemorrágicas que invadem o derma, hipoderma e a musculatura estriada subjacente. Na maioria dos casos, observam-se zonas de necrose do tecido gorduroso e de feixes de fibras musculares estriadas, cujos contornos ou sombras são visíveis, principalmente nas partes periféricas dos focos. Trata-se de uma necrose de coagulação gangrenosa. A parte central destas áreas é em alguns casos liquefeita ou amolecida. Na parte periférica dos focos, nota-se uma larga zona de reacção inflamatória exsudativa, caracterizada por intensa infiltração de granulocitos neutrófilos e, de linfocitos. Muitas fibras musculares estriadas dos feixes circunjacentes apresentam a degeneração hialina de Zenker. Os *capilares e pré-capilares* mostram-se extremamente dilatados e cheios de hemácias, estando em hiperemia peri e pré-estática. Na maioria deles, a parede é nitida, sem sinais de necrose. Alguns capilares chamam a atenção por estarem cheios por massas de glóbulos vermelhos aglutinados, hialinos, dando a imagem de estase propriamente dita, com a formação de trombos hialinos capilares. Tal facto, explica, a nosso vêr o mecanismo das hemorragias pericapilares e, das sufusões hemorrágicas por confluência, devidas à hiperemia na fase pré-estática. O edema, notável em muitos trechos, é explicado pela fase de periestase. Outros capilares mostram imagens de leucodiapedese. Em alguns capilares e pré-capilares, nota-se apenas um aspecto fragmentado ou dissociado das células endoteliais.

Em um coelho (n.º 57-48), notamos entre os planos de musculos estriados voluntários vizinhos, um vaso pré-capilar parcialmente tromboso, com endotélio ainda conservado, mas apresentando a parede de cor rosea homogénea, sem

nucleos, em típica hialinização ou hialino-necrose, conforme se vê no desenho colorido n.º 1.

Tal vaso reproduz fielmente a imagem de homogeneização da parede dos pré-capilares e arteriolas, tal como foi descrita por Werner Rotter, sendo que a imagem por nós referida, em desenho microscopico fiel do preparado, se superpõe exactamente à microfotografia n.º 1 do trabalho de Rotter, acima citado.

Em nosso caso, tais lesões foram encontradas somente nos capilares e pré-capilares, ou em vasos como o do desenho da figura n.º 1, que poderiam ser interpretados possivelmente como arteriolas, porém de calibre extremamente diminuto. Na verdade, todas as demais *arteriolas* que se encontram nos córtex, tanto nas zonas de necrose, como nas de simples edema e hemorragia, ou nas vizinhas das mesmas, apresentam a sua estrutura muscular lisa e endotelial, absolutamente íntegras, sem sinais de hialinização.

Pulmão: Marcante hiperemia em muitos casos, sem edema ou hemorragias. Em um caso (n.º 184-48), haviam hemorragias peri-capilares e intra-alveolares. Em outros casos foi consignada uma hiperemia moderada (3 coelhos e 3 ratos).

O que nos chamou a atenção desde o início, foi porém a presença, em muitos capilares e pré-capilares de figuras típicas de estase, com a formação de *trombos hialinos*, no seu interior (desenho das figs. 2 e 3) (n.º 83-48).

A freqüência dos trombos hialinos, nos casos de envenenamento botrópico, no pulmão, é sem duvida muito grande, pois nós a observamos em 5 casos tipicamente, e em 2 sob a forma de estase e pseudo-aglutinação bem manifesta, apenas sem a hialinização nítida das massas de eritrocitos, motivo pelo qual, consideramos duvidoso interpretar estas imagens, como de verdadeiros trombos capilares já formados.

É interessante notar que nos nossos 8 coelhos, existiam típicos trombos hialinos nos capilares pulmonares em 4 casos, sendo que em alguns, em pré-capilares e em uma arteriola (desenho n.º 4), (caso n.º 83-48). Em um caso, como relataremos adiante, encontramos trombos hialinos nos capilares do pâncreas (n.º 79-48). Portanto, constatamos 5 casos com trombos capilares, nos órgãos, em 8 coelhos inoculados.

Já nos ratos desta série, em numero de 7, foram encontrados trombos capilares do pulmão somente em 2 casos e, 1 caso foi duvidoso (n.º 86-48), além da trombose nos capilares da pele, no local injectado, encontrada em um outro caso (n.º 184-48).

Ausência de edema pulmonar.

Timus: Em 2 casos notamos forte hiperemia com dilatação dos capilares e das venulas, e, em um caso (n.º 81-48), pequenas sufusões hemorrágicas.

Coração: Pequenas hemorragias difusas em 3 casos n.ºs. 79-48; 80-48; 84-48), sendo que em 2, eram sub-endocardicas e intersticiais do miocárdio.

Havia miocardite intersticial sub-aguda ou crônica em focos, predominantemente histiocitária, em 3 casos (n.ºs. 81-48; 82-48; 83-48).

Rim: Hiperemia dos glomerulos foi encontrada em 11 casos do total de 15 animais inoculados, sendo em 5 coelhos e 6 ratos. Em um coelho a hiperemia era muito intensa (n.º 83-48). Em 3 ratos era intensa (n.ºs. 84-48; 87-48; 185-48). Em um rato (n.º 87-48) havia hemorragia intra-glomerular e intracapsular com hematúria. Neste caso, e em outro (n.º 84-48), foi constatada urina sanguinolenta na bexiga.

Interessante é notar que tais lesões hemorrágico-glomerulares só foram observadas, em nosso material, nos 2 ratos assinalados enquanto que, no coelho só foi observada hiperemia, sem fenomenos hemorrágicos. No rato (n.º 87-48), as lesões glomerulares hiperêmico-hemorrágicas lembram o quadro descrito em 1909 por Pearce, com veneno de *Crotalus adamanteus*. As lesões encontradas foram as seguintes, segundo refere o laudo respectivo: "os glomerulos apresentam intenso grau de hiperemia. Muitos apresentam alças enormemente dilatadas e cheias de hemácias, não se percebendo por vezes núcleos nas paredes de algumas dessas alças de modo a dar impressão de uma necrobiose das mesmas. Vários glomerulos estão aumentados de volume e enchem completamente a cápsula. Em alguns vêem-se as hemácias livres na cavidade capsular, como si formassem pequenas hemorragias sub-capsulares. Em certos glomerulos, vêem-se massas hialinas entre as alças e a cápsula com os caracteres de fibrina. Em outros, têm-se a impressão de um aumento na quantidade de núcleos. Muitos núcleos são pequenos, assemelhando-se a neutrófilos. Muitos túbulos apresentam acentuada inchação turva e, degeneração vacuolar ou hidrópica bastante intensa. Muitos túbulos contêm cilindros hialinos. Outros túbulos apresentam granulações volumosas coradas pela eosina. Pelo Escarlate R, nota-se esteatose em ilhotas do cortex, abrangendo zonas dos tubos cortornados de 1.º ordem, proximas dos glomerulos. Diagnóstico: — Nefrose granulo-albuminoide intensa. Intensa hiperemia glomerular com pequenas hemorragias e necrobiose das alças glomerulares por glomerulonefrite aguda.

Fenomenos típicos de glomerulo-nefrite ou de glomerulite não encontramos, em nenhum outro caso.

Fenómenos de nefrose com inchação turva, acompanhada ou não de degeneração hidrópica, foram encontrados respectivamente em 9 casos, sendo 5 coelhos e 4 ratos. Degeneração hidrópica em um coelho (n.º 79-48) e em um rato (n.º 87-48). Esteatose dos túbulos em um rato (n.º 87-48).

Não assinalamos aqui lesões secundárias ou, associadas de nefrite intersticial por serem extremamente freqüentes em animais de laboratório e não terem assim relação aparente com as nossas experiências.

Fígado: Havia hiperemia em 6 coelhos e em 3 ratos, em um total de 9 animais. Inchação turva dos hepatocitos, esteatose, degeneração hidrópica, em 9 casos em grau variáveis em (6 coelhos e 3 ratos).

Fenômenos inflamatórios de hepatite não têm interesse no nosso estudo.

Baço: — Hemorragias difusas em um caso (n.º 79-48). Hiperemia em 3 coelhos e em 1 rato. Hiperplasia histiocitária da polpa em 6 coelhos e 4 ratos. Hialinose das arteriolas centro-foliculares em 1 coelho (n.º 79-48).

Pâncreas: — Ausência de lesões dignas de nota a não ser um grau notável de hiperemia com trombos hialinos nos capilares em um coelho, (n.º 79-48).

Adrenais: — Nada digno de nota a não ser a presença de um foco hemorrágico de forma elíptica presente na zona fasciculada em um rato (n.º 184-48). Havia lipoidose da fasciculada em 5 casos (coelhos).

Sistema Nervoso: — Hiperemia das leptomeninges em 2 casos (n.ºs 57-48; 184-48), um coelho e um rato. Não encontramos trombos hialinos capilares no sistema nervoso.

Encefalite espontânea em 7 casos. Meningite em ligeiro grau em 2 casos.

Bulbo: — Hiperemia das leptomeninges em 1 caso.

Quanto às *lesões das células nervosas*, como antes já dissemos, é nosso intuito, fazer o seu estudo minucioso em um trabalho futuro com as técnicas histológicas apropriadas para a investigação do parênquima dos centros nervosos. Entretanto, podemos declarar desde já que com os métodos comuns das técnicas empregadas, encontramos com freqüência imagens de degeneração isquêmica das células segundo Spielmeyer, e, por vezes, lesão homogeneizante da mesma, com as alterações características do citoplasma e do núcleo, tanto em células piramidais do cortex cerebral e do sector de Sommer do corno de Ammon, como em células de Purkinje e, em neurónios dos núcleos centrais do cerebelo, bem como nos núcleos da base do 4.º entrículo, nos núcleos de nervos motores bulbares e também em grandes neurónios da formação reticulada bulbo-protuberancial.

B) *Veneno crotálico*

Pele: — Conforme foi descrito só foram encontradas lesões macroscópicas na pele, em 1 caso (n.º 157-48). O exame histológico desse caso não revela lesões dignas de nota.

Apenas nos *musculos estriados*, subjacentes notamos necrobiose de muitas fibras musculares com desintegração vacuolar das mesmas. Moderado exsudato de granulocitos neutrófilos no conectivo intersticial.

Pulmão: — Hiperemia moderada em alguns casos e, em grau bastante marcada em outros. Em um caso nota-se uma substância hialina, porém com aspecto de plasma coagulado no interior dos vasos (n.º 183-48). Em outro,

apenas havia forte hiperemia com aparência de aglutinação de hemácias nos capilares do pulmão.

Chamamos a atenção para esse facto, que nos parece extremamente significativo, de que em nenhum de nossos casos de envenenamento crotálico, nos foi dado encontrar, verdadeiros trombos hialinos nos capilares do pulmão, ao contrário do que observamos nos casos de envenenamento botrópico, nos quais este fenómeno se apresentou com bastante freqüência.

Coração: Em um caso em que as injeções se prolongaram por mais de 23 dias (coelho n.º 183-48), encontramos zonas de degeneração fibrinoide sub-endocárdicas, devidas possivelmente à sensibilização do endocárdio pelas múltiplas injeções do antigênio.

Nada de particular nos demais casos.

Rim: Marcante hiperemia dos glomerulos em 6 animais, (2 coelhos, 2 ratos e 2 cães), sendo principalmente acentuada em 3. Em um cão (n.º 38-50), em que havia nefrite crônica com intensa esteatose degenerativa da porção ascendente das alças de Henle e dos túbulos, ao lado de áreas de necrobiose do epitélio tubular, encontramos alguns glomérulos hiperemiados e outros raros com hemorragias. Alguns glomérulos apresentavam tumefacção das alças capilares ou necrose das mesmas. Em outro cão (n.º 45-50), havia inchação turva dos túbulos, com marcante inchação turva e hipertrofia das células dos glomerulos com nítida basofilia. Presença de albumina coagulada, na luz da capsula de Bowman. Tumefacção dos glomerulos e nefrite intersticial crônica.

Em um coelho (n.º 179-48) havia pielo-nefrite crônica, vendo-se vários glomerulos com uma ou mais alças hialinizadas, reproduzindo aspectos de uma amiloidose. Inchação turva e degeneração gránulo-hialina nos túbulos.

No coelho injectado durante mais de 23 dias com um total de 41 miligramas e 450 microgramas de veneno distribuido em 17 injeções e depois sacrificado, em que havia degeneração fibrinoide do endocárdio, encontramos largas áreas cicatriciais no cortex, dando o aspecto de um rim retraído macroscopicamente, sendo normal a maioria dos glomerulos, nas zonas restantes.

Inchação turva de túbulos com degeneração granulo-hialina havia em 3 animais; cilindros hialinos em 2; esteatose em 2 (n.ºs. 35-50 e 40-50), sendo da parte ascendente das alças de Henle no cão n.º 40-50 e das alças de Henle e dos tubos contornados no cão n.º 38-50. Neste animal, havia também intensa hiperemia em alguns glomerulos e isquemia na maioria deles, com partes necrosadas dos glomerulos: vêm-se algumas alças sem núcleo, com necrose das paredes e de aspecto turvo. Nos glomérulos isquemiados, as alças se mostram ricas em núcleos e tumefeitas; nos glomérulos hiperemiados, ao contrário, há necrose de parte das alças.

Em outro cão (n.º 40-50), os glomerulos são volumosos e ricos em núcleos principalmente endoteliais, enchendo quase completamente a cápsula de Bowman.

Em muitos córtex, vêm-se os capilares glomerulares cheios de hemácias. Nefrite intersticial crônica e pielite em grau moderado.

Finalmente, no terceiro cão, (n.º 45-50), havia intensa inchação turva, hipertrofia e nitida basofilia das células dos glomerulos. Presença de albumina coagulada na luz da capsula de Bowman. Capilares dos glomerulos dilatados, porém, por vezes vazios. Ausência de degeneração gordurosa dos tubulos.

Em conclusão, achamos que nos 3 cães examinados, há sinais evidentes de lesões glomerulares no sentido de uma *glomerulo-nefrite aguda*, porém em *fócos*, e não difusa, ao lado de nefrose.

Adrenais: — Hiperemia de alto grau assinalada em um rato (n.º 187-48).

Baço: — Hiperemia intensa em 3 coelhos, em 1 rato e em 1 cão. Hiperplasia histiocitária, principalmente nos centros reacionais dos folículos em 1 rato, e 2 cães.

Pancreas: — Hiperemia intensa em 1 rato.

Figado: — Hiperemia em 3 coelhos, em 2 ratos e em 1 cão. E um cão (n.º 40-50), foi encontrada trombose em ramos venosos portais:

Sistema nervoso: — Hiperemia em 4 animais, sendo 2 coelhos, 1 rato e 1 cão, sendo intensa em um caso (n.º 183-48) no cerebelo, cortex e núcleos centrais. Em um rato com hiperemia (n.º 187-48), haviam também hemorragias difusas no cérebro e nas lepto-meninges. Em um cão (n.º 40-50) haviam hemorragias peri-capilares pequenas na medula espinhal e no bulbo.

Encefalite expontânea só havia no coelho (n.º 147-48) e em 1 cão (n.º 40-50).

Lesões neuronais: repetimos as ressalvas feitas para o estudo das lesões do envenenamento botrópico. Encontramos degeneração isquêmica das células nervosas, principalmente no corno de Ammon, no cortex cerebral, no cerebelo, principalmente em 2 coelhos (n.ºs. 147-148 e 183-48) e nos 3 cães examinados.

No cão n.º 45-50, havia além da degeneração isquêmica no corno de Ammon, lesão homogeneizante das células de Purkinje e, além disso, lesões extremamente curiosas destas células, com vacuolização e aspecto esponjoso, com nítida tumefacção baloniforme desses elementos. Tais lesões, que lembram fortemente certos aspectos das lesões neuronais características da idiotia amaurótica, no homem, deverão ser objecto de um estudo posterior, com os métodos apropriados de técnica neurohistológica. Devemos anunciar porém, desde já, que as lesões eram acompanhadas por um notavel grau de proliferação histiocitária nos gânglios linfáticos e no baço desse animal, factos esses sem dúvida dignos de nota por estarem associados, chamando assim a atenção ainda mais para a semelhança com a afecção referida.

Nos gânglios linfáticos, os macrófagos histiocitários enchem os seios e os cordões. No baço, a hiperplasia histiocitária se notava tanto nos centros foliculares, onde se apresentava em grau intenso e nos cordões de Billroth. As fibras musculares lisas das trabéculas eram manifestamente hiperplásicas.

DISCUSSÃO E CONSIDERAÇÕES GERAIS

Dos resultados acima, podemos concluir de que as lesões encontradas no ofidismo experimental, quer pelo veneno botrópico, quer pelo veneno crotálico, são sem dúvida sob o ponto de vista anátomo-patológico morfológico, discretas e de evidência bastante delicada e difícil. Realmente do conjunto das lesões descritas, aquelas que com certeza podem ser relacionadas com o veneno, exceptuando-se as únicas lesões intensas encontradas que são as existentes na pele e nos músculos subjacentes, no envenenamento botrópico, são somente de ordem vascular, principalmente, no domínio dos capilares sanguíneos, como foi descrito por Mitchell, Pearce, Rotter, Fidler e outros.

