

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO
FACULDADE DE MEDICINA
MESTRADO INTERINSTITUCIONAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS**

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO SORO ANTILONÔMICO NA REVERSÃO DA
SÍNDROME HEMORRÁGICA CAUSADA POR CONTATO COM LAGARTAS DA
*Lonomia obliqua (Lepidoptera, Saturniidae)***

JAIRO JOSÉ CAOVILO

ORIENTADOR: Prof. Dr. ELVINO JOSÉ GUARDÃO BARROS

Passo Fundo, 2003

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO
FACULDADE DE MEDICINA
MESTRADO INTERINSTITUCIONAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS**

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO SORO ANTILONÔMICO NA REVERSÃO DA
SÍNDROME HEMORRÁGICA CAUSADA POR CONTATO COM LAGARTAS DA**

Lonomia obliqua (Lepidoptera, Saturniidae)

**Dissertação de Mestrado Apresentada ao PPG em Medicina –
Ciências Médicas para a Obtenção do Grau de Mestre**

Aluno: Jairo José Caovilla

Orientador: Prof. Dr. Elvino José Guardão Barros

Passo Fundo, 2003

C235a Caovilla, Jairo José

Avaliação da eficácia do soro antilonômico na reversão da síndrome hemorrágica causada por contato com lagartas da *Lonomia obliqua* (Lepidoptera, Saturniidae) / Jairo José Caovilla – 2007 .

119 f.: il.; 29 cm.

Dissertação (Mestrado Interinstitucional em Medicina) – Universidade de Passo Fundo, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2007.

Orientação: Dr. Elvino José Guardão Barros.

1. Medicina. 2. Taturana. 3. Soro antilonômico 4. Síndrome hemorrágica. I. Barros, Elvino José Guardão, orient. II. Título.

CDU: 616-022.913

Catálogo: bibliotecário Juliano de Lima Rodrigues – CRB10/1642

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Elvino José Guardão Barros, pela orientação, paciência e amizade.

Ao PPG em Medicina: Ciências Médicas, pela oportunidade de desenvolvimento profissional.

À Professora Lisete Maria Lorini, pela cessão das fotos e orientação sobre a biologia das lagartas.

Ao Prof. Dr. Rudah Jorge, diretor médico do Hospital São Vicente de Paulo, pelo importante apoio na realização desse trabalho.

Aos bioquímicos do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital São Vicente de Paulo (SANI), bem como a todos os funcionários, pela dedicação na realização dos exames laboratoriais.

Aos acadêmicos da Faculdade de Medicina da Universidade de Passo Fundo, João M. do Prado, Juliano Jorge, Julio C. Bajeski, Letícia Becker, Luiz Alberto Bastos e Luiz Eduardo C. Silva, com trabalho e dedicação foram indispensáveis na realização desse estudo.

Aos Farmacêuticos Bioquímicos e demais funcionários da Farmácia Magistral do Hospital São Vicente de Paulo, pelo fundamental trabalho na preparação da solução do soro antilonômico.

Ao Prof. Dr. Alaour Cândida Duarte, que desde o primeiro caso de acidente com a taturana surgido em Passo Fundo, em 1989, procurou elucidar esta nova patologia e com isso permitiu a realização deste trabalho.

Aos colegas do Mestrado Interinstitucional em Medicina: Ciências Médicas, pelo aprendizado e colaboração mútuos.

Aos pacientes, vítimas dos acidentes com taturana, pela confiança neste trabalho e pela sua participação, que foram fundamentais para realização deste estudo.

À Ivone, ao Fábio, ao Rafael e ao Renato, minha família, pela compreensão e apoio.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AP.....	Atividade de protrombina
AVC	Acidente vascular cerebral
CIT/RS.....	Centro de Informações Toxicológicas do Rio Grande do Sul
CIVD.....	Coagulação intravascular disseminada
Fg	Fibrinogênio
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HSVP.....	Hospital São Vicente de Paulo
IRA	Insuficiência renal aguda
mg	Miligrama
ml/min.....	Mililitro por minuto
RS	Rio Grande do Sul
SALon.....	Soro antilonômico
T0	Tempo coleta de sangue antes de tratamento
T12	Tempo coleta de sangue 12 horas após tratamento
T24	Tempo coleta de sangue 24 horas após tratamento
T36	Tempo coleta de sangue 36 horas após tratamento
T48	Tempo coleta de sangue 48 horas após tratamento
TC	Tempo de Coagulação Sangüínea
TP.....	Tempo de protrombina
TTPA	Tempo de tromboplastina parcial ativada
X ²	Qui-quadrado

LISTA DE TABELAS DO ARTIGO EM INGLÊS

Table 1. Demographic characteristics of patients	60
Table 2. Time to resolution of coagulation time.....	61

LISTA DE TABELAS DO ARTIGO EM PORTUGUÊS

Tabela 1. Características demográficas dos pacientes.....	90
Tabela 2. Tempo para recuperação TC e tempo internação hospitalar	91

LISTA DE FIGURAS DA REVISÃO DA LITERATURA

Figura 1. Lonomia obliqua.....	16
Figura 2. Ciclo biológico da Lonomia obliqua.....	17
Figura 3. Comportamento gregário da Lonomia obliqua.....	18

LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO EM INGLÊS

Figure 1. Lonomia obliqua.....	51
Figure 2. Diagram showing the patients treaties with SALon.....	52
Figure 3. Mean time between contact with caterpillars and SALon administration	53
Figure 4. Spontaneous ecchymosis in patients.....	54
Figure 5. Recovery of coagulation time.....	55
Figure 6. Recovery prothrombin time	56
Figure 7. Recovery partial thromboplastin time.....	57
Figure 8. Graphic of Kaplan-Meier survival	58
Figure 9. Mean hospitalization time.....	59

LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO EM PORTUGUÊS

Figura 1. Lonomia obliqua.....	81
Figura 2. Organograma dos pacientes tratados.....	82
Figura 3. Gráfico do tempo decorrido até a administração SALon	83
Figura 4. Imagens de pacientes do estudo	84
Figura 5. Gráfico do tempo para recuperação do TC.....	85
Figura 6. Gráfico do tempo para recuperação atividade da protrombina.....	86

Figura 7. Gráfico do tempo para recuperação TTPA	87
Figura 8. Gráfico da Curva de Kaplan-Meier do TC.....	88
Figura 9. Gráfico do tempo de internação hospitalar (dias)	89

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1. O agente.....	16
2.2. O veneno.....	19
2.3. Epidemiologia.....	20
2.4. A síndrome hemorrágica	22
2.5. O soro antilonômico	23
3. OBJETIVOS	25
3.1. Objetivo geral	25
3.2. Objetivos específicos	25
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO DA LITERATURA	26
5. ARTIGO EM INGLÊS	31
5.1. Abstract	32
5.2. Introduction.....	33
5.3. Materials and Methods	36
5.4. Statistical analysis	39
5.5. Results	40
5.6. Discussion	42
5.7. Conclusions	46
5.8. References.....	47
5.9. Annex 1- Figures and Tables.....	51
6. ARTIGO EM PORTUGUÊS	62
6.1. Resumo	63
6.2. Introdução	64
6.3. Materiais e métodos	67
6.4. Análise estatística	70

6.5. Resultados	71
6.6. Discussão	73
6.7. Conclusões.....	77
6.8. Referências bibliográficas	78
6.9. Anexo 1 - Figuras e Tabelas.....	81

7. ANEXOS

7.1. Anexo I Cópia artigo inglês publicado revista.....	93
7.2. Anexo II Métodos determinação parâmetros laboratoriais	101
7.3. Anexo III Instrumento coleta de dados - questionário	102
7.4. Anexo IV Termo de consentimento livre e esclarecido	108
7.5. Anexo V Manual de Instruções do pesquisador	110
7.6. Anexo VI Instruções para coleta de sangue.....	114
7.7. Anexo VII Instruções para manipulação de soro antilonômico	115
7.8. Anexo VIII Questionário banco de dados	117

RESUMO

A síndrome hemorrágica causada por contato com lagartas da *Lonomia obliqua* tem alcançado proporções epidêmicas no sul do Brasil. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia de diferentes doses do soro antilonômico (SALon) no tratamento de pacientes que tiveram contato com lagartas da *Lonomia obliqua*. Um ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego foi realizado no hospital universitário São Vicente de Paulo de Passo Fundo, RS, Brasil. Entre janeiro de 2000 a março de 2002, 44 pacientes portadores de síndrome hemorrágica grau I e grau II foram randomizados em dois grupos: Grupo A: 22 pacientes que receberam uma dose de 10,5mg (três ampolas) de SALon; Grupo B: 22 pacientes que receberam uma dose de 17,5mg (cinco ampolas) de SALon. A eficácia do tratamento foi avaliada pelo tempo necessário para normalização dos fatores de coagulação sangüínea, freqüência de reações adversas e dias de hospitalização. Não houve diferença no quadro clínico e nas alterações laboratoriais entre os dois grupos. O tempo médio para normalizar o tempo de coagulação foi de $15,3 \pm 6,6$ h e de $19,1 \pm 8$ h nos grupos A e B, respectivamente ($P = 0,09$). A freqüência de reações adversas e o tempo de internação hospitalar foram semelhantes entre os dois grupos. O uso do soro antilonômico foi efetivo e bem tolerado. Doses substancialmente menores das preconizadas podem ser suficientes para reverter à síndrome hemorrágica causada pelo envenenamento por contato com lagartas da *Lonomia obliqua*.

PALAVRAS-CHAVE: *Lonomia obliqua*; Lagartas; Síndrome hemorrágica; Antiveneno; Soro antilonômico.

ABSTRACT

The hemorrhagic syndrome caused by contact with *Lonomia obliqua* caterpillars has reached epidemic proportions in southern Brazil. This study aimed at assessing the efficacy of different dosages of an antilonomic serum (SALon) in the treatment of patients who had accidental contact with *Lonomia obliqua* caterpillars. A randomized, double-blinded, prospective clinical trial was conducted at São Vicente de Paulo Hospital, a tertiary hospital in Passo Fundo, Brazil. From January 2000 to April 2002, 44 patients with grade I or II hemorrhagic syndrome were randomly assigned to either group A (22 patients treated with 10,5mg total dose, 3 vials of SALon) or group B (22 patients treated with 17,5mg total dose, 5 vials of SALon). Treatment efficacy was assessed according to time necessary for blood coagulation to go back to normal, incidence of adverse reactions, and hospitalization time. There were no differences in clinical picture and laboratory findings between the two groups. Mean time for coagulation to go back to normal was 15.3 ± 6.6 h and 19.1 ± 8 h in groups A and B, respectively. Adverse reactions and hospitalization time were similar in both groups. SALon was effective and well tolerated. Results suggest that substantially smaller doses than those routinely prescribed may be sufficient for the treatment of envenoming by *Lonomia* caterpillars.