Em nossos casos, foram encontradas, principalmente, pequenas hemorragias, ocasionais em vários órgãos; intensa hiperemia, freqüente, em várias vísceras; a trombose hialina, amiudada em certos órgãos. Em alguns casos apareceram lesões renais glomerulares.

I — *Hiperemia*

São alterações que além de serem inespecíficas, apresentam ora, um grau moderado, ora um grau intenso, em certos casos, às vezes até notável, não havendo porém nenhuma diferença apreciável em relação à sua intensidade entre os 2 grupos de animais injectados. Foi assinalada principalmente no pulmão, fígado, rim, baço, glândulas salivares, adrenais e hipófise.

No sistema nervoso, a hiperemia parece ser de grau mais intenso no envenenamento crotálico.

II — *Hemorragias*

No envenenamento botrópico, encontramos focos hemorrágicos, ora difusos, ora delimitados com caracter peri-capilar, no timus, em um coelho (n.º 81-48); no pulmão, com caracter peri e intra-alveolar, em um rato (n.º 184-48) e na adrenal, neste mesmo animal; no coração em 2 coelhos, (n.ºs. 79-48 e 80-48), sendo no primeiro caso, difusas no miocárdio e no segundo em focos sub-endocárdicos pericárdicos e intersticiais, no miocárdio. No rim, em um rato (n.º 87-48), sob a forma de pequeníssimas lesões glomerulares hemorrágicas. A bexiga continha urina sanguinolenta em 2 ratos (n.ºs 84-48 e 87-48). Baço com hemorragias difusas em um coelho (n.º 79-48). Em todos esses casos tratava-se de envenenamento botrópico.

No envenenamento crotálico, encontramos hemorragia do tecido adiposo peri-adrenal em um coelho (n.º 147-148) e no cérebro de um rato (n.º 187-48), no qual apresentava um caracter difuso, afectando o cerebro e as meninges moles. No cão n.º 40-50, haviam pequenas hemorragias peri-capilares, na medula espinhal e no bulbo.

Assim sendo, em resumo, não observamos a hemorragia no sistema nervoso, nenhuma vez no envenenamento botrópico, enquanto que no crotálico nós a observamos em 2 casos n.ºs 187-48 e 40-50. Quanto às vísceras, deu-se o contrário, não se observando hemorragias no envenenamento crotálico senão em 2 casos, no tecido adiposo periadrenal de um coelho (n.º 147-48) e no rim, onde foram vistas as delicadas lesões hemorrágicas glomerulares descritas no cão n.º 38-50.

Ao contrário, nos casos de envenenamento botrópico, as hemorragias foram mais freqüentes, encontrando-se, além das hemorragias da pele, focos hemorrágicos em 6 casos do total de 15 animais (4 coelhos e 2 ratos). Assim no envenenamento botrópico, as hemorragias ocorreram em um coelho (n.º 79-50) no coração e no baço; em outro (n.º 80-48), no coração; nos restantes, respectivamente, no timus (n.º 81-48), no pulmão (n.º 57-48), no rim (n.º 87-48), no pulmão e na adrenal (n.º 184-148).

Assim sendo, as hemorragias são ao que parece, no caso do veneno de *Bothrops jararaca*, bem mais freqüentes do que no envenenamento por *Crotalus terrificus terrificus*.

Esses nossos achados diferem dos descritos por Pearce que, com veneno do *Crotalus adamanteus*, na America do Norte, obteve com grande freqüência hemorragias viscerais, no coelho.

Julgamos que tais hemorragias não parecem poder explicar a morte do animal, pelo seu caracter inconstante e pela sua pequena intensidade.

III — Trombose hialina nos capilares

É esta uma lesão que, mau grado o seu pequeno vulto e a delicadeza do seu reconhecimento cuja diagnóstico requer extremo cuidado e atenção, nos pareceu de grande importância em nossas observações. Ela foi encontrada em 9 casos em um total de 15 animais com veneno botrópico, dando uma freqüência de 60%. Si excluirmos 2 animais injectados por via endovenosa, teremos em 13 animais inoculados por via subcutânea, 9 casos de trombose hialina nos capilares, dando uma freqüência de 69%. Isso só ocorreu no lote de animais com veneno botrópico, não tendo sido encontrado, nem uma vez sequer de modo indubitável, no lote de veneno crotálico.

QUADRO COMPARATIVO N.º 1

Lesões histopatológicas principais nos envenenamentos por
Bothrops jararaca e por *Crotalus t. terrificus*

LESÃO	ÓRGÃO	Veneno Botrópico	Veneno Crotálico
Hemorragia	Pele	+	—
	Rim	+ (2 casos)	—
	Coração	+ (3 casos)	—
	Adrenal	+ (1 caso)	—
	Cerebro	—	+ (1 caso)
	Meninges	—	+ (1 caso)
	Bulbo	—	+ (1 caso)
	M. Espínhal	—	+ (1 caso)
	{ T. adiposo periadrenal	—	+ (1 caso)
Hemorragia Glomerular	Rim	+ (2 casos)	—
Sinais histológicos de glomerulo-nefrite aguda.	Rim	—	+ (3 casos)
Trombos hialinos em capilares e em arteriolas.	Pulmão	+ (7 casos 54%)	—
	Pancreas	+ (1 caso)	—
Necrose e inflamação hemorrágica necrotizante.	Pele	+	—

No grupo de veneno crotálico, encontramos apenas em um animal, imagens de aglutinação de hemácias em capilares do pulmão, porém sem forma típica de trombos hialinos. Em um cão (n.º 40-50), foram encontrados trombos venosos, porém em ramificações portais do fígado.

Desse modo, nos parece que a trombose hialina capilar é quase que específica do envenenamento botrópico experimental (coelho e rato). É sobretudo interessante observar a sua frequência no pulmão, onde ela foi encontrada em 7 casos do total de 9 casos positivos em 15 animais com veneno botrópico, cerca de 47%. Si excluirmos 2 animais injectados por via endovenosa, teremos em 13 animais do lote de veneno botrópico injectado por via subcutânea, 7 casos

positivos, dando 54%. Entretanto julgamos que será necessário maior número de animais para se chegar a uma conclusão definitiva sobre esses achados.

Contudo, em vista da frequência dessa lesão no envenenamento botrópico, em contraste com a sua ausência no envenenamento crotálico, julgamos que devemos salientar a grande significação prática da mesma que poderia servir para o diagnóstico diferencial da causa mortis ou do género de envenenamento, nos casos de ofidismo.

QUADRO COMPARATIVO N.º 2

Lesões mais frequentes dos órgãos, nos envenenamentos por

Bothrops jararaca e por *Crotalus t. terrificus*

ORGÃO	LESÕES	VENENO BOTRÓPICO	VENENO CROTÁLICO
aparentemente mais características	Pele	Necrose, hemorragias, inflamação hemorrágico-necrotizante	—
	Pulmão	Trombos hialinos em capilares e em arteriolas (7 casos 54%)	—
aparentemente menos características	Sistema nervoso	—	a) Hiperemia intensa do cerebelo (2 casos). b) Hemorragias no cérebro e em meninges (1 caso). c) Hemorragias no búbulo e na medula espinhal (1 caso).
	Rim	a) Hiperemia e hemorragia intraglomerular e intracapsular (1 caso). b) Urina hemorrágica (2 casos). c) Nefrose moderada.	a) Intensa hiperemia glomerular. b) Ausência de hemorragia c) Glomerulo-nefrite aguda.
	Pâncreas	Trombo hialino capilar (1 caso)	—

Realmente, pudemos comprovar em várias ocasiões, no decurso de nossas pesquisas que toda vez na qual o exame histopatológico de fragmentos de pulmão indicava a presença de trombos hialinos nos capilares, podíamos levantar a suspeita ou fazer o diagnóstico de que provavelmente se tratava de envenenamento botrópico, o que em nossos casos foi sempre confirmado. Porém nos casos

negativos, nada se póde afirmar, pois como vimos pela frequência de porcentagem encontrada, não se póde afastar a possibilidade de se tratar também de um caso de envenenamento botrópico. Quer nos parecer porem que nos casos negativos, a maior probabilidade é de que se trate de envenenamento crotálico.

IV — *Lesões glomerulares*

Quanto às lesões glomerulares, podemos também salientar de que no *envenenamento botrópico* não observamos, nem uma vez sequer, lesões que pudessem ser filiadas a qualquer tipo de glomerulo-nefrite, não só difusa, como focal. Portanto de nossos achados, julgamos poder afirmar pela ausência de glomerulo-nefrite no envenenamento botrópico experimental pelo menos nas espécies de animais utilizadas em nossas experiências (coelho e rato). Ao contrário, esse veneno produz no homem lesões evidentes de glomerulite, como foi observado por Mac-Clure e também por nós em um caso humano que será publicado.

Quanto ao *envenenamento crotálico*, não podemos afirmar a mesma coisa em relação à glomerulo-nefrite, pois 3 cães estudados por nós apresentaram sinais evidentes de glomerulo-nefrite em focos.

Em relação à hiperemia e, às lesões glomerulares de tipo hiperemico-hemorragico, como antes já referimos, são realmente frequêntes também nas espécies de animais de laboratório, segundo Pearce e outros autores. A frequência é quase igual nos dois grupos de envenenamento ofídico experimental (hiperemia glomerular em 11 casos de envenenamento botrópico em um total de 15, e em 6 casos de envenenamento crotálico em um total de 9 animais. Havia hemorragia glomerular evidente em 1 caso em cada um dos 2 lotes de animais com veneno).

CONCLUSÕES

1. — No envenenamento por *Bothrops jararaca* (Wied, 1824), as hemorragias são frequêntes em vários órgãos internos e, raras no sistema nervoso;
2. — No envenenamento por *Crotalus terrificus terrificus* (Laurentius, 1768), as hemorragias são raras nos órgãos internos e, frequêntes nos centros nervosos;
3. — No envenenamento botrópico é frequênte a trombose hialina dos capilares do pulmão cuja lesão poderá servir como um sinal diagnóstico diferencial do género de envenenamento ofídico;
4. — No envenenamento crotálico, não existia, nem uma vez sequer, a trombose hialina, nos capilares pulmonares;
5. — A trombose hialina dos capilares do pulmão poderá constituir, portanto, um sinal diferencial de grande valor, provavelmente patognomónico, no diagnóstico histopatológico do envenenamento botrópico, uma vez que

tal lesão venha a ser confirmada em um material experimental mais abundante;

6. — A hialinonecrose da parede capilar e arteriolar, descrita por Rotter, só foi encontrada em 1 caso experimental de envenenamento botrópico na pele, no local da injeção;
7. — No envenenamento botrópico, encontram-se lesões hiperemico-hemorrágicas glomerulares, no rim, idênticas àquelas descritas por Pearce, no envenenamento pela cascavel norte-americana, *Crotalus adamanteus*;
8. — Porém não há lesões de glomerulo-nefrite focal ou difusa, no coelho e no rato, no envenenamento botrópico experimental;
9. — Ao contrário, no cão, encontram-se sinais de *glomerulo-nefrite em focos*, no ofidismo experimental pelo veneno de *Crotalus terrificus terrificus*;
10. — As lesões produzidas nos órgãos, no ofidismo experimental variam, segundo a espécie zoológica dos animais empregados e, conforme a qualidade do veneno que depende do género e da espécie zoológica da serpente doadora do mesmo.

RESUMO

Os autores relatam as lesões histológicas encontradas em um grupo de 24 animais injectados com veneno ofídico dos quais, um primeiro lote de 15 animais (8 coelhos e 7 ratos) com veneno de *Bothrops jararaca* (Wied, 1824), um segundo lote de 9 animais (4 coelhos, 2 ratos e 3 cães) com veneno de *Crotalus terrificus terrificus* (Laurentius, 1768). Dois coelhos foram inoculados por via endovenosa, 3 cães foram injectados por via intramuscular, e os animais restantes, subcutâneamente. Os animais foram autopsiados em um tempo que variou de 5 minutos, 1, 2, 4 até um total de mais de 23 dias depois da primeira injeção de veneno. As quantidades totais de veneno variaram de 250 microgramas até 50 miligramas, introduzidas por um única dose ou distribuídas por várias doses em dias consecutivos.

Além da forte hemorragia e do edema com necrose de coagulação do tecido celular subcutâneo e dos músculos estriados voluntários subjacentes, no lugar da injeção, as principais lesões no envenenamento botrópico experimental consistiram, no seguinte:

- 1) As hemorragias eram amiudadas em vários órgãos internos, nos animais inoculados com veneno botrópico. No envenenamento crotálico, as hemorragias são raras, nos órgãos internos e ao contrário, repetidas, no sistema nervoso. Desse modo, parece aos autores que as hemorragias viscerais são mais freqüentes, no ofidismo experimental por *Bothrops jararaca* do que

no envenenamento crotálico experimental pelo *Crotalus terrificus terrificus* (America do Sul) e também talvez pelo *Crotalus adamanteus* (America do Norte) cujo veneno foi estudado por Pearce.

- 2) A trombose hialina nos capilares foi encontrada, no lote de 15 animais injectados com veneno botrópico em 9 casos (60%), sendo que no pulmão, em 7 casos (47%). Mas com a exclusão de 2 coelhos injectados por via endovenosa, há em 13 animais inoculados por via subcutânea, 9 casos de trombose hialina dos capilares (69%) e, no pulmão, em 7 casos (54%). Esse facto ocorreu exclusivamente, no lote com veneno botrópico e nem uma vez sequer no grupo com veneno crotálico. Por essa razão, os autores chamam a atenção para o valor prático que poderá ter tal lesão para o diagnóstico diferencial do envenenamento ofídico. Até hoje, não se havia atribuído tal importância por outros investigadores à essa lesão.

A hialino-necrose da parede capilar e arteriolar, como foi descrita por Rotter, só foi encontrada em 1 caso, na pele, no lugar da injeção, no grupo inoculado com veneno botrópico.

- 3) Quanto às lesões renais, os autores descrevem, no ofidismo botrópico experimental, somente lesões hiperemico-hemorrágicas, em partes idênticas àquelas descritas por Pearce, no envenenamento experimental pelo *Crotalus adamanteus* (America do Norte). Contudo, não acharam nos animais injectados com veneno de *Bothrops jararaca*, os sinais de glomerulonefrite encontrada no homem por Mac-Clure (em picado por *Bothrops jararacussu*) e também pelos autores em um caso humano, em curso de publicação. Unicamente, em 3 cães do grupo injectado com veneno de *Crotalus terrificus terrificus* (America do Sul) acharam os sinais de glomerulonefrite em focos.

O tipo de lesão produzida nos órgãos, no envenenamento ofídico, parece depender da espécie zoológica dos animais usados nas observações e varia de acôrdo com a qualidade do veneno que por sua vez depende do género e da espécie da serpente doadora do mesmo.

SUMMARY

The authors relate in detail the histological lesions found in 24 animals inoculated with snake venom. The first lot of 15 animals (8 rabbits and 7 rats) was injected with the venom of *Bothrops jararaca* (Wied, 1824) and the second lot of 9 animals (4 rabbits, 2 rats, 3 dogs) was injected with the venom of *Crotalus terrificus terrificus* (Laurentius, 1768). Two rabbits were inoculated intravenously, 3 dogs received intramuscular injections and the rest were injected subcutaneously. The animals were autopsied within a period ranging from 5 minutes to 1, 2, 4 and up to 23 days after the first injection of the

venom. The doses (0,25 — 50,00 mg) were administered either all at once or distributed over several consecutive days.

Besides severe hemorrhage and edema, with coagulation necrosis of subcutaneous cellular tissue of the voluntary striated muscles subjacent to the place of injection, the principal lesions in the cases of experimental bothropic poisoning, were as follows:

- 1) Hemorrhages were frequently found in the internal organs of animals inoculated with bothropic venom. In crotalic poisonings they were rarely present in the internal organs but, on the contrary, more often found in the nervous system. Thus, it seems to the authors that visceral hemorrhages appear more frequently in cases of experimental poisoning by *Bothrops jararaca* than in experimental crotalic poisoning by *Crotalus terrificus terrificus* (South America), and perhaps by *Crotalus adamanteus* (North America) as described by Pearce who demonstrated that the venom of *C. adamanteus* produces hyperemic-hemorrhagic glomerular lesions in the kidney.
- 2) In the lot of 15 animals injected with bothropic venom, hyaline thrombosis in the capillaries was found in 9 cases (60%), 7 cases (47%) of which were of the lung. However, excluding 2 endovenously injected rabbits, there are 9 cases of hyaline thrombosis in the capillaries of 13 animals inoculated (69%), 7 cases (54%) of which are of the lung. This fact occurred only in the lot with bothropic venom and not once in the lot with crotalic venom. For this reason, the authors call attention to the practical value which such a lesion may have in the diagnosis of snake poisoning, after this fact has been confirmed in a larger number of cases. Up to the present, other investigators have not attributed such importance to the above mentioned lesion.

Hyaline necrosis of the capillary and arteriolar walls, as described by Rotter, was found in only one case in the skin at the place of injection.