KEY WORDS: *Lonomia obliqua*, caterpillar, hemorrhagic syndrome, antivenom, antilonomic serum.

1 INTRODUÇÃO

Envenenamento de seres humanos causados por contato com substâncias tóxicas produzidas por animais ocorre desde o início da história da humanidade. Um episódio marcante foi o acontecido com a rainha do Egito, Cleópatra (69-30 a.C.), que, para evitar a humilhação de ser transformada em escrava pelos romanos, preferiu o suicídio, deixando-se picar por uma serpente, o que lhe causou a morte (ASHMAWY, 2003). Dos filos existentes no reino animal, muitos deles possuem um representante capaz de causar ou transmitir doenças ao homem (LORINI, 1999).

Os lepidópteros, representados pelas borboletas e mariposas, constituem uma das maiores ordens da classe insecta. Existem mais de 165 mil espécies no mundo, das quais a maioria é praga de agricultura e florestas nativas, uma vez que são fitófagas nos estágios larvais. São insetos que possuem asas recobertas de escamas na fase adulta (*lépido* = escamas; *ptera* = asa) e corpo vermiforme na fase larval ((PESCE, DELGADO, 1966)).

As borboletas pertencem à subordem Rhopalocera, cujas larvas, conhecidas popularmente como “mandarovás”, têm aspecto liso e raramente apresentam cerdas espinhosas, geralmente destituídas de veneno. A forma adulta apresenta hábitos diurnos e algumas espécies apresentam pêlos urticantes (WHALLEY, 1990).

As mariposas pertencem à subordem Heterocera, cujas larvas (lagartas) são também conhecidas como “taturanas”. Na fase de lagartas, possuem espinhos urticantes, em forma de pinheiro, com toxina no seu interior. A forma adulta tem hábitos noturnos e possui pêlos urticantes (WHALLEY, 1990).

Confundidas muitas vezes por suas semelhanças, as borboletas e as mariposas diferem essencialmente em três aspectos: as borboletas somente voam de dia, e as

mariposas, em sua quase totalidade, voam à noite; as borboletas são graciosas, leves, suas asas apresentam coloridos agradáveis, e as mariposas têm asas de um aveludado escuro e pesado; existem apenas 16 famílias de borboletas e mais de 100 famílias de mariposas, algumas com mais de mil espécies (WHALLEY, 1990).

Muitas são as lendas e crendices envolvendo as borboletas e mariposas. Em geral, as borboletas de cores claras prenunciam notícias felizes, chegada de parentes, de pessoas amadas ou de fortuna. Uma palavra grega, *psiké*, define ao mesmo tempo borboleta, espírito e alma. Para os antigos egípcios, o espírito deixa o corpo, na hora da morte, em forma de borboleta. As mariposas, ao contrário, especialmente as de cor negra, trazem presságios funestos e são consideradas mensageiras da morte. Em muitas partes do Brasil, são chamadas de “bruxas”; em Portugal, na Espanha e na Itália, são conhecidas como “coisa má”; no interior da França, é a alma do morto que faz penitência; no interior da Inglaterra, é o espírito da criança que morreu sem ser batizada; na Rússia, é a mensageira do infortúnio; na China, é o aviso da morte, que pode ser evitada com orações e sacrifícios (WHALLEY, 1990).

Algumas lagartas podem ser providas de veneno capaz de provocar doenças no ser humano. Esses acidentes, decorrentes do contato humano com a lagarta, são denominados de “erucismo” (*erucac* = larva) (LORINI, 1999).

Apenas alguns lepidópteros são de importância médica, e somente o gênero *Lonomia* é conhecido por provocar envenenamento sistêmico. A inoculação do veneno através da pele pode causar uma síndrome hemorrágica de intensidade variável, podendo levar o paciente à insuficiência renal aguda (IRA), acidente vascular cerebral hemorrágico (AVC) e, até, ao óbito (ALVARENGA, 1912; AROCHA-PIÑANGO, LAYRISSE, 1969; FRAIHA NETO et al., 1986; DUARTE et al., 1990, 1994, 1996; KELEN et al., 1995; BURDMANN et al., 1996). A severidade do envenenamento depende da extensão da área

afetada, da profundidade da lesão, da quantidade de veneno injetado e do número de lagartas esmagadas por ocasião do acidente (DUARTE, 1997; REIS, 2002). Pela frequência e gravidade dos envenenamentos causados, as lagartas foram alocadas no grupo dos animais peçonhentos, tal como serpentes, escorpiões, aranhas e abelhas.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 O agente etiológico

As lagartas do gênero *Lonomia* sp pertencem à família Saturniidae e são encontradas em vários países da América Latina, como Brasil, Venezuela, Guiana, Guiana Francesa, Colômbia, Paraguai, Argentina, Peru e México (AROCHA-PIÑANGO, 1967, 1987; FRAIHA et al., 1986; KELEN et al., 1995). Na região sul do Brasil, a ocorrência mais expressiva é da espécie *Lonomia obliqua* (WALKER, 1855; LEMAIRE, 1972) (Figura 1).



Figura 1 - *Lonomia obliqua* (Foto: Lisete M Lorini).

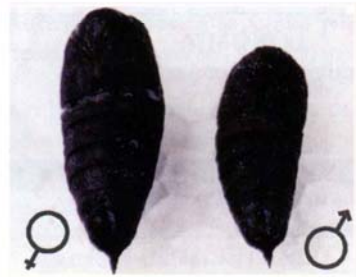
O ciclo biológico da *Lonomia obliqua* consiste numa completa metamorfose, constituída por quatro fases distintas (LORINI, 1999): ovos, larvas (lagartas), pupa (crisálida) e adulto (Figura 2).



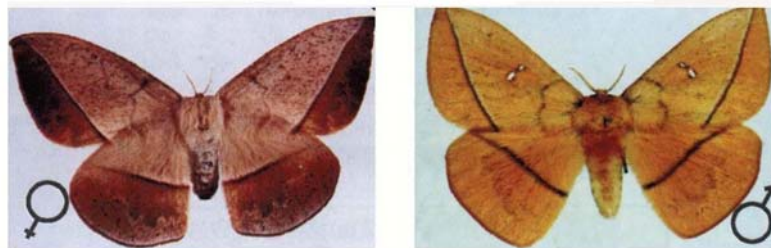
OVOS



LARVA ou LAGARTA



PUPAS



VIDA ADULTA

Figura 2 - Ciclo biológico da *Lonomia obliqua* (Foto: Lisete M Lorini)

Ovos - Após o acasalamento, as fêmeas põem os ovos nas folhas das árvores, que servirão de alimento para as futuras lagartas. Esta fase dura aproximadamente 30 dias.

Larvas (lagartas) - Após a eclosão dos ovos surgem às lagartas da *L. obliqua* ou, popularmente, “taturanas”, como são mais conhecidas no sul do Brasil. Apresentam

coloração marrom-claro-esverdeada, com manchas e faixas longitudinais na região dorsal do corpo. As lagartas mimetizam-se no tronco de árvores hospedeiras silvestres (plátano, cedro, figueira-do-mato, ipê) ou frutíferas (ameixeira, pereira, abacateiro), onde se agrupam durante o dia; à noite, sobem às folhas, das quais se alimentam. Medem de 5 a 8cm de comprimento, têm o corpo revestido de cerdas que se ramificam no ápice e possuem a toxina no seu interior. Habitam matas, parques e pomares (LORINI, 1999; LORINI et al., 2001). Durante a fase larval, de aproximadamente três meses, as lagartas aumentam de tamanho, realizam as ecdises e passam por seis instares (VEIGA et al., 2001). Vivem em colônias e podem ser vistas durante o dia nos troncos das árvores, ocasião em que ocorrem os acidentes pelo contato (Figura 3).



Figura 3 - Comportamento gregário da *Lonomia obliqua* (Foto: RHP Moraes)

Pupa - Após a última muda, as lagartas posicionam-se no tronco das árvores, próximo do solo, onde se transformarão em pupas (crisálida). As pupas permanecem no solo sob as folhas caídas e restos vegetais na base das árvores, em contato com a terra úmida. Após esse período de pupa, que pode durar cerca de 70 dias, emergem os adultos (LORINI, 1999).

Fase adulta - São mariposas de coloração cinza (fêmea) ou amarelo-alaranjada (macho), ambas com uma listra transversal sobre as asas (Figura 2). Vivem em torno de 15 dias, nos quais fazem o acasalamento e a dispersão, reiniciando o ciclo na natureza. Apresentam dimorfismo sexual, onde o macho mede cerca de 60mm de envergadura e possui as antenas bipectinadas; a fêmea é maior, com 80mm de envergadura, antenas filiformes, e põe, em média, 120 ovos (LORINI, 1999).

2.2 O veneno

O mecanismo fisiopatológico pelo qual a toxina da *Lonomia obliqua* provoca a síndrome hemorrágica não está ainda totalmente esclarecido. Atribui-se a ação aos líquidos da hemolinfa e das secreções das cerdas. O contato da pele com as cerdas da *Lonomia* causa, em seres humanos, uma síndrome hemorrágica que poderia ser desencadeada por uma coagulopatia de consumo e fibrinólise secundária (ZANNIN et al., 2003). Estudos *in vitro* utilizando extratos de cerdas da *Lonomia obliqua* demonstraram uma potente ação pro-coagulante do veneno, dose-dependente e potencializada pelo cálcio, indicando formação intrínseca de trombina por ativação de fatores da coagulação (KELEN et al., 1995). Um dos mecanismos estaria relacionado à capacidade do veneno de ativar o fator X e o fator II, tendo sido identificada uma proteína ativadora de protrombina (DONATO et al. 1998; REIS et al., 2001a). A proteína purificada é uma serino-protease denominada *Lonomia obliqua* prothrombin activator protease (LOPAP) capaz de ativar a protrombina independentemente dos fatores do complexo protrombinase (REIS et al., 2001b). A LOPAP é um ativador de protrombina e parece ser importante fator no desencadeamento da síndrome hemorrágica por contato com a toxina da *Lonomia obliqua*. A toxina poderia também agir sobre mediadores inflamatórios endógenos e sobre o sistema do complemento, o que justificaria, ao menos parcialmente, as alterações fisiopatológicas observadas no envenenamento humano (CHUDZINSKI-TAVASSI et al., 2001; PREZOTO et al., 2002).

2.3 Epidemiologia

A primeira descrição no Brasil sobre a ocorrência de um quadro hemorrágico pós-contato com lagartas (ALVARENGA, 1912), relatou o quadro clínico de um indivíduo que apresentou gengivorragia, hematúria e sangramentos de feridas recentes. Até o quarto dia após o contato, o paciente continuou com hematúria macroscópica, melhorando progressivamente com o passar dos dias. Após dez dias de observação, o paciente não mais apresentou sintomas e as alterações sangüíneas foram atribuídas à ação do veneno das lagartas. Na ocasião, o autor referiu a semelhança do quadro clínico apresentado pelo paciente com o dos pacientes envenenados por serpentes.