- 3) With regard to renal injuries, only hyperemic hemorrhagic glomerular lesions are described in bothropic poisoning, in part identical to those described by Pearce in experimental poisoning with *Crotalus adamanteus* (North America). However, no signs were found of glomerulonephritis in the animals with bothropic venom such as were found in man by Mac-Clure (*Bothrops jararacussu*) as well as by the authors in one human case now in course of publication. Signs of focal glomerulonephritis were found only in the 3 dogs inoculated with the venom of *Crotalus terrificus terrificus*. Therefore, the type of lesion produced in the organs by snake poison seems to depend on the zoological species of the animal used in the

observation. It also varies in accordance with the quality of the poison, which in turn depends on the genus and probably also on the zoological species of the serpent from which the poison was obtained.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Verfasser beschreiben eingehend die an 24 Tieren durch Schlangengift hervorgerufenen histologischen Schädigungen. 15 Tiere (8 Kaninchen und 7 Ratten) erhielten Gift von *Bothrops jararaca* (Wied, 1824) und 9 Tiere (3 Hunde, 4 Kaninchen und 2 Ratten) Gift von *Crotalus terrificus terrificus* (Laurentius, 1768) injiziert. Das Toxin wurde bei 2 Kaninchen appliziert. Die 3 Hunden intramuskulär und bei den übrigen Tieren subkutan appliziert. Die Giftdosen (0,25 — 50,00 mg) wurden entweder auf einmal gegeben oder auf mehrere aufeinanderfolgende Tage verteilt. Die Sektion der Tiere wurde 5 Minuten und 1, 2, 4 bis mehr als 23 Tage nach der ersten Giftinjektion vorgenommen.

Bei experimenteller *Bothrops* — Vergiftung wurden ausser starken Hämorrhagien und Oedem mit Koagulationsnekrose des Unterhautzellgewebes an der Injektionsstelle und der darunterliegenden quergestreiften Muskulatur hauptsächlich folgende Veränderungen beobachtet:

- 1) Blutungen in verschiedenen inneren Organen der mit *Bothrops* Gift behandelten Tieren wurden öfters beobachtet. Bei *Crotalus* — Vergiftung waren diese selten, während hierbei wiederum öfters Blutungen im Nervensystem beobachtet wurden. Die Verff. haben daher den Eindruck, dass viscerale Hämorrhagien bei experimenteller *Bothrops* — Vergiftung häufiger sind als nach Applikation von Giften der Klapperschlangen, und zwar sowohl des südamerikanischen *C. t. terrificus* wie auch vielleicht des nordamerikanischen *C. adamanteus*, dessen Toxin von Pearce untersucht wurde, der fand, dass es hyperämischhämorrhagische Glomerulusschädigungen hervorruft.
- 2) Unter den 15 mit *Bothrops*-Gift behandelten Tieren wurde in 9 Fällen (60%) hyaline Kapillarthrombose beobachtet, davon 7 mal (47%) in der Lunge. Wenn man 2 intravenös injizierte Kaninchen von der Betrachtung ausschliesst, zeigten 9 der restlichen 13 Tiere hyaline Kapillarthrombose (69%), davon 7 in der Lunge (54%). Diese Beobachtung wurde ausschliesslich bei *Bothrops*-Vergiftung gemacht und nicht ein einziges Mal bei *Crotalus*-Intoxikation. Falls dieses Phänomen an Weiterem Untersuchungsmaterial bestätigt wird, möchten die Verff. auf seine mögliche Bedeutung für die Differentialdiagnose der Schlangenbissvergiftung hinweisen, was andere Forscher bisher unterlassen haben.

- Hyaline Nekrose der Kapillar — und Arteriolarwand, wie sie Rotter beschreibt, wurde nur in einem Falle in der Haut der Injektionsstelle angetroffen.
- 3) Von Nierenschädigungen durch experimentelle *Bothrops*-Vergiftung wurden nur hyperämisch-hämorrhagische Glomerulusveränderungen beobachtet, die teilweise mit den von Pearce mit *C. adamanteus*-Toxin erhaltenen identisch sind. Anzeichen von Glomerulonephritis, wie beim Menschen von Mac-Clure nach Biss von *Bothrops jararacussu* und in einem Falle auch von den Verff. beobachtet (im Verlauf der Publikation) wurden bei den mit *B. jararaca*-Gift behandelten Tieren nicht gesehen. Nur bei 3 Hunden, die Injektionen von *C. t. terrificus*-Toxin erhalten hatten, wurden Zeichen von Glomerulonephritisherden gefunden. Der Typ der durch Schlangengift an den Organen bewirkten Schädigungen scheint daher von der zoologischen Species der Versuchstiere abzuhängen. Er verändert sich ausserdem auch noch je nach den Eigenschaften des Giftes, die ihrerseits wieder von der Gattung und wahrscheinlich sogar der Art der das Toxin liefernden Schlange abhängen.

Agradecemos à Sra. Lucilia M. Amorim que voluntariamente fez os desenhos coloridos que ilustram o nosso trabalho. Igualmente, somos gratos à V. Mondim e à M. A. de Toledo pelas preparações histológicas e pelas manipulações biológicas. Agradecemos também a A. Seixas, as microfotografias e à C. Franke, as traduções.

BIBLIOGRAFIA

1. Amaral, A. do — Notas sobre a Ofiologia Neotropica e Brasilica. *Papeis avulsos do Departamento de Zoologia*, 5: 29-40, 1944. Secretaria da Agricultura. São Paulo, Brasil.
2. Amorim, M. de Freitas, R. Franco de Mello & F. Saliba — Sur la Formation de Thrombes Hyalins dans les Capillaires Pulmonaires dans l'Empoisonnement Experimental par le Venin Bothropique. *International Congress of Clinical Pathology* — 16-20 July 1951. London, England.
3. Amorim, M. de Freitas, R. Franco de Mello & R. A. Aum — Lesões Pulmonares e Renais em um caso de Envenenamento Ofídico Humano (*Em curso de publicação*).
4. Azevedo, A. P. de & J. Castro Teixeira — Intoxicação por Veneno de Cobra. Necrose Simétrica do Cortex Renal. Uremia. *Mem. do Instituto Oswaldo Cruz*, 33: 23-38, 1938.
5. Bates-Rep. Health-Department of the Panama Canal Zone. 1925-27. (*Cit. por W. Rotter*).
6. Costa, J. Celestino da — O Problema da Trombose considerado sob o Angulo da sua Patologia Geral. *Boletim Clinico dos Hospitais Civis de Lisboa*, 13; n.ºs 2, 3, 4, 1949. Portugal.

7. *Evans, N. and E. W. Gilbert* — Symmetrical Cortical Necrosis of the Kidneys. *Am. Journ. Pathol.*, 12: 553-560, 1936.
8. *Flexner, S. and H. Noguchi* — The Constitution of Snake Venom and Snake Sera. *Univ. Penn. Med. Bull.* 25: 35, 1902. (Cit. por *Pearce*).
9. *Fidler, H. K., R. D. Glasgow and E. B. Carmichael* — Pathological Changes produced by Subcutaneous Injection of Rattlesnake (*Crotalus*) Venom into *Macaca mulatta* monkeys. *Am. Journ. of Pathol.* 16: 355-364, 1940.
10. *Hunter, W. K.* — The Histological Appearance of Nervous System in Krait and Cobra Poisoning. *Glasgow Med. Journ.* 59: 81, 1903.
11. *Magalhães, O. de* — Hemiplegias Organicas provocadas pelos Venenos Ophidico e Escorpionico. *Revista Medico-Cirurgica do Brasil.* 43: 113-118, 1935.
12. *Mac-Clure, E.* — Glomerulonefrite aguda diffusa, consequente a envenenamento por cobra (*Bothrops jararacussu*). *Bol. Secret. Saude e Assistencia.* 1: 35-49, 1935. Rio de Janeiro.
13. *Mac Clure, E.* — Glomerulonefrite Aguda Difusa. 1946. Rio de Janeiro.
14. *Mallory, F. B.* — Cases of Snake-Bite Treated in Almirante Hospital, Panama, During the Years 1922-1926, Inclusive by *H. R. Eichelbaum* — Autopsy Record on a Fatal Case-Microscopic Pathology (Dr. Mallory). *Fifteenth Annual Report. Medical Department. United Fruit Comp.* 15: 237-240, 1926. Boston.
15. *Mitchell, S. W.* — Researches upon the Venom of the Rattlesnake; with an Investigation of the Anatomy and Physiology of Organs concerned. *Smithsonian Contrib. Know.* 12: 1-158, Art. VI, 1860. (Cit. por *Fidler*).
16. *Mitchell, S. W.* — Experimental Contributions to the Toxicology of Rattlesnake Venom. *New York Med. Journ.* 23: January, 1868. (Cit. por *Pearce*.)
17. *Mitchell, S. W. and E. T. Reichert* — Researches upon the Venoms of Poisonous Serpents. *Smithsonian Contrib. to Know.* 26: 647, 1886. Cit. por *H. Noguchi*).
18. *Moore, R. A.* — Textbook of Pathology. 1.1338, 513 figs. Philadelphia, 1944.
19. *Noguchi, H.* — Snake Venoms — An Investigation of Venomous Snakes with Special Reference to the Phenomena of their Venoms. *Carnegie Inst. of Washington*, 1909. Publ. 111.
20. *Pearce, R. M.* — An Experimental Glomerular Lesion by Venom (*Crotalus adamanteus*). *Journal of Exp. Med.* 11: 532-540, 1909.
21. *Rotter, W.* — (Costa Rica) — Beitrag zur pathologischen Anatomie und Histologie der Ophidismus. *Virchows Arch. f. path. Anatomie.* 301: 409-416, 1938.
22. *Scriver, W. M. and H. Oertel* — Necrotic Sequestration of the Kidneys in Pregnancy (Symmetrical Cortical Necrosis). *Journal Path. and Bacteriology.* 38: 1071-1094, 1930.
23. *Sucena, A.* — Anuria Ophidica. *Brasil Medico*, 41: 1194, 1927.
24. *Taube, H. N. and H. W. Essex* — Pathologic Changes in the Tissues of the Dog following Injections of Rattlesnake Venom. *Arch. of Pathol.* 24: 43-51, 1937.
25. *Wilson, P.* — Snake Poisoning in the United States; a Study based on an Analysis of 740 Cases. *Arch. Int. Med.* 1: 516-570, 1908. (Cit. por *Fidler*).

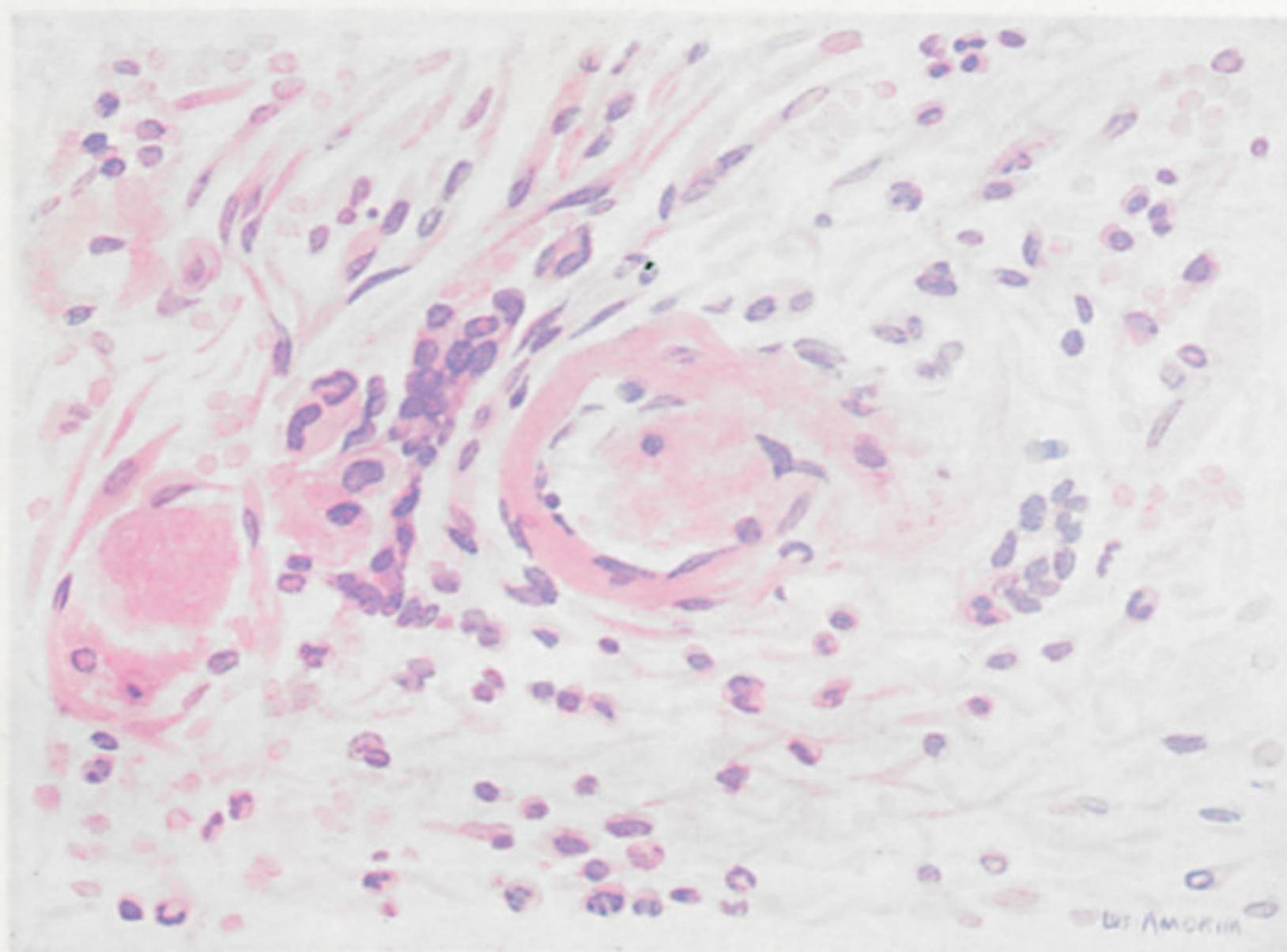


FIGURA N.º 1

Arteriola com hialino-necrose da parede com ruptura de um lado, contendo pequenas massas trombóticas hialinas. Edema e exsudato inflamatório do conectivo em torno do vaso. Um capilar em pré-estase, à esquerda. Pele do coelho n.º A (57-48), inoculado com 25 mgm de veneno botrópico. Coloração por H. E. (Microsc. binoc. Zeiss Obj. 40, Oc. K 10). Desenho de Lucilia Maia Amorim.

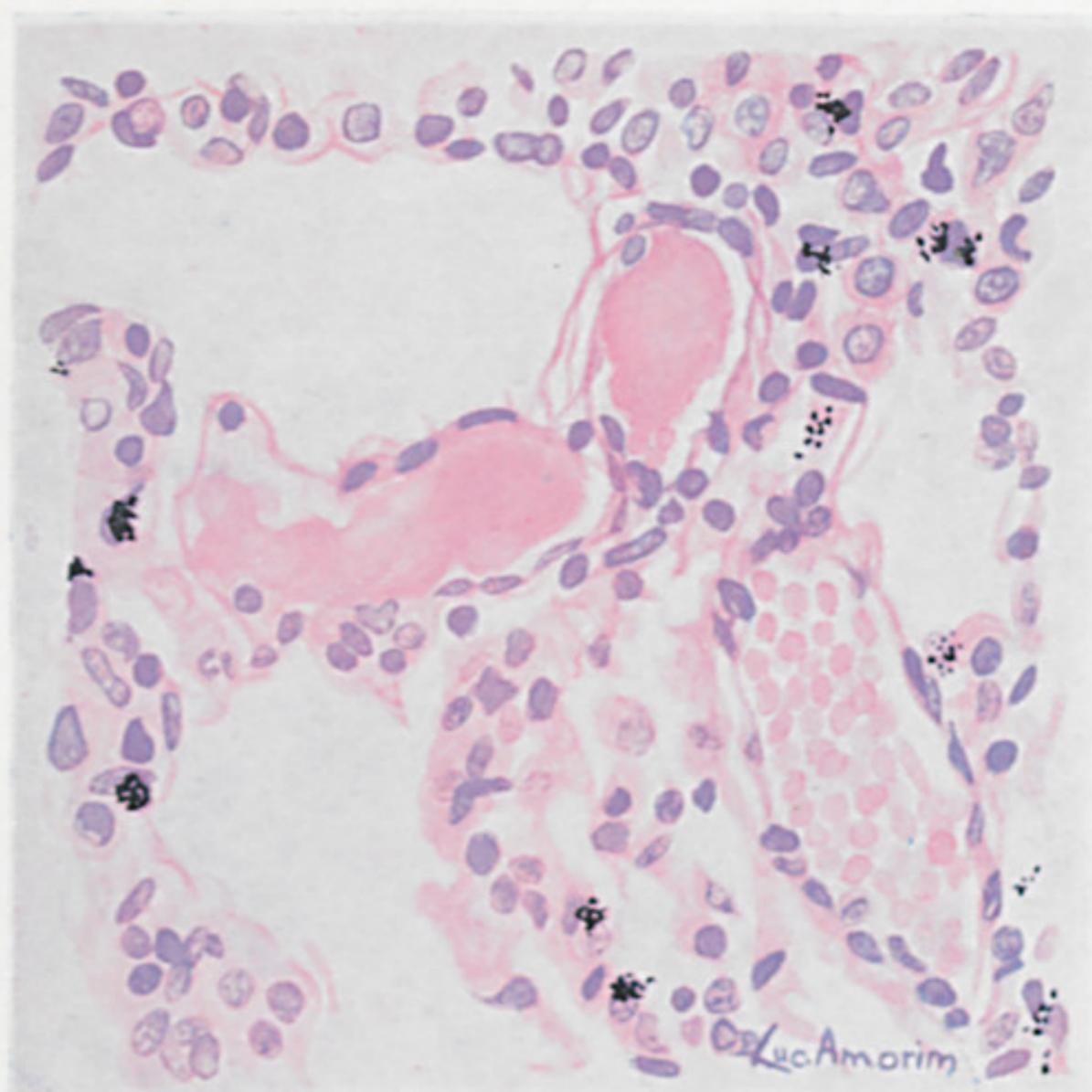


FIGURA N.º 2

Pulmão de coelho, forte aumento, coloração por H. E. Notam-se a esquerda e no centro, dois capilares, contendo trombos hialinos no interior. No angulo inferior direito da figura, há um capilar normal, contendo eritrocidos bem isolados. Coelho n.º A (83-48), injectado com 50 mgm de veneno botrópico. (Microsc. Zeiss binoc., Obj. 40, Oc. K 10). Desenho de Lucilia Maia Amorim.