Na imprensa leiga, um editorial da revista *Chácaras e Quintais* (EDITORIAL, 1950) noticiou um acidente no Pará, causado por lagartas popularmente conhecidas como “tapuru de seringueira”. Relatou o caso de um menino de 14 anos que apresentara dores pelo corpo e gengivorragia após contato com lagartas.

Entre 1960 e 1967, (AROCHA-PIÑANGO, 1967) foram relatados cinco casos de síndrome hemorrágica aguda após contato com lagartas na Venezuela. Os pacientes apresentaram quadro local de queimação, dor intensa, cefaléia, epistaxe, otorragia, enterorragia, metrorragia e equimoses. De 1967 a 1977, outros quatro casos foram relatados (AROCHA-PIÑANGO, 1988), uma casuística de nove casos em 11 anos.

No norte do Brasil, na década de 1980, a síndrome hemorrágica causada pelo contato com lagartas de mariposas da espécie *Lonomia achelous* (Família Saturniidae) foi descrita, inicialmente, no Amapá e na Ilha do Marajó. Um estudo retrospectivo de cinco anos (1978-1982), realizado do sudeste do Amapá ao oeste da Ilha de Marajó, indicou a ocorrência de 36 casos, com mortalidade de 38% (FRAIHA NETO et al., 1983, FRAIHA NETO et al. 1986).

Os acidentes passaram a chamar a atenção no sul do Brasil a partir de 1989, com o relato de dois casos de insuficiência renal aguda após contato com as cerdas das larvas da *Lonomia*, complicação essa até então desconhecida (DUARTE et al., 1990). No Rio Grande do Sul, a incidência de acidentes com lagartas da *Lonomia* notificados ao Centro de Informações Toxicológicas do Estado entre 1991 a 2000 foi de 994 casos, com o registro de oito óbitos (ABELLA et al., 1999).

No estado de São Paulo, também foram registrados casos de acidentes por *L. obliqua*. Dois pacientes apresentaram insuficiência renal aguda, sendo um caso de uma mulher na 37ª semana de gravidez (BURDMANN et al., 1996; FAN et al., 1998).

No período de janeiro de 1990 a dezembro de 2001, foram registrados, no estado de Santa Catarina, 1.851 acidentes provocados pelo contato com lagartas da *Lonomia obliqua*. Desse total, 35 pacientes (2%) apresentaram insuficiência renal aguda e foram registrados seis óbitos (ZANNIN, 2002; ZANNIN et al., 2003).

A Divisão de Zoonoses e Animais Peçonhentos do estado do Paraná registrou 199 casos de acidentes com lagartas da *Lonomia obliqua* no período de 1997 a 2001, com a ocorrência de cinco óbitos, uma letalidade de 2,5% (RUBIO, 2001).

O envenenamento por *Lonomia obliqua* já é considerado um problema de saúde pública nos estados do sul do Brasil. Ressalta-se que o fenômeno era considerado eventual nesta região, destacando-se apenas a história de aproximadamente dez casos registrados no município de Santa Maria (RS) em 1980 (FRAIHA NETO et al., 1997). As causas do incremento recente parecem estar ligadas ao desequilíbrio ecológico. O desmatamento ocorrido nos estados do sul do Brasil e o cultivo de monoculturas, provavelmente, forçaram a adaptação da *Lonomia obliqua* aos pomares cultivados próximos às residências. Além

disso, a utilização de agroquímicos nas grandes culturas pode ter exterminado inimigos naturais, desequilibrando o controle natural da *Lonomia obliqua* (MORAES, 2002).

2.4 A síndrome hemorrágica

Vários casos de diátese hemorrágica adquirida por contato com cerdas de lagartas da *Lonomia* (*L. achelous* e *L. obliqua*) foram relatados na América Latina nas últimas décadas (AROCHA-PIÑANGO, 1988). A toxina liberada pelas cerdas das lagartas provoca, no local do contato, uma reação imediata caracterizada por dor em queimação, hiperemia, prurido, edema e bolhas, comumente seguidos por sintomas gerais inespecíficos, como cefaléia, mal-estar geral, náuseas, vômitos, mialgia e, em menor freqüência, dores abdominais, hipotermia e hipotensão. Após, instala-se um quadro de discrasia sangüínea, acompanhada ou não de manifestações hemorrágicas, que costumam aparecer de 8 a 72 horas após o contato. Podem também surgir equimoses, sufusões hemorrágicas extensas, hematomas espontâneos ou provocados por trauma, sangramento de feridas recentes, hemorragias de cavidades mucosas (gengivorragia, epistaxe, hematêmese, enterorragia), hematúria macroscópica, hemorragias intra-articulares, abdominais, pulmonares, glandulares e hemorragia intraparenquimatosa cerebral, podendo levar a insuficiência renal aguda e, até, ao óbito (DUARTE et al., 1990, 1997).