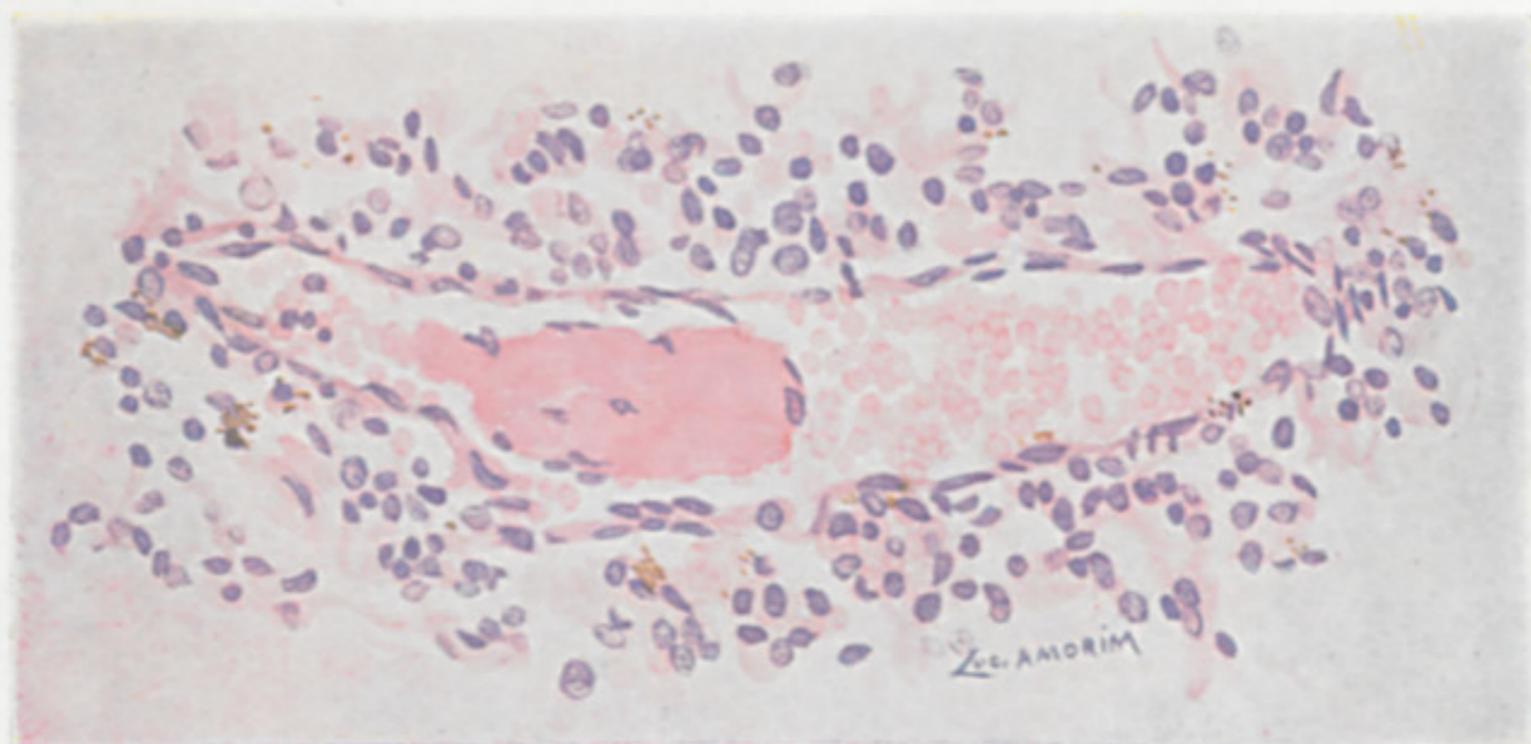


FIGURA N.º 3

Um pré-capilar de pulmão do mesmo caso anterior, contendo de um lado uma pequena massa trombótica e do outro, eritrocitos isolados. Coelho n.º A (83-48), injectado com 50 mgm de veneno botrópico. (Microsc. Zeiss binoc. Obj. 20, Oc. 6). Desenho de Lucilia Maia Amorim.

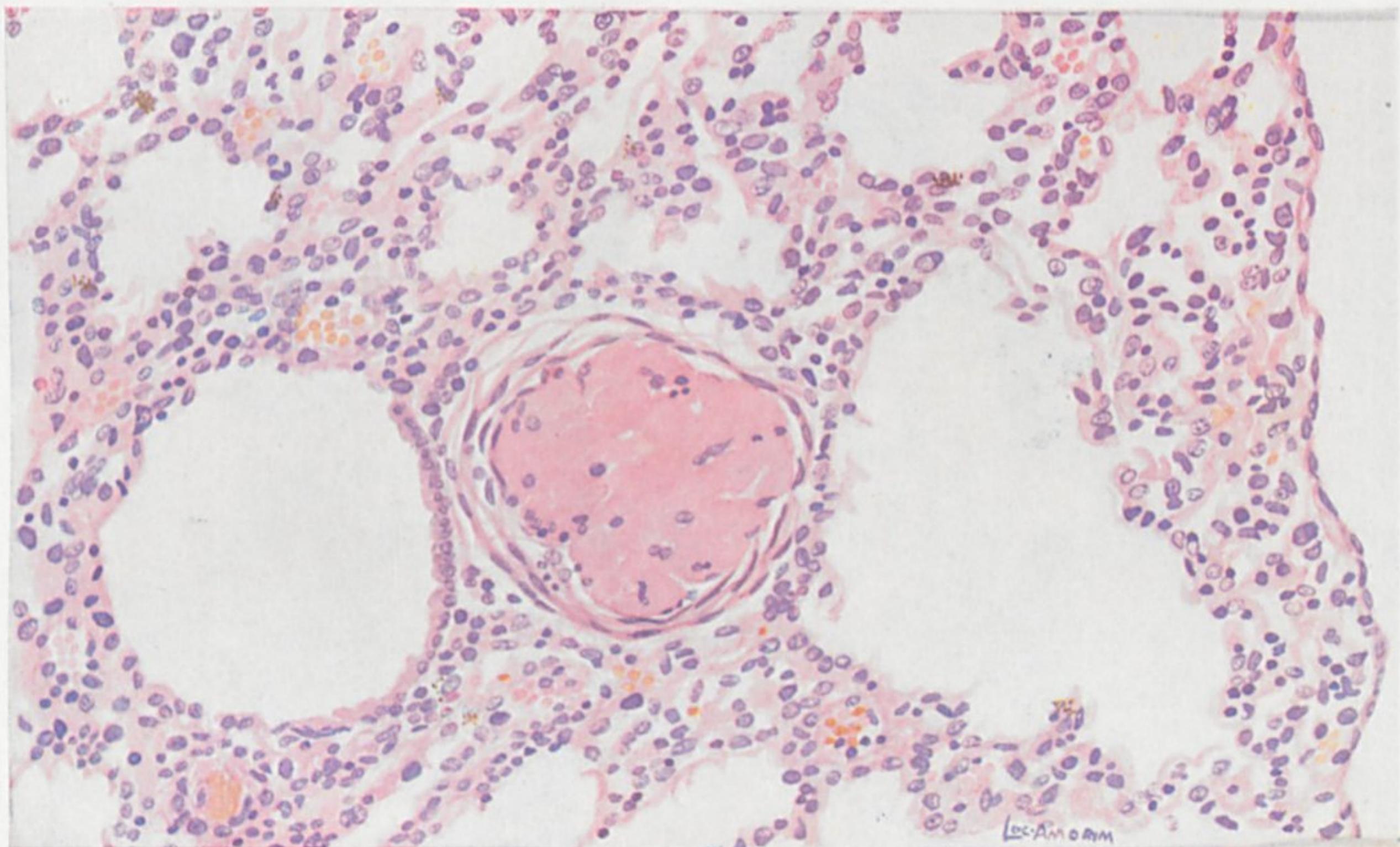


FIGURA N.º 4

Pulmão do coelho n.º A (83-48) do mesmo caso anterior, mostrando uma arteriola com o lume obliterado por uma massa trombótica. Fibras musculares visíveis na parede do vaso. No lado esquerdo da figura,

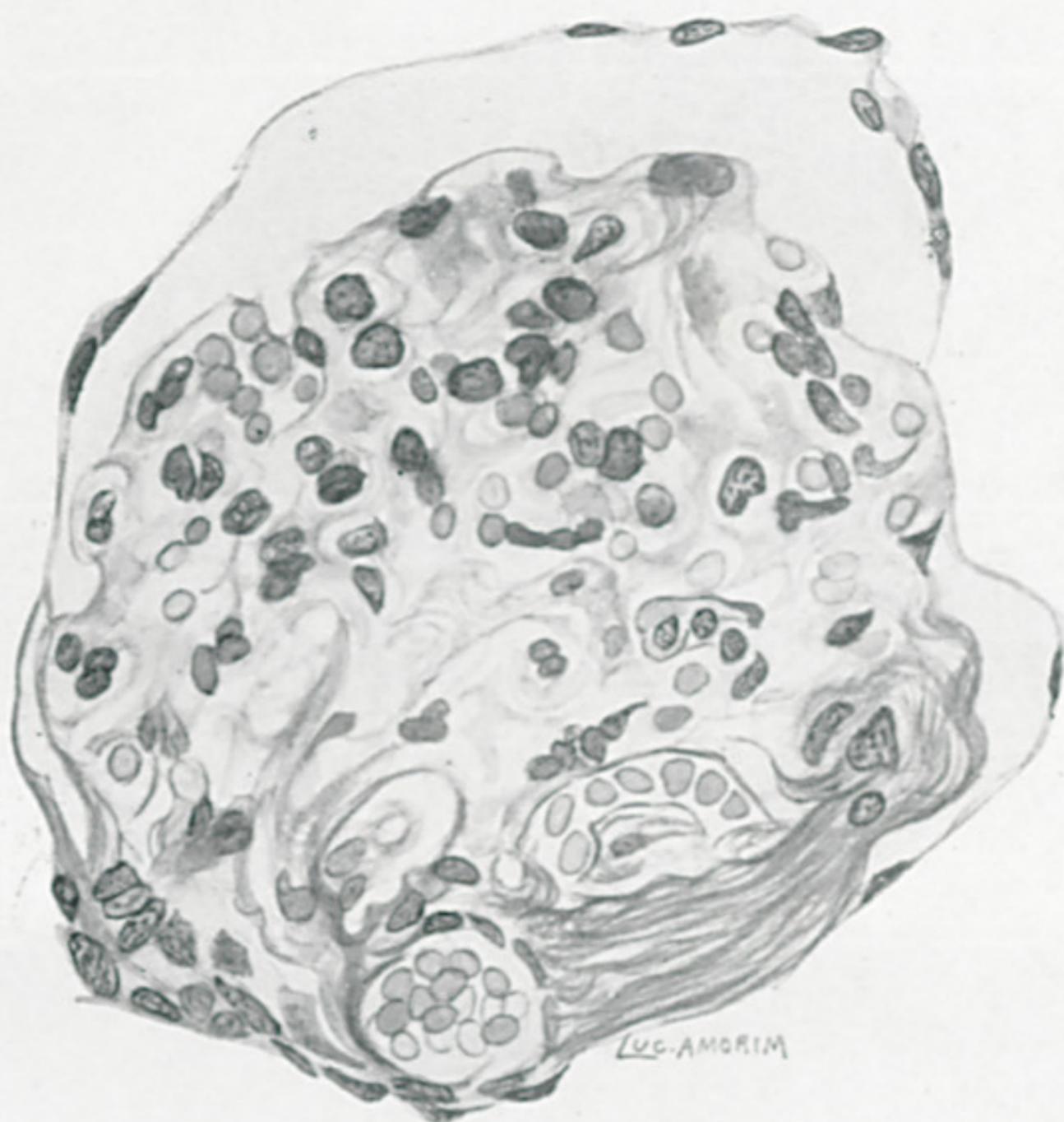


FIGURA N.º 5

Rim do rato n.º A (87-48), injectado com mgm de de veneno botrópico. Nota-se à direita, em baixo entre o glomerulo e o folheto externo da cápsula de Bowman, a presença de massas de fibrina filamentosa. Sinequia de alças glomerulares e da cápsula, à esquerda. Coloração pela H. e E. (Microscop. Zeiss binoc. Obj. 40, Oc. K 10).
Desenho em branco e preto por Lucilia Maia Amorim.

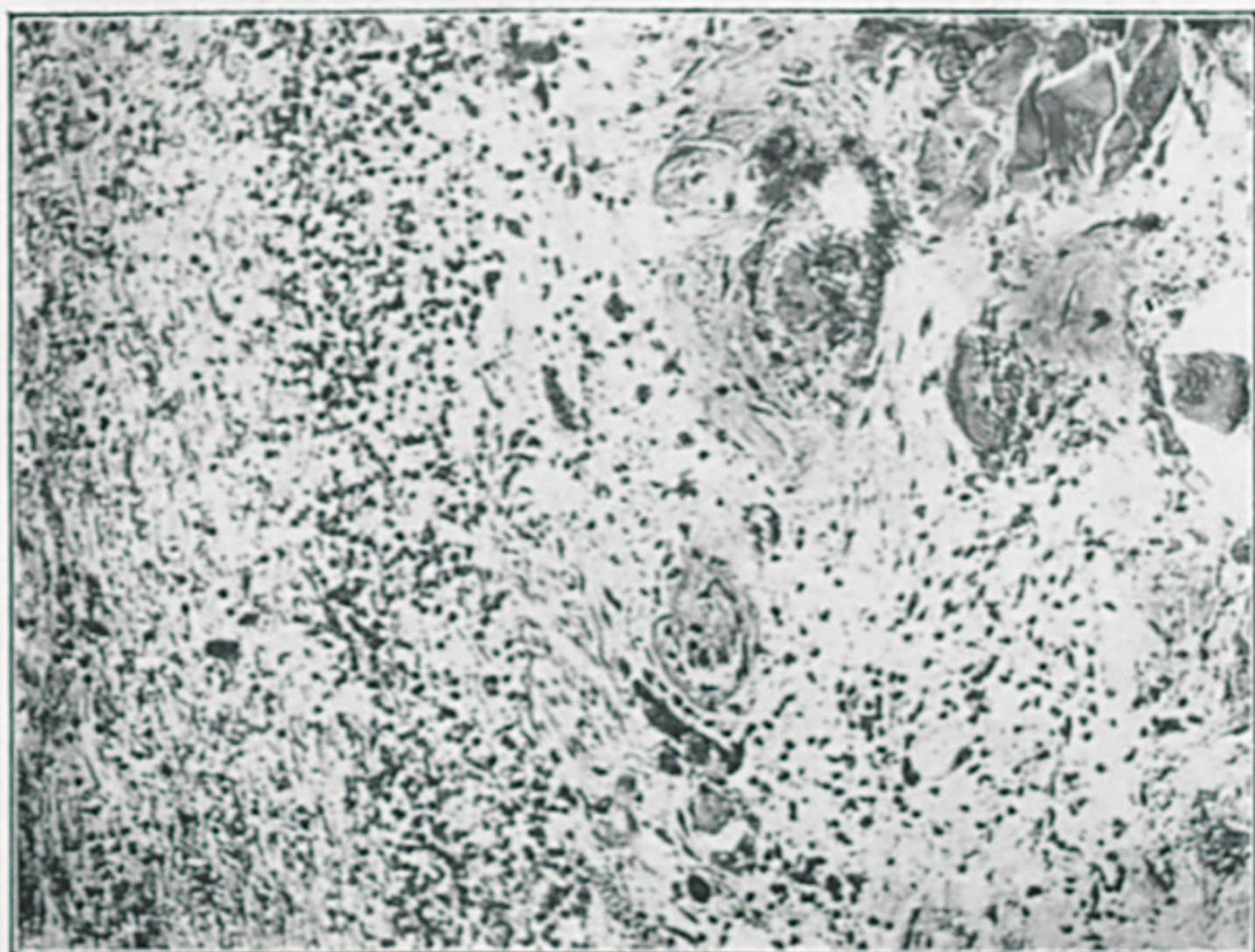


FIGURA N.º 6

Microfotografia correspondente ao desenho da figura n.º 1, porém com um aumento de 150 diâme.ros. Coelho n.º 57-48, injectado com 25 mg. de veneno botrópico. Ver a descrição da figura n.º 1. Pele. Coloração por H. E.

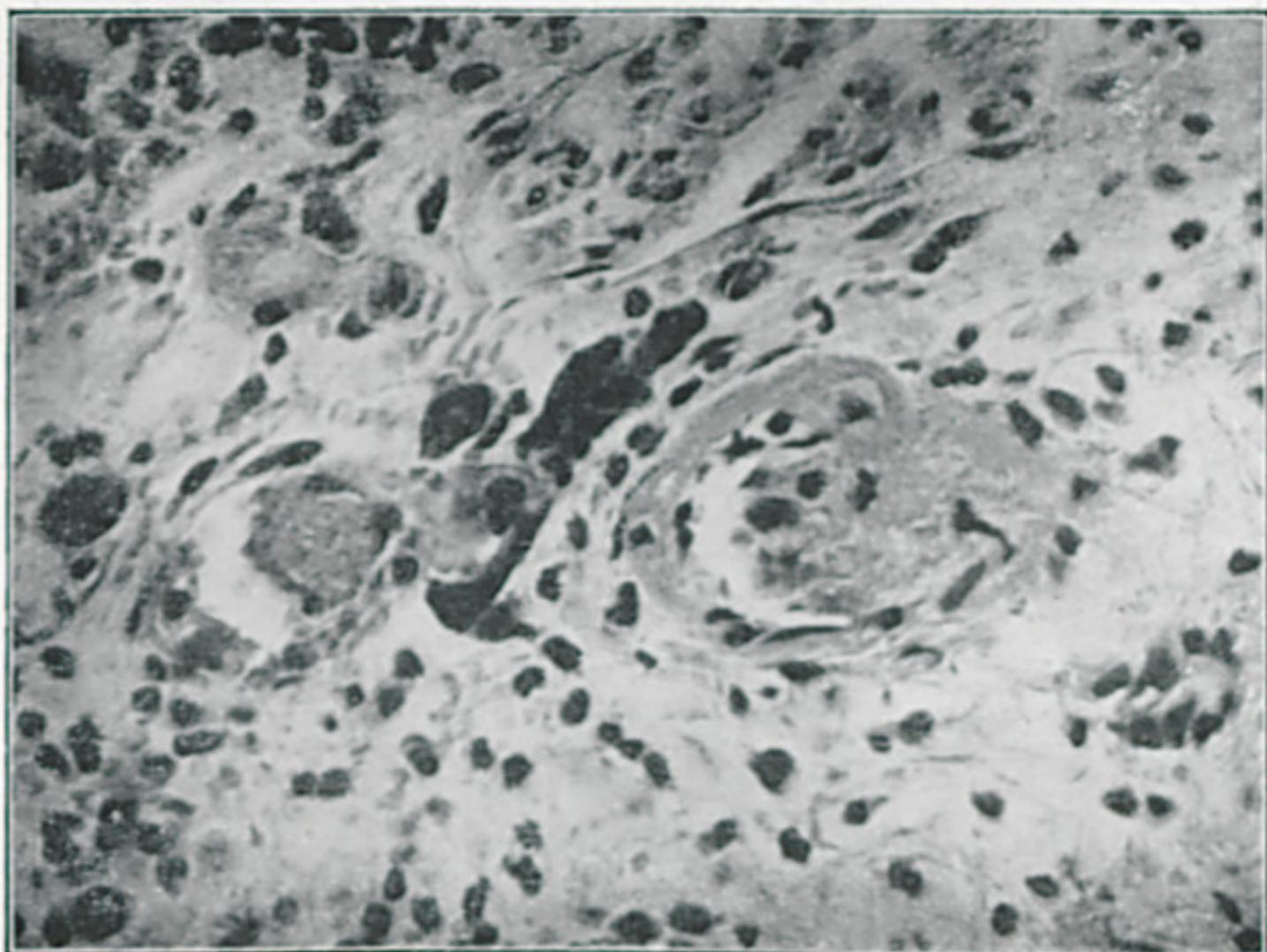


FIGURA N.º 7

É o mesmo corte histológico da figura n.º 6, mas com uma ampliação de 450 vezes. Comparar com o desenho colorido da figura n.º 1 que é o mesmo corte com a mesma descrição. Pele do coelho n.º 57-48 inoculado com 25mgm de veneno botrópico. Coloração por H. E.

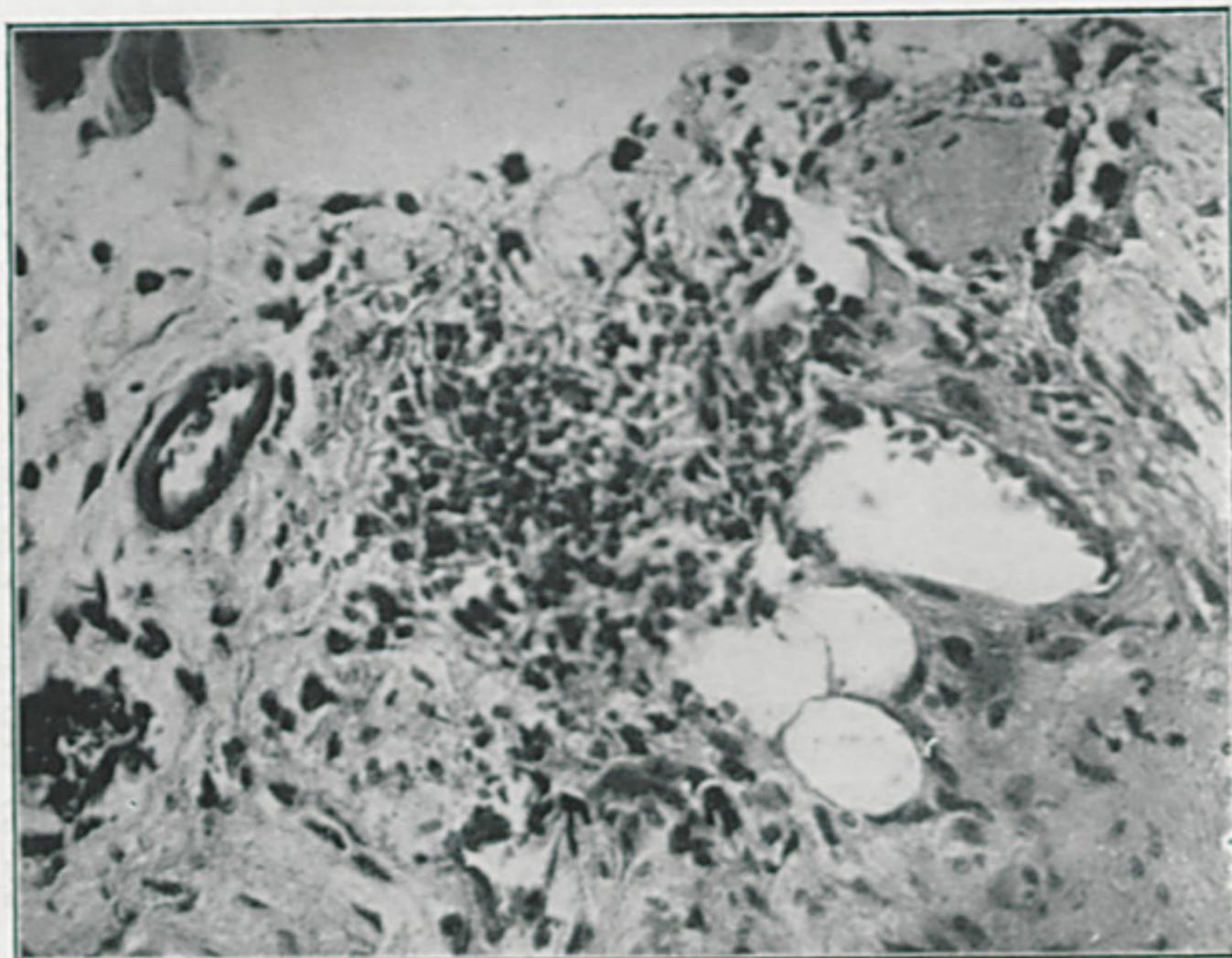


FIGURA N.º 8

Zona da inoculação do veneno, mostrando a reação inflamatória. À direita e em cima, avista-se um capilar trombosado. Pele do coelho n.º 57-48 injectado com 25 mgm de veneno botrópico. Microfotografia com um aumento de 380 vezes. Coloração por H. E.

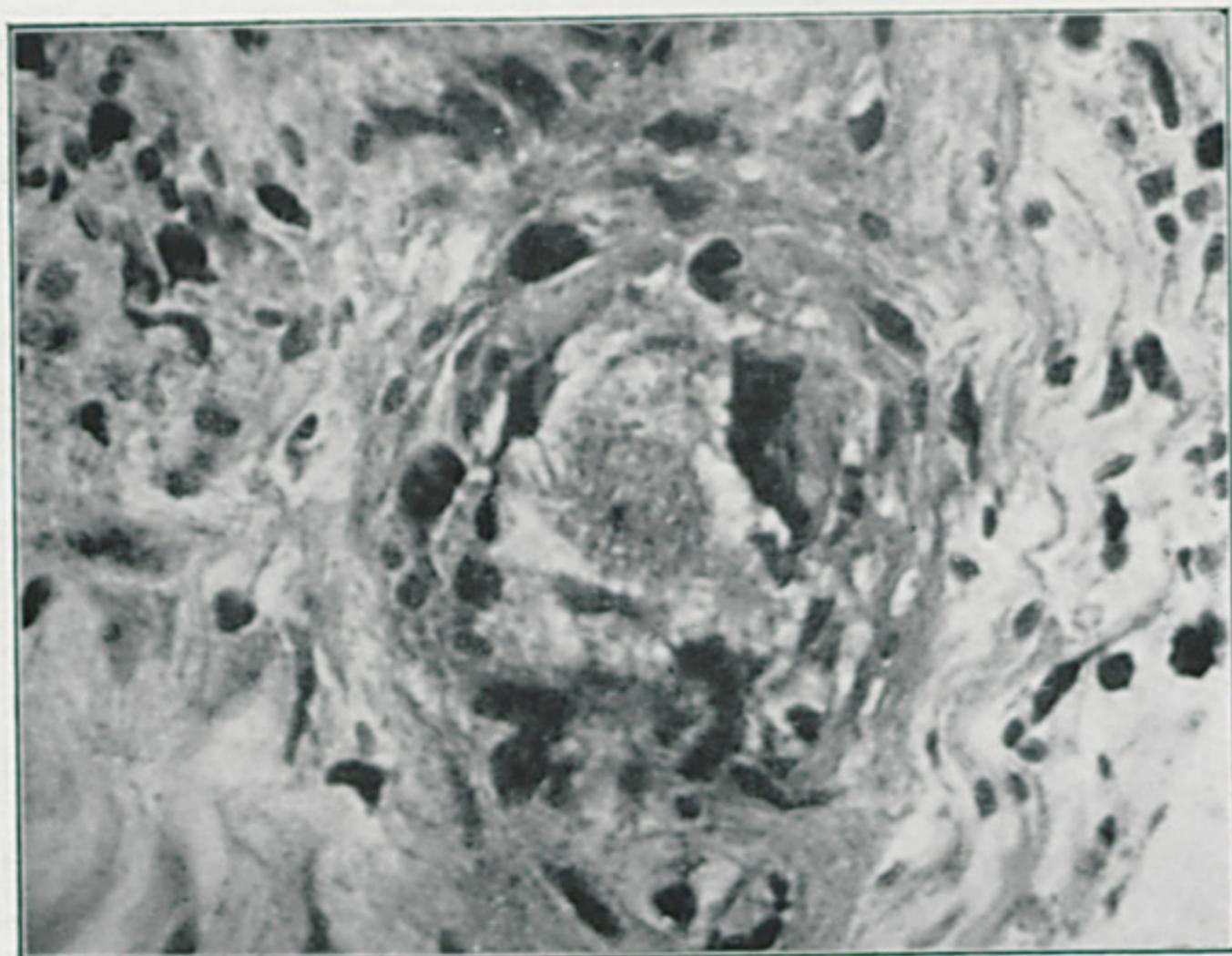


FIGURA N.º 9

Necrose de uma arteriola na zona inflamada do hipoderma onde o veneno foi introduzido. Pele de coelho n.º 57-48 que recebeu 25mgm de veneno botrópico. Microfotografia x 730. Coloração por H. E.

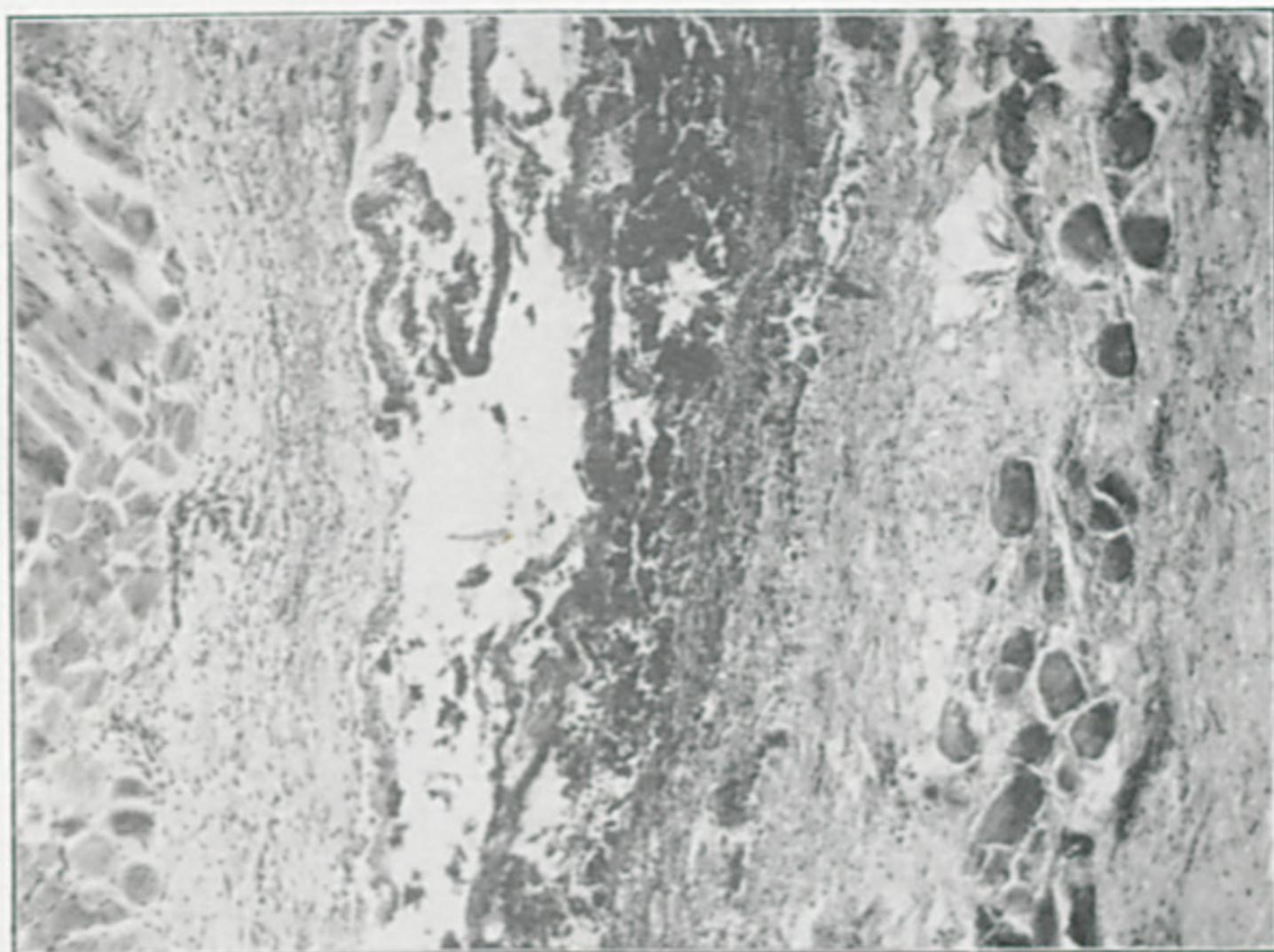


FIGURA N.º 10

Local da inoculação do veneno. Zona de necrose e de hemorragia entre os feixes musculares estriados. Rato n.º 8548 que recebeu 1 injeção de 4 mgm de veneno botrópico. Microfotografia de corte de pele com um aumento de 90 vezes. Coloração por H. E.