A alteração da hemostasia nesse tipo de acidente é precoce e pode ser intensa já nas primeiras 6 horas. A realização de exames laboratoriais para diagnosticar alterações dos fatores da coagulação sangüínea no momento da admissão hospitalar é fundamental. Os exames laboratoriais utilizados são os seguintes: tempo de coagulação sangüínea (TC), tempo e atividade da protrombina (TP e APT), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) e dosagem de fibrinogênio (Fg). O teste de maior sensibilidade é a dosagem do fibrinogênio plasmático. Entretanto, esse exame laboratorial não está disponível na maioria

dos hospitais do interior, local onde ocorrem os acidentes. O Ministério da Saúde do Brasil recomenda a medida do tempo de coagulação para o diagnóstico e controle do tratamento dos acidentes ofídicos e com lagartas da *Lonomia* (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 1998). Em vista disso, em nossa pesquisa, utilizamos o tempo de coagulação sangüínea e a atividade da protrombina para diagnóstico e controle da síndrome hemorrágica. Entretanto, nos locais onde os outros exames laboratoriais estão disponíveis, eles deverão ser utilizados no diagnóstico e controle do tratamento da síndrome hemorrágica.

2.5 O soro antilonômico

Um grande avanço da imunologia geral foi a descoberta de que o sangue de animais imunizados continha anticorpos que não só destruíam os organismos invasores, mas também apresentavam poder terapêutico e profilático quando injetados em indivíduos doentes. Esse é o princípio básico da imunização passiva artificialmente adquirida por meio de soros hiperimunes. A neutralização de toxinas circulantes com o uso de soro heterólogo hiperimune é o tratamento utilizado na maioria dos acidentes com animais venenosos (FAN, 2002).

A síndrome hemorrágica pós-contato com lagartas da *Lonomia* é uma doença sistêmica secundária a uma toxina animal e, por isso, deve ser tratada da mesma maneira que os acidentes ofídicos (KELEN et al., 1995).

Em razão da gravidade da síndrome hemorrágica, do aumento do número de envenenamentos ocorridos a cada ano no sul do Brasil e da eficácia questionável dos esquemas terapêuticos propostos na literatura (drogas antifibrinolíticas ou hemoderivados), pesquisadores do Instituto Butantan, SP, iniciaram, a partir de 1994, a produção de um soro hiperimune específico contra o veneno da *Lonomia obliqua* (DIAS DA SILVA et al., 1996).

O soro antilonômico (SALon) é uma solução que contém imunoglobulinas específicas purificadas, obtidas a partir de plasma de eqüinos hiperimunizados com extrato de cerdas da *Lonomia obliqua*. O soro cumpre as especificações e controles prescritos na monografia de soros hiperimunes para uso humano. Contém, em cada mililitro, imunoglobulinas suficientes para neutralizar, no mínimo, 0,35mg do veneno de referência da *Lonomia obliqua* (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003; CARDOSO et. al., 2003).

Estudos experimentais em animais demonstraram a eficácia do soro antilonômico em promover a normalização das provas de coagulação sangüínea e recuperação da síndrome hemorrágica (ROCHA-CAMPOS et al., 2001). Estudos não controlados em humanos demonstraram uma diminuição significativa no tempo necessário para recuperação da síndrome hemorrágica quando comparado ao uso de ácido-amino-capróico (FAN et al., 2003). No entanto, há necessidade de um ensaio clínico randomizado e controlado para avaliar a eficácia, as reações adversas e a dose adequada do soro antilonômico a ser utilizada na prática médica para o tratamento da síndrome hemorrágica pós-contato com lagartas da *Lonomia obliqua*.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Investigar a capacidade neutralizante de diferentes doses de soro antilonômico nos envenenamentos humanos decorrentes do contato com lagartas de mariposas da espécie *Lonomia obliqua*.

3.2 Objetivos específicos

- Comparar o tempo decorrido para reversão das manifestações hemorrágicas e recuperação dos distúrbios de coagulação após a utilização de duas doses diferentes de soro antilonômico.
- Verificar as reações adversas imediatas produzidas pela infusão do soro antilonômico.

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO DA LITERATURA

ABELLA, H. B. et al. Acidentes por larvas de lepidópteros do gênero *Lonomia* no Rio Grande do Sul. *Revista Brasileira de Toxicologia*, n.12(2) supl., p.81-173, 1999.

ASHMAWY, A. K. <http://ce.eng.usf.edu/pharos/alexandria/History/cleo.html> Acesso em 22 out. 2003.

ALVARENGA, Z. A taturana. In: VII Congresso Brasileiro de Medicina Cirúrgica. Anais. Belo Horizonte II, p.132-135, 1912.

AROCHA-PIÑANGO, C. L. Fibrinolisis producida por contacto com orugas comunicacion preliminar. *Acta Cient. Venez*, n.18, p.136-139, 1967.

AROCHA-PIÑANGO, C. L., LAYRISSE, M. Fibrinolysis produced by contact with a caterpillar. *Lancet*, n.1, p. 810-812, 1969.

AROCHA-PIÑANGO, C. L. Fibrinolytic and procoagulant agents from a saturniidae moth caterpillar. *Hemostasis and animal venoms*, p. 223-239, 1988.

BURDMANN, E. A. et al. Severe acute renal failure induced by the venom of *Lonomia* Caterpillars. *Clin Nephrol*, n. 46 (5), p. 337-339, 1996.

CARDOSO, D. F., YAMAGUCHI, I. K., SILVA, A. M. M. In: CARDOSO, J. L. C. et al. *Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes*. Sarvier, 2003. p. 367-379.

CHUDZINSKI-TAVASSI, A. M. et al. Effects of Lopap on human endothelial cells and platelets. *Haemostasis*, n. 31 (3), p. 257-265, 2001.