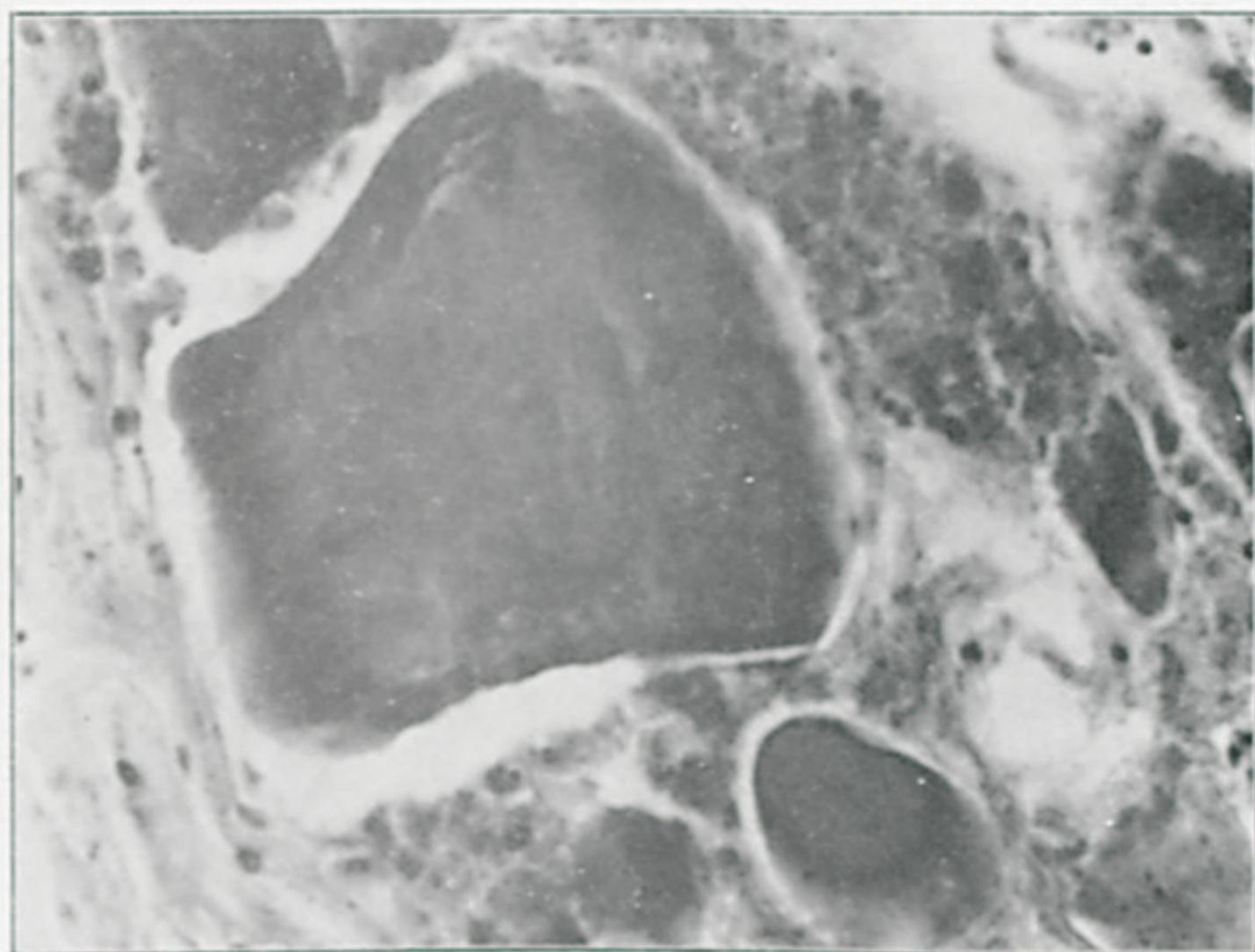


FIGURA N.º 11

Musculatura no ponto de inoculação do veneno. Degeneração hialina das fibras musculares voluntárias, vendo-se detritos de células necrosadas em torno das mesmas. Coelho n.º 83-48 injectado com 50 mgm de veneno botrópico por via subcutânea. Microfotografia x 750. Coloração por H. E.

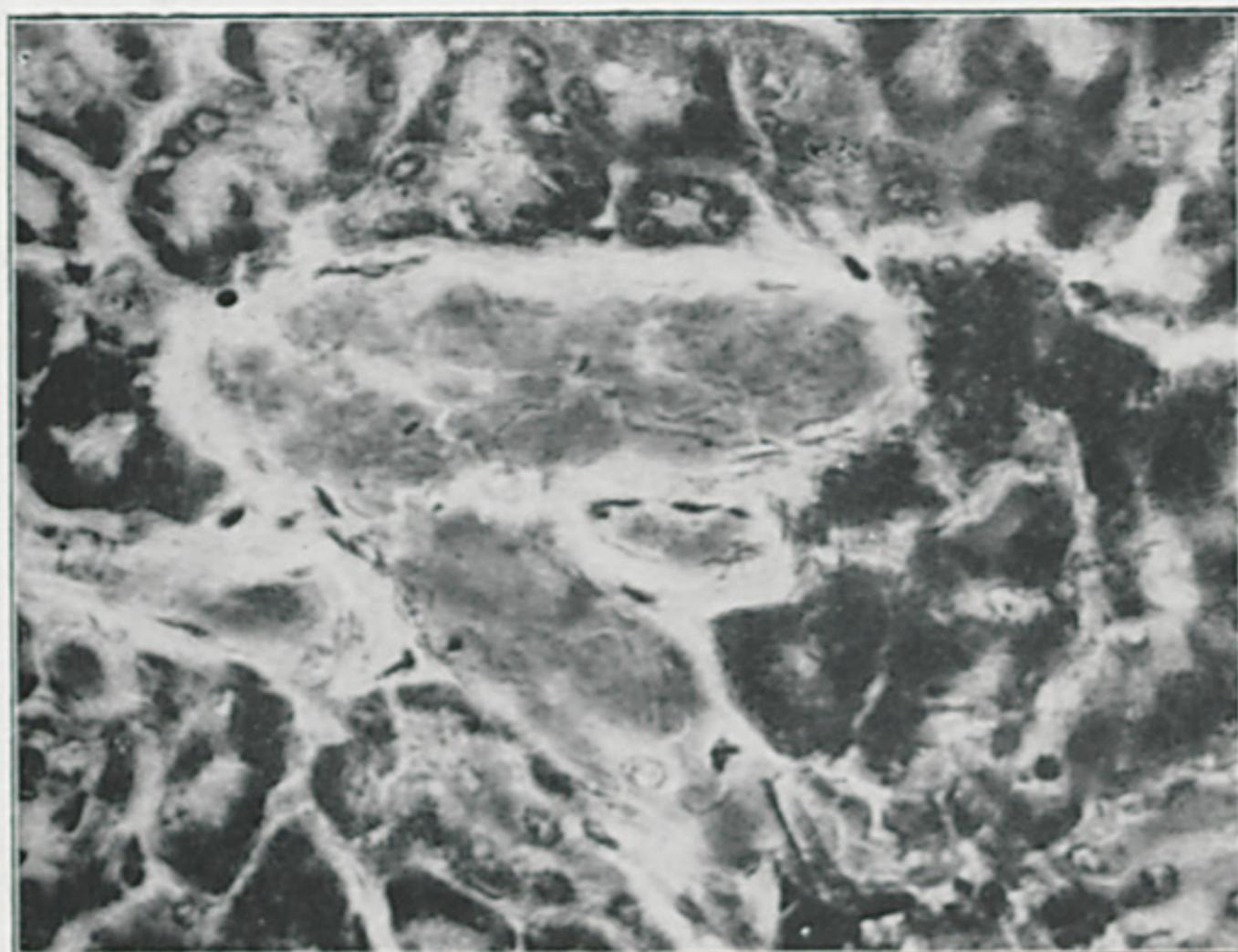


FIGURA N.º 12

Pancreas. Precapilar, mostrando os seus ramos trombosados. Coelho inoculado com 50mgm. de veneno botrópico. Animal n.º 79-48. Microfotografia x 570. Coloração por H. E.

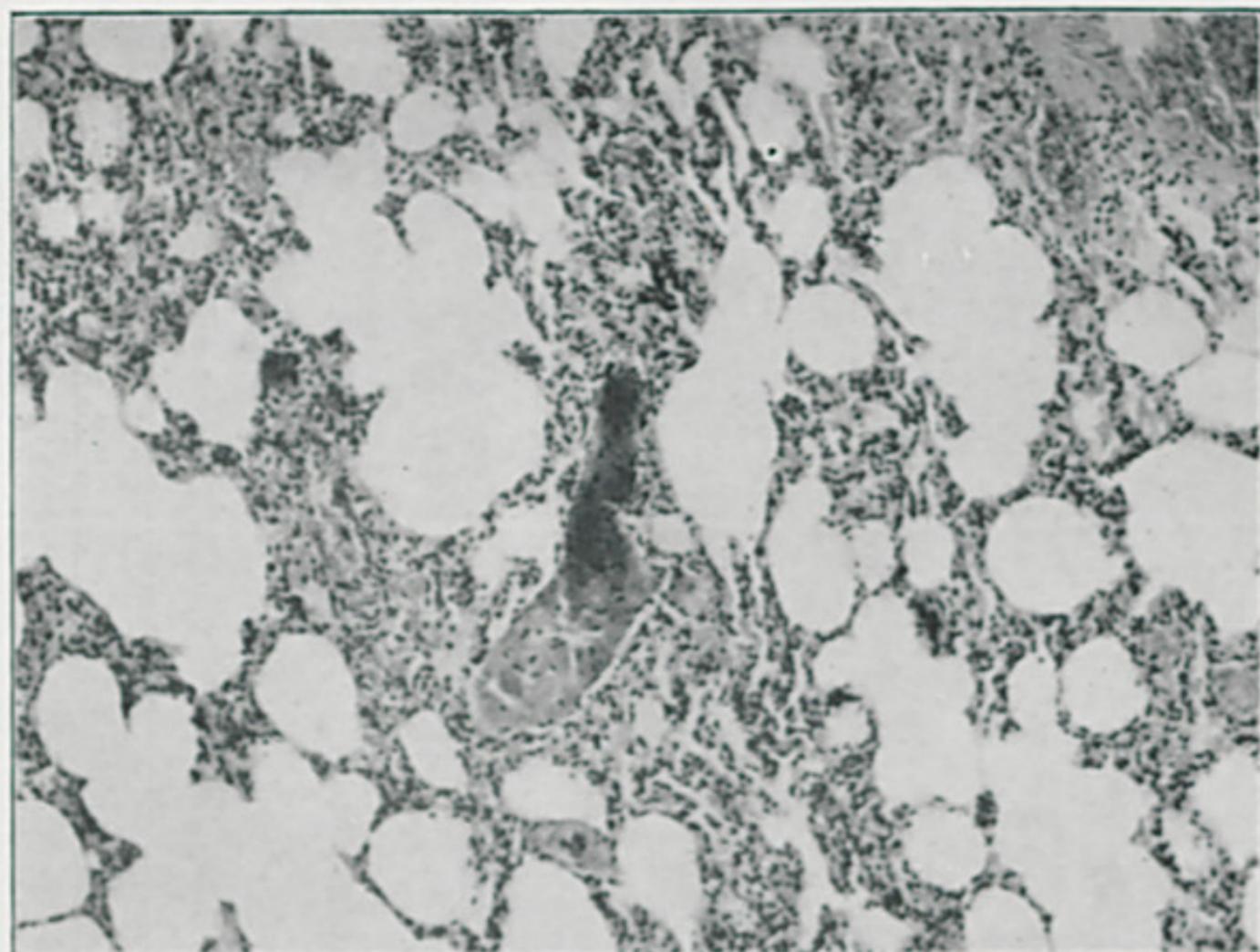


FIGURA N.º 13

Pulmão. Vista de conjunto do pulmão no qual sobressai, claramente um precapilar trombosado. Microfotografia x 130. Coelho n.º 83-48 injectado com 50 mgm de veneno botrópico. Coloração por H. E.

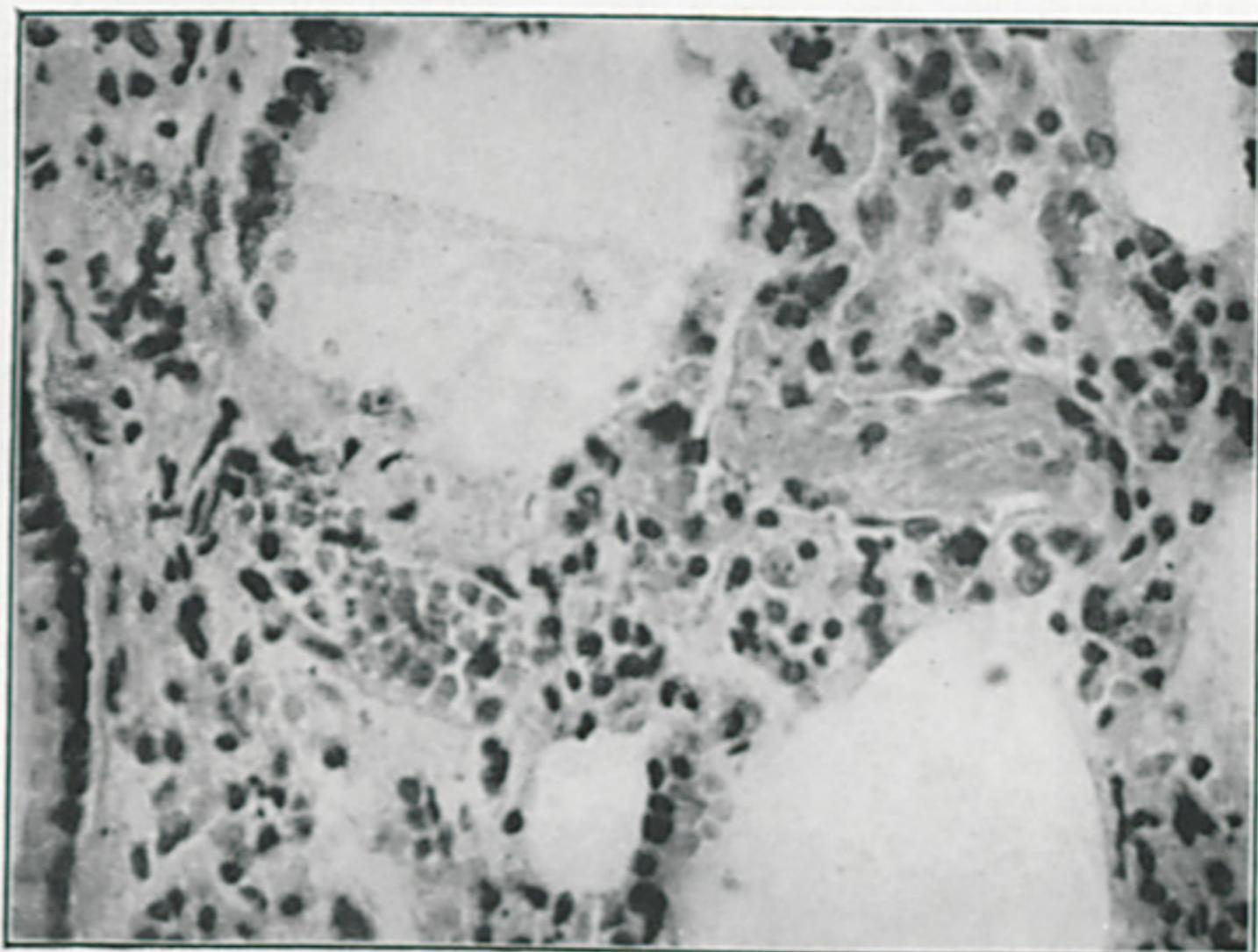


FIGURA N.º 14

Pulmão. A esquerda, vê-se um capilar dilatado com o lume cheio de hemácias. A direita há um capilar com o lume obliterado por um trombo hialino. Coelho n.º 83-48, injectado com 50 mgm de veneno botrópico. Coloração por H. E. Microfotografia x 530.

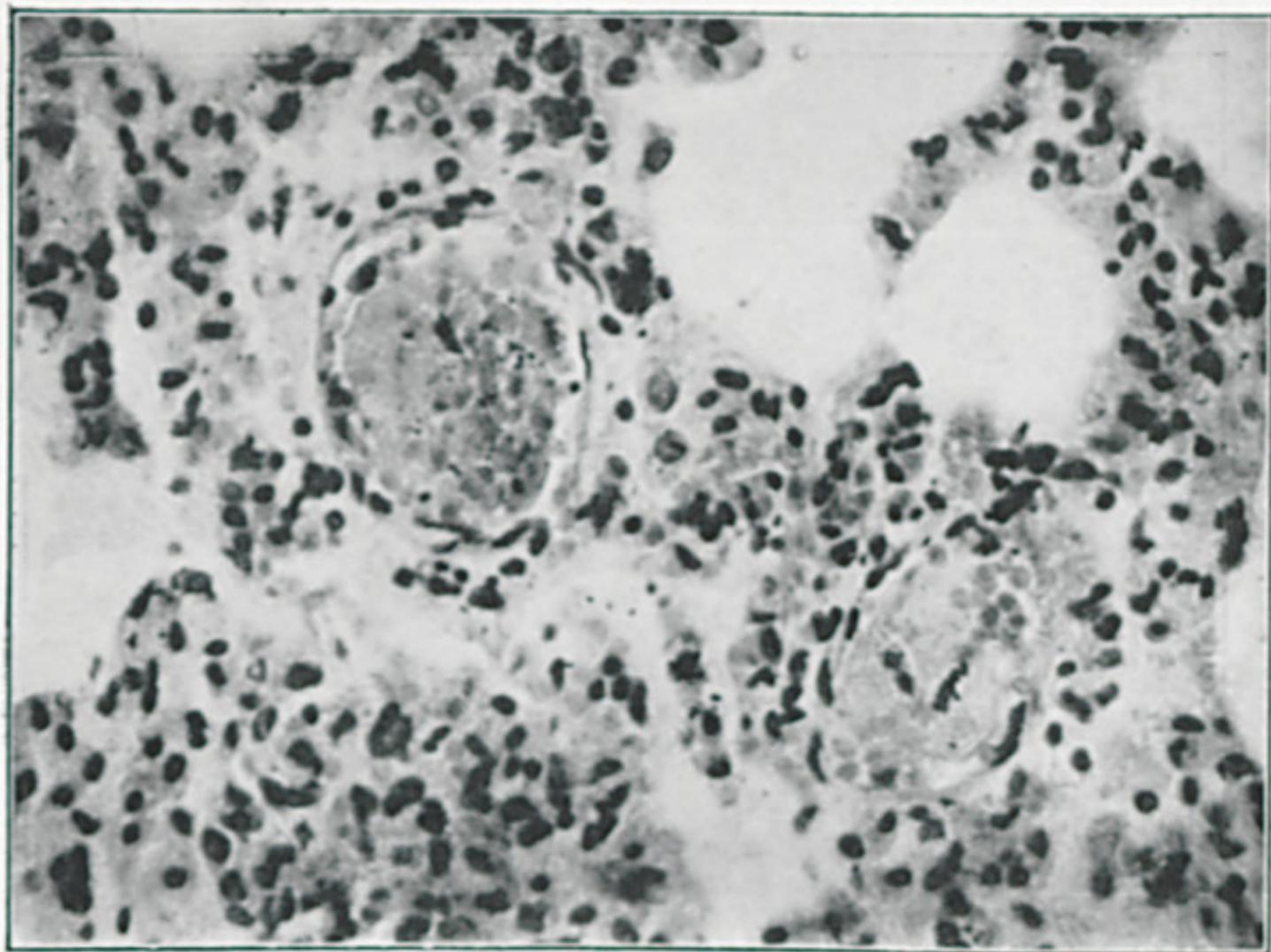


FIGURA N.º 15

Pulmão. Dois capilares enormemente dilatados com os seus lumes quase totalmente trombosados. Somente existem algumas hemácias soltas em um lados dos capilares. Coelho n.º 83-48 injectado com 50mgm de veneno botrópico. Coloração por H. E. Microfotografia x 480.