DIAS DA SILVA, W., et al. Development of antivenom against toxins of *Lonomia obliqua* caterpillars. *Toxicon*, n. 34, p.1045-1049, 1996.

DONATO, J. L. et al. *Lonomia obliqua* caterpillar spicules trigger human blood coagulation via activation of factor X and prothrombin. *Thromb Haemost*, n.79, p.539-542, 1998.

- DUARTE, A. C. *Síndrome hemorrágica causada por larvas de mariposa do gênero Lonomia: estudo clínico-epidemiológico*. 1997. Dissertação de mestrado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1997.
- DUARTE, A. C. et al. Insuficiência renal aguda por acidentes com lagartas. *JBN*, n.12(4), p.184-187, 1990.
- _____. Insuficiência renal aguda nos acidentes com *Lonomia obliqua*. *Nefrol Latinoam*, n.1(1), p.38-40, 1994.
- _____. Hemorragia gengivo-jugal pós-conato com *Lonomia obliqua*. *Rev Médica Hosp São Vicente de Paulo*, n.9(20), p.52-54, 1997.
- _____. Estudo comparativo entre o soro anti-lonômico e o ácido aminocapróico. In: 2º ENCONTRO NACIONAL DE ACIDENTES COM ANIMAIS PEÇONHENTOS. Porto Alegre. *Abstract Book*, p.65, 1997b.
- EDITORIAL. Lagartas urticantes. *Chácaras e Quintais* 85: 75, 1950.
- FAN, H. W. Revisão dos aspectos terapêuticos em acidentes por *Lonomia* sp. In: NICOLLELA, A. et al. *Acidentes com animais peçonhentos. Consulta rápida*. Porto Alegre: Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 1997. p.169-172.
- FAN, H. W. et al. Hemorrhagic syndrome and acute renal failure in a pregnant woman after contact with *Lonomia* caterpillars: a case report. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v.40, p.119-120, 1998.
- _____. *Ensaio clínico para avaliação da eficácia e segurança de um antiveneno específico no tratamento da síndrome hemorrágica causada por lagartas do gênero Lonomia*. 2002. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, 2002.
- FAN, H. W., DUARTE, A. C. Acidentes por *Lonomia*. In: CARDOSO, J. L. C., et al. *Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes*. São Paulo: Sarvier, 2003. p.224-232.

- FRAIHA NETO, H. et al. Patologia amazônica exótica III. Coagulação intravascular disseminada por cantata com larvas de mariposa no território federal do Amapá e noroeste da ilha de Marajó. In: *Congresso da federación Latino-americana de Parasitólogos e Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 21. Tema livre n.5, São Paulo, 1983.
- _____. Síndrome hemorrágica por contato com larvas de mariposa (Lepdoptera, saturniidae). Instituto Evandro Chagas. 50 anos de contribuição às ciências biológicas e à medicina tropical 2, 811-820, 1986.
- FRAIHA NETO, H., COSTA JR., D., LEÃO, R. N. O. Acidentes por contato com larvas de *Lonomia*. In: *Doenças Infecciosas e Parasitárias: Enfoque Amazônico*. Instituto Evandro Chagas, Universidade do Estado do Pará, Editora CEJUP, 1997.
- KELEN, E. M. A., PICARELLI, Z. P., DUARTE, A. C. Hemorrhagic syndrome induced by contact with caterpillars of the genus *Lonomia* (Saturniidae, Hemileucinae). *J. Toxicol. Toxin. Rev.*, n.14, p.283-308, 1995.
- LEMAIRE, C. Révision du genre *Lonomia* Walker (lep. Attacidae). In: *Annaes de la Societe Entomologique du France*. (N. S), v.8, n.4, p.767-861, 1972.
- LORINI, L. M. *A taturana: aspectos biológicos e morfológicos da Lonomia obliqua*. Passo Fundo: EDIUPF, 1999. p.25-35.
- LORINI, L. M., CORSESUILL, E. Systematics, Morphology and Physiology Aspectos Morfológicos de *Lonomia obliqua* Walker (Lepidoptera: Saturniidae). *Neotropical Entomology*, n.30(3), p.373-378, 2001.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. In: *Manual de Diagnóstico e Tratamento de Acidentes por Animais Peçonhentos. Acidentes por Lepidópteros*. Brasília, Fundação Nacional de Saúde, p.75-85, 1998.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/>. Acesso em: 22 out. 2003.

- MORAES, R. H. P. *Identificação dos inimigos naturais de *Lonomia obliqua* Walker, 1855 (Lipidoptera, Saturniidae) e possíveis fatores determinantes do aumento da sua população*. Dissertação. Escola Superior de Agricultura, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2002.
- PESCE, H., DELGADO, A. Lepidopterismo y erucismo. Epidemiologia y aspectos clínicos en el Peru. *Mem. Inst. Butantan*, n.33, p.829, 1966.
- PREZOTO, B. C. et al. Antithrombotic effect of *Lonomia obliqua* caterpillar bristle extract on experimental venous thrombosis. *Bras J Med Boil Rees*, n.35(6), p.703-712, 2002.
- REIS, C. V. *Clonagem, sequenciamento, expressão e caracterização parcial da estrutura do Lopap, um ativador de protrombina da lagarta *Lonomia obliqua**. 2002. Tese (Doutorado em Ciências). Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2002.
- REIS, C. V. et al. A prothrombin activator serine protease from the *Lonomia obliqua* caterpillar venom (Lopap). *Thromb. Res.*, n.102, p.427-436, 2001a.
- _____. In vivo characterization of Lopap, a prothrombin activator serine protease from the *Lonomia obliqua* caterpillar venom. *Thromb. Res.*, n. 102 (5), p. 437-443, 2001b.
- ROCHA-CAMPOS, A. C. M. et al. Specific heterologous F (ab')₂ antibodies revert blood incoagulability resulting from envenoming by *Lonomia obliqua* caterpillars. *Am J Med Hyg*, n.64(5,6), p.283-289, 2001.
- RUBIO, G. B. G. Vigilância epidemiológica de distribuição da lagarta *Lonomia obliqua* Walker, 1855, no Estado do Paraná, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, n.17(4), p.1036, 2001.
- WHALLEY, P. *Borboletas e mariposas*. Série Aventura Visual. São Paulo: Editora Globo, 1990.
- VEIGA, A. B., BLOCHTEIN, B., GUIMARÃES, J. A. Structures involved in production, secretion and injection of the venom produced by the caterpillar *Lonomia obliqua* (Lepidoptera, Saturniidae). *Toxicon*, n.39, p.1343-351, 2001.