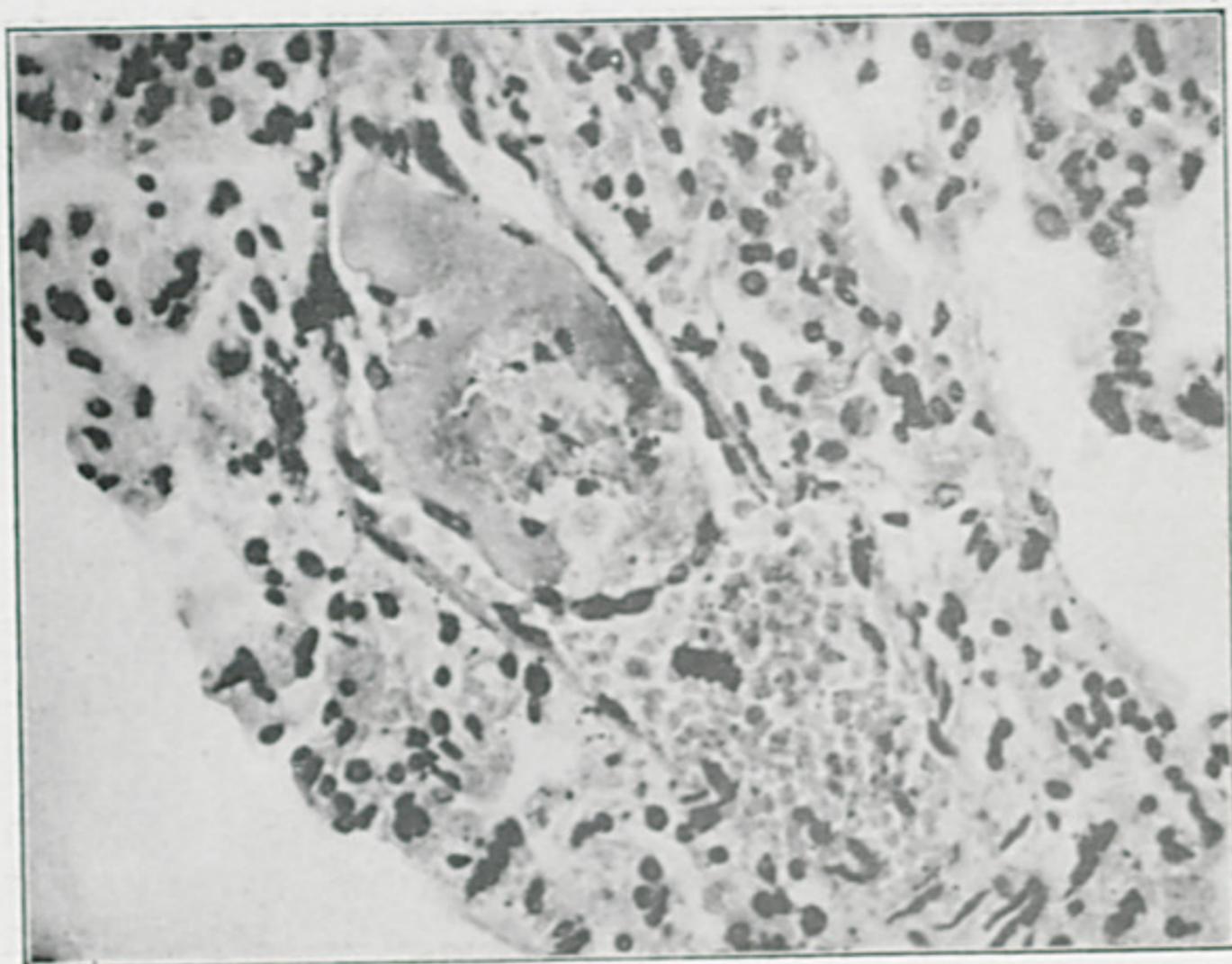


FIGURA N.º 16

Pulmão. Precapilar com o lume parcialmente obliterado por um trombo típico que está já, em parte delimitado por células endoteliais. A outra parte do lume apresenta os eritrócitos livres. Coelho n.º 83-48 inoculado com 50mgm de veneno botrópico. Coloração por H. E. Microfotografia x 460.

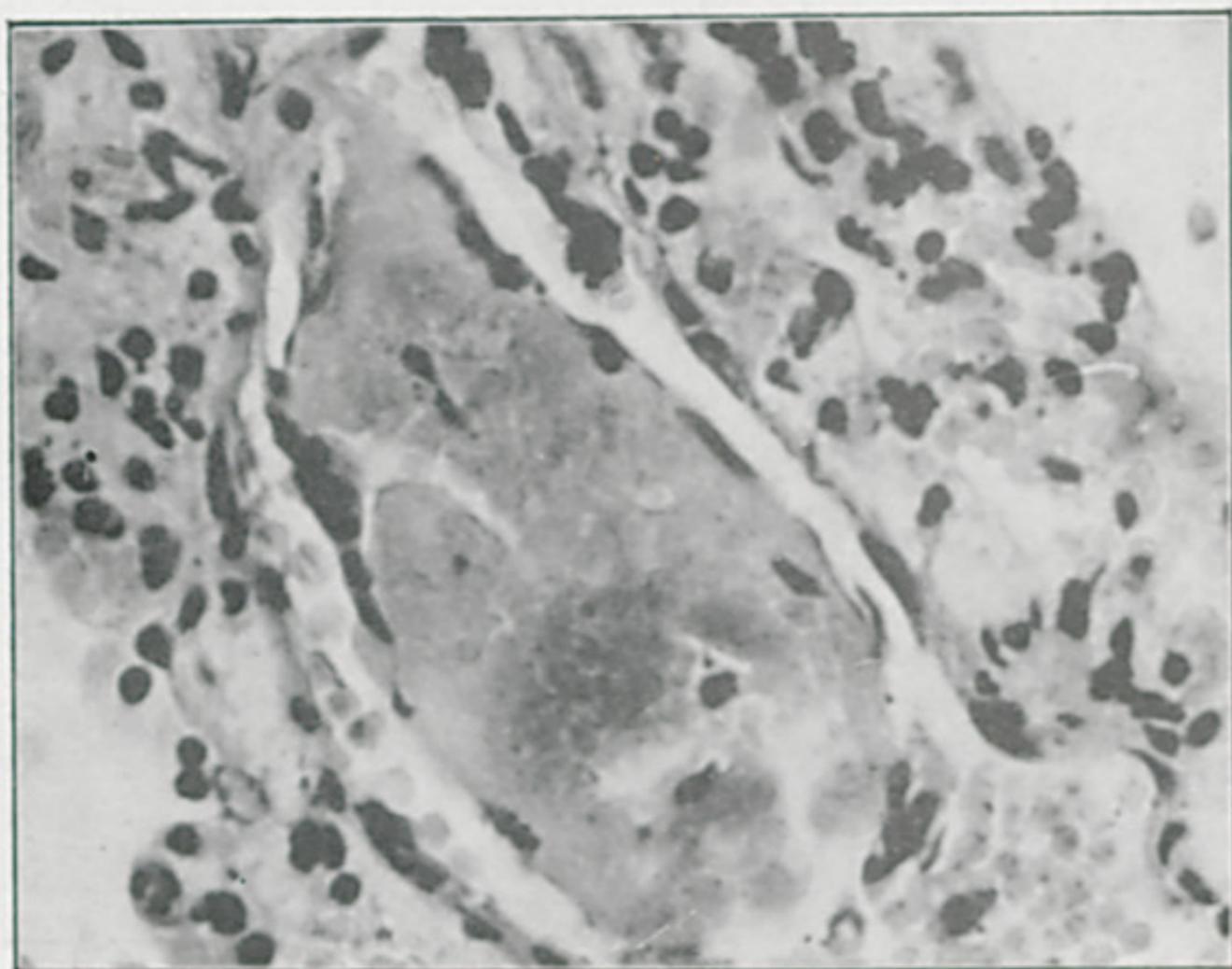


FIGURA N.º 17

Pulmão do coelho n.º 83-48. É o mesmo corte que o da figura n.º 16 mostrando a parte obliterada pelo trombo no précapilar já delimitada pelas células endoteliais. Coloração pela H. E. Microfotografia x 750. Animal injectado com 50 mgm de veneno botrópico.

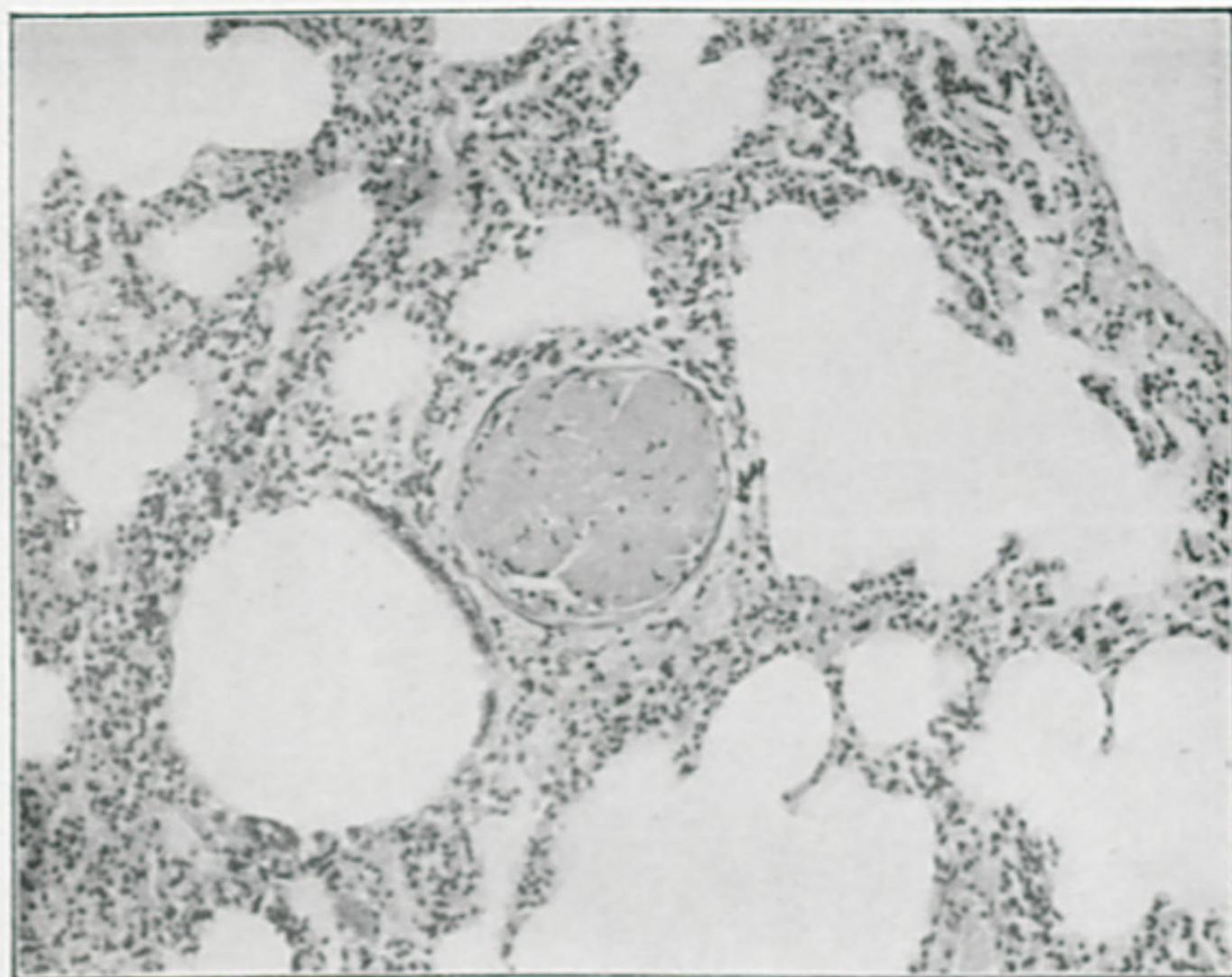


FIGURA N.º 18

Pulmão do coelho n.º 83-48 injectado com 50 mgm de veneno botrópico, mostrando uma arteriola obliterada por uma massa trombótica. Corte histológico correspondente ao desenho colorido da figura n.º 4 com a mesma descrição. Coloração pela H. E. Microfotografia x 155. Fazer a comparação entre a figura n.º 4 e a figura n.º 18.

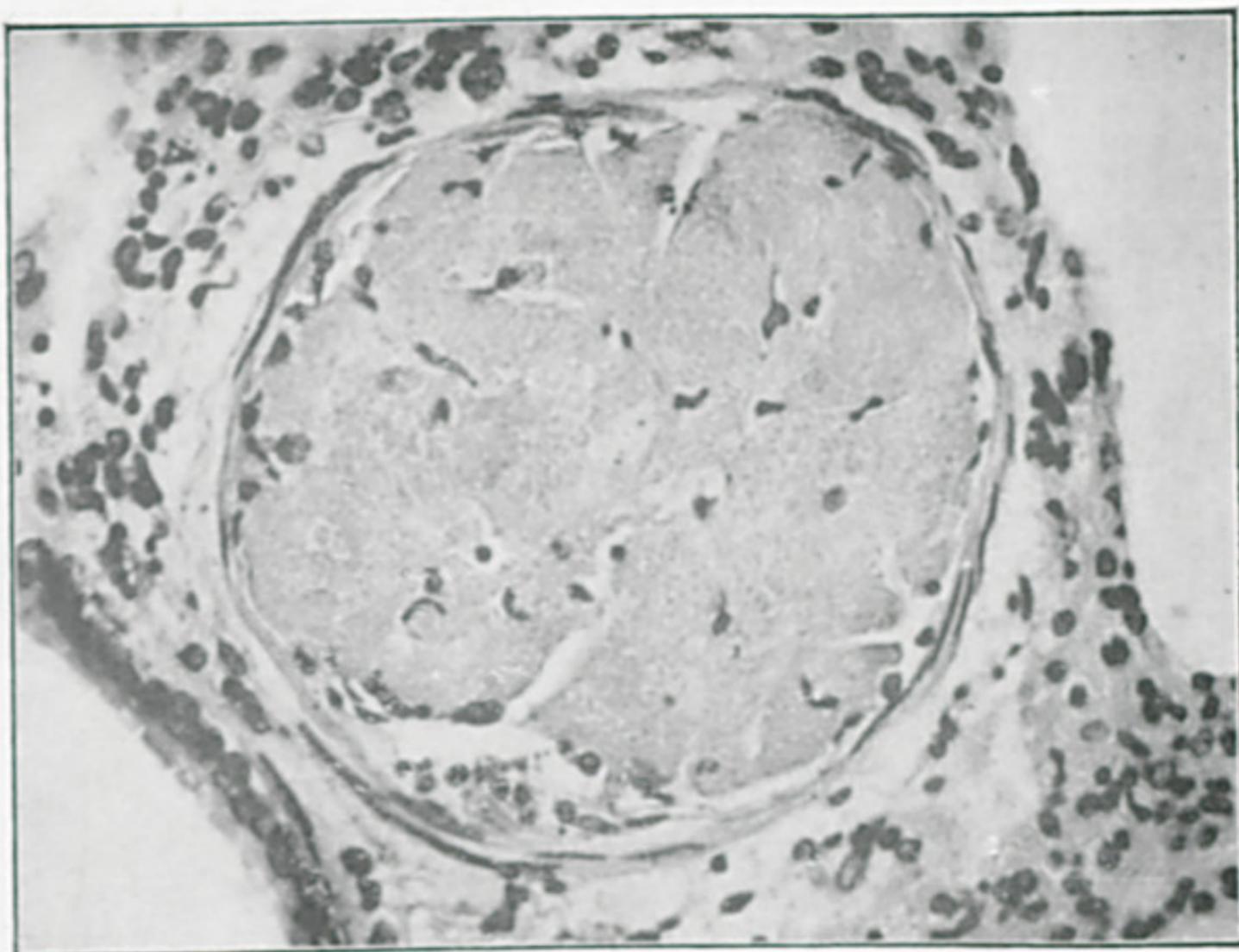


FIGURA N.º 19

É o mesmo corte histológico da figura n.º 18, porém com uma ampliação de 460 vezes para evidenciar a massa trombótica no interior da arteriola que nos mostra na sua parede várias fibras musculares lisas. No lado esquerdo da figura, em baixo, ve-se o epitélio cilíndrico bronquiolar. Coloração pela H. E.

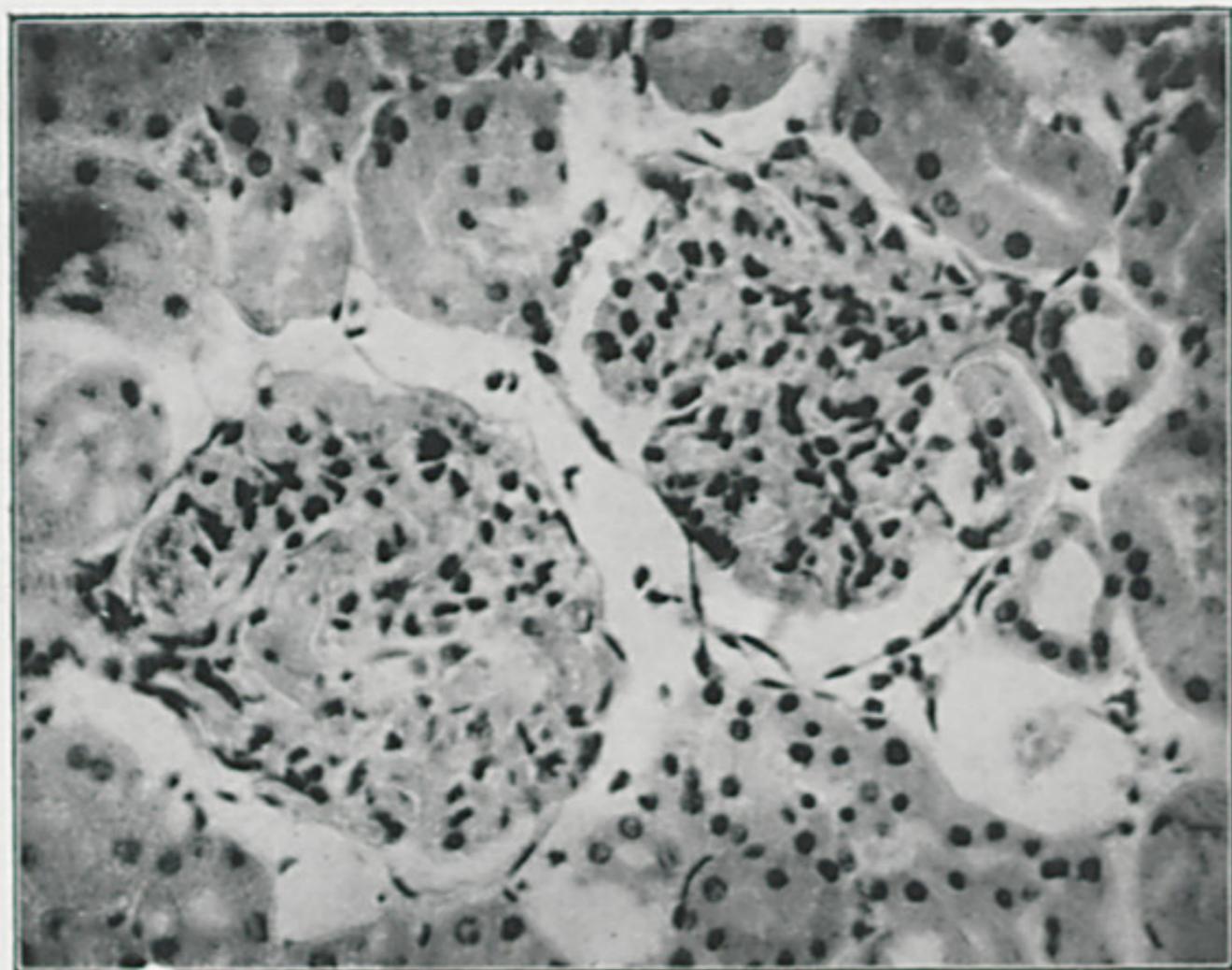


FIGURA N.º 20

Rim. Inchação turva com degeneração hidropica dos tubulos. Vêm-se dois glomerulos com a hialinização das alças e com uma pequena deposição de fibrina. Rato n.º 87-48 com 2 mgm. de veneno botrópico. Coloração pela H. E. Microfotografia x 400. Ver figura n.º 5.

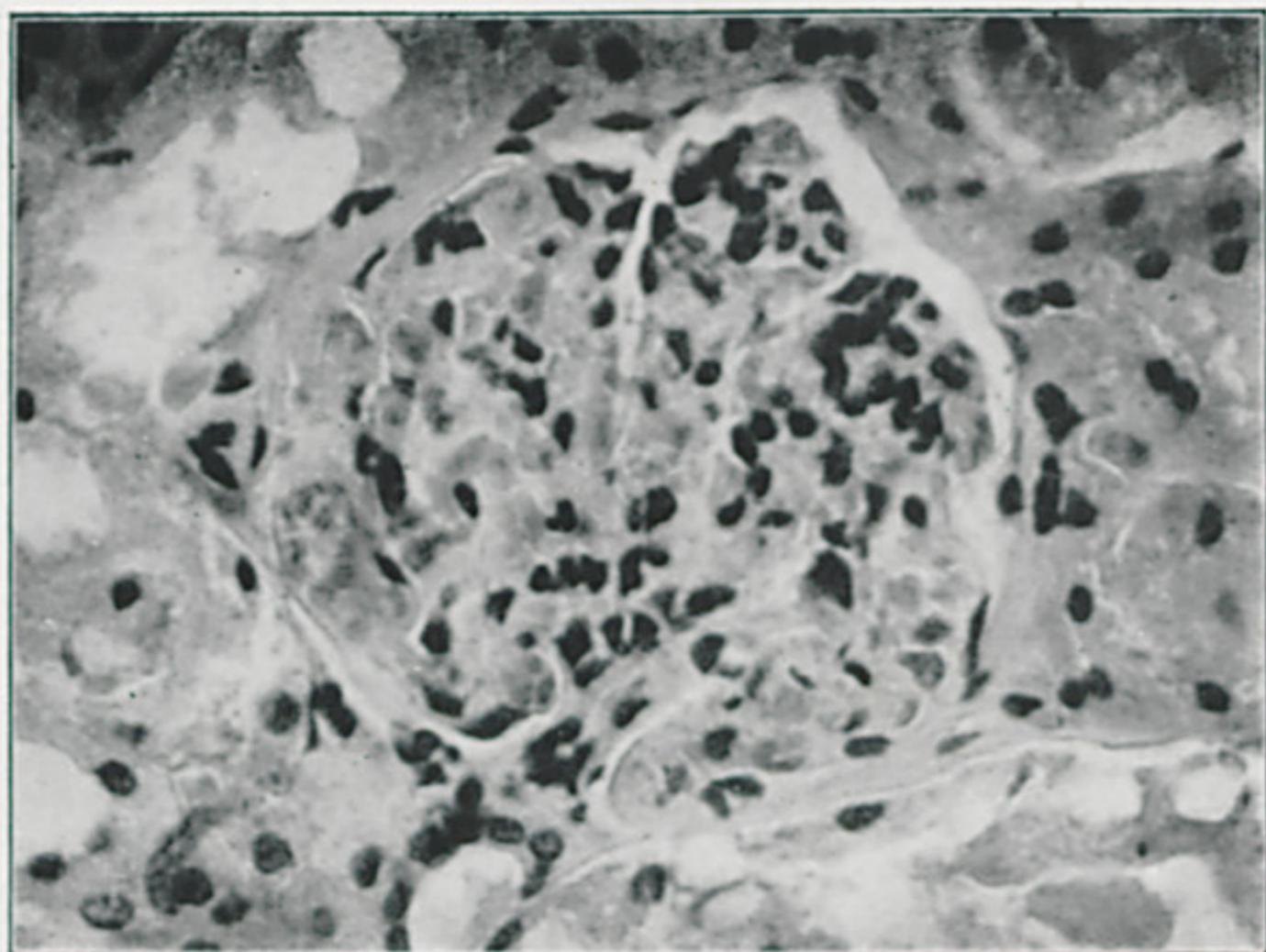


FIGURA N.º 21

Rim do rato n.º 87-48, inoculado com 2 mgm. de veneno botrópico. O glomerulo da figura apresenta uma hemorragia intracapsular à esquerda. Há no mesmo glomerulo uma deposição de fibrina e também uma isquemia das alças do mesmo. Coloração por H. E. Microfotografia com um aumento de 660 diâmetros.

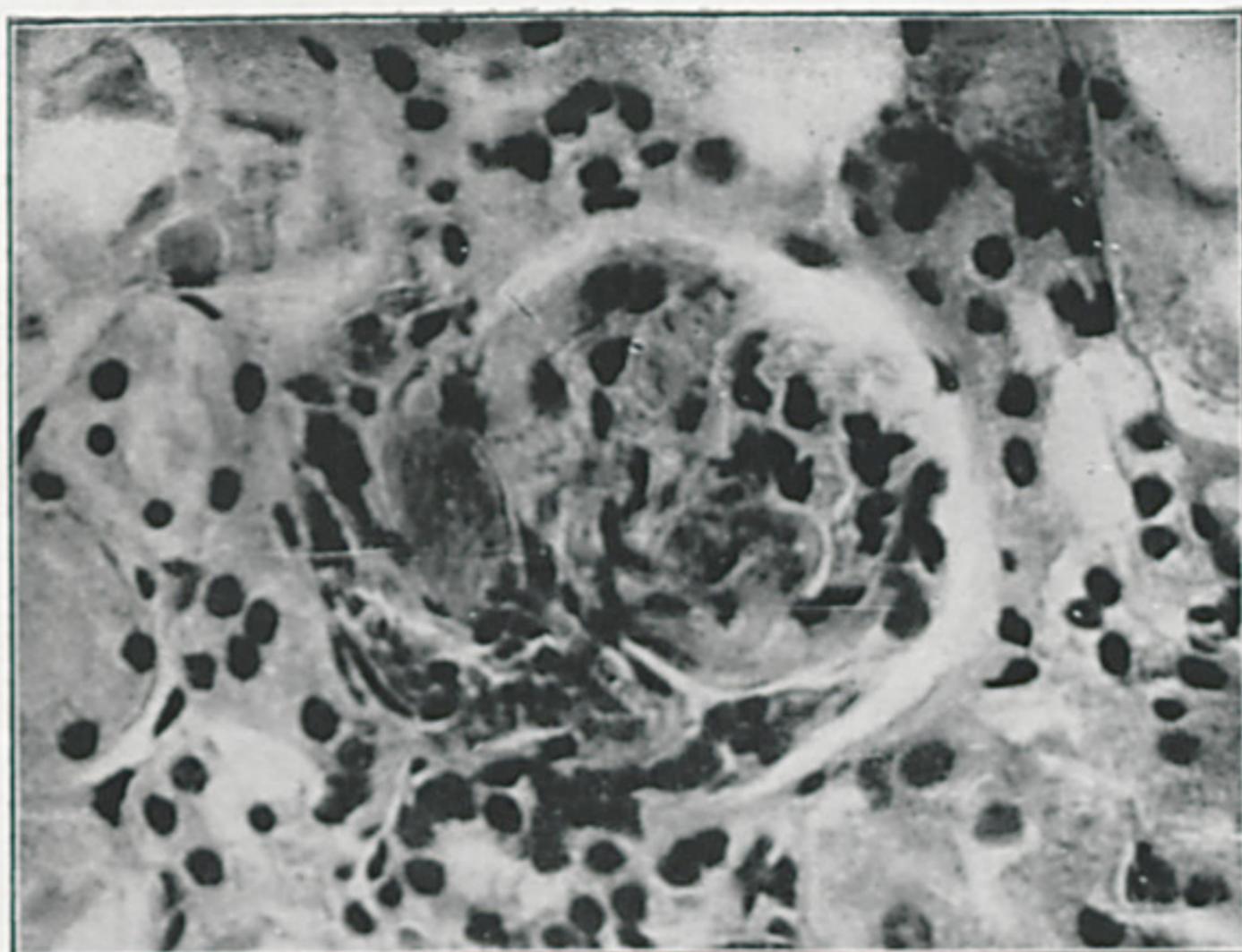


FIGURA N.º 22

Córtice histológico do rim do rato n.º 87-48, injectado com 2 mg de veneno botrópico. O glomerulo da figura mostra à esquerda, uma alça hialinizada. Também, no lado esquerdo, há uma massa de forma ovoide com o aspecto de fibrina, bem deimitada. Coloração por H. E. Microfotografia x 750.

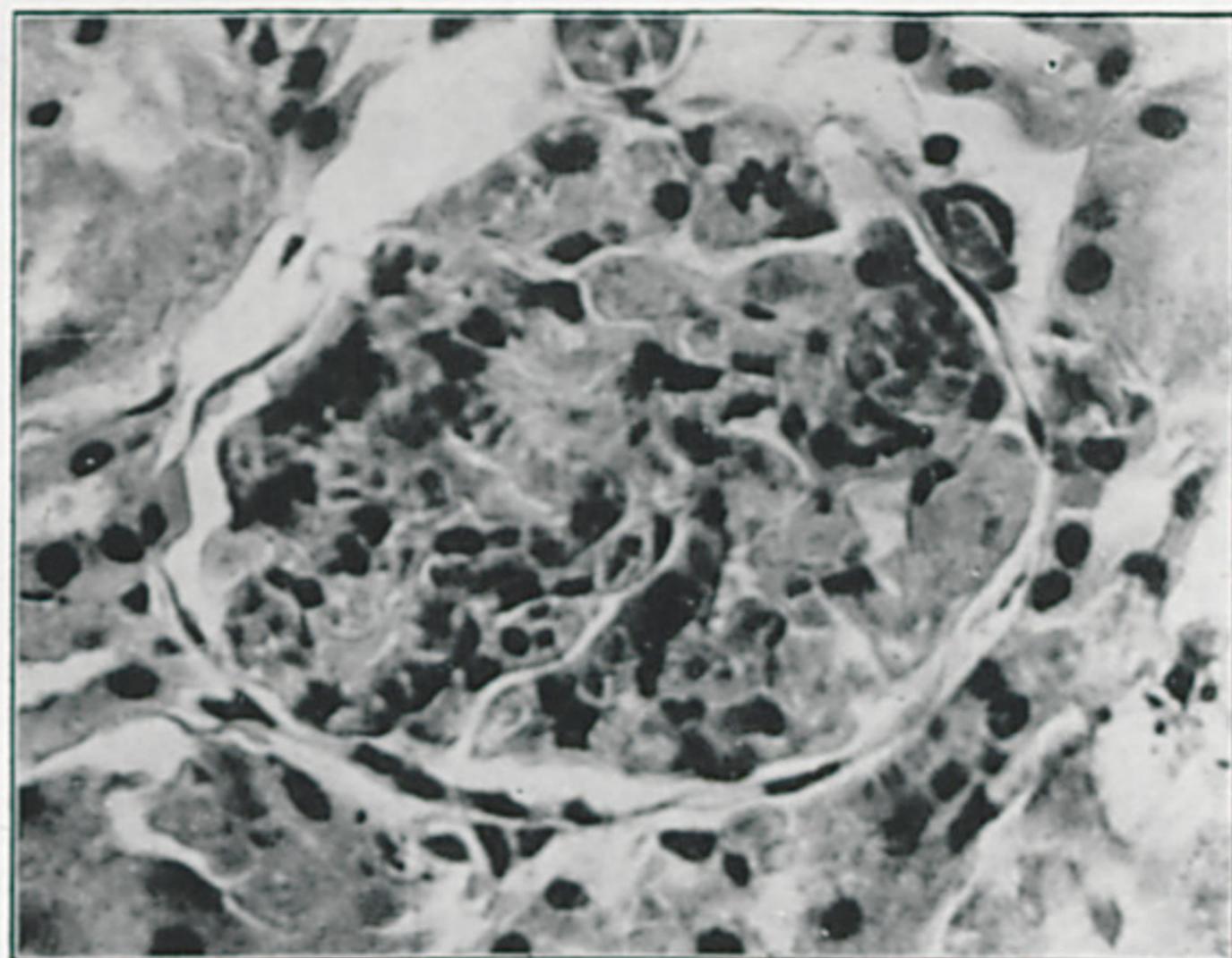


FIGURA N.º 23

Rim do Rato n.º 87-48 inoculado com 2 mg. de veneno botrópico por via subcutânea. O glomerulo acima mostra isquemia e um aumento do seu volume. À direita ve-se uma alça capilar hialinizada, contendo fibrina. O campo desta microfotografia é equivalente ao do desenho em branco e preto da figura n.º 5. Coloração por H. E. Ampliação de 750 diâmetros.