ZANNIN, M. *Avaliação dos parâmetros de coagulação e fibrinólise no plasma de pacientes acidentados por contato com lagartas da espécie *Lonomia obliqua**. Tese (Doutorado em Ciências). Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2002.

ZANNIN, M. et al. Blood coagulation and fibrinolytic factors in 105 patients with hemorrhagic syndrome caused by accidental contact with *Lonomia obliqua* caterpillar in Santa Catarina, Southern Brazil. *Thromb Haemost.*, n.89 (2), p.355-64, 2003.

Efficacy of antivenom in resolution of hemorrhagic syndrome caused by contact with *Lonomia obliqua* (Lepidoptera, Saturniidae)

Jairo José Caovilla^{1*}; Elvino José Guardão Barros²

¹ Professor, Department of Clinical Medicine, Universidade de Passo Fundo, Rua Tiradentes, 295, 99010-260, Cx. Postal 56, Passo Fundo, RS, Brazil.

² Professor, Department of Internal Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, 2400, 90035-003, Porto Alegre, RS, Brazil (Phone: +55-51-3316-5161, Fax: +55-51-3316-5232).

*** Corresponding author:**

Jairo José Caovilla

Rua Tiradentes, 295

Cx. Postal 56

99010-260

Passo Fundo, RS - Brazil

Phone: +55-54-311-4704

Fax: +55-54-317-3043

E-mail: jairocaovilla@uol.com.br

5.1 ABSTRACT

The hemorrhagic syndrome caused by contact with *Lonomia obliqua* caterpillars has reached epidemic proportions in southern Brazil. This study aimed at assessing the efficacy of different dosages of an antilonomic serum (SALon) in the treatment of patients who had accidental contact with *Lonomia obliqua* caterpillars. A randomized, double-blinded, prospective clinical trial was conducted at São Vicente de Paulo Hospital, a tertiary hospital in Passo Fundo, Brazil. From January 2000 to April 2002, 44 patients with grade I or II hemorrhagic syndrome were randomly assigned to either group A (22 patients treated with 10,5mg total dose, 3 vials of SALon) or group B (22 patients treated with 17,5mg total dose, 5 vials of SALon). Treatment efficacy was assessed according to time necessary for blood coagulation to go back to normal, incidence of adverse reactions, and hospitalization time. There were no differences in clinical picture and laboratory findings between the two groups. Mean time for coagulation to go back to normal was 15.3 ± 6.6 h and 19.1 ± 8 h in groups A and B, respectively. Adverse reactions and hospitalization time were similar in both groups. SALon was effective and well tolerated. Results suggest that substantially smaller doses than those routinely prescribed may be sufficient for the treatment of envenoming by *Lonomia* caterpillars.

KEY WORDS: *Lonomia obliqua*, caterpillar, hemorrhagic syndrome, antivenom, antilonomic serum.

5.2 INTRODUCTION

Cases of hemorrhagic syndrome caused by skin contact with *Lonomia obliqua* (Figure 1) caterpillars have reached epidemic proportions in the south of Brazil in the last decades. The caterpillar toxin causes disseminated intravascular coagulation (consumption coagulopathy) and secondary fibrinolysis, with skin, mucosal and visceral bleeding, which can lead to patient's death (AROCHA-PIÑAGNO, 1967; AROCHA-PIÑAGNO & LAYRISSE, 1969; KELEN et al., 1995; REIS et al., 2001a,b). The pathologic mechanism of hemorrhagic syndrome caused by the *Lonomia obliqua* toxin is still not fully explained. It is sometimes assigned to the action of hemolymph and urticating bristles that, when in contact with the human skin, cause a hemorrhagic syndrome secondary to disseminated intravascular coagulation and intense fibrinolysis. Laboratory studies with rats using *Lonomia obliqua* bristle extract have demonstrated that its venom has calcium-dependent procoagulant activity, which is associated with thrombin intrinsic pathway formation by means of activation of blood coagulation factors (KELEN et al., 1995). One of the mechanisms involved in this process may be associated with the fact that the venom can activate factors X and II by means of a prothrombin activating protein (DONATO et al., 1998). The purified protein from the *Lonomia* bristle extract is an activator serine protease called *Lonomia obliqua prothrombin activator protease* (LOPAP) (REIS et al., 2001a). LOPAP is a new prothrombin activator that seems to be an important factor in triggering the hemorrhagic syndrome caused by contact with the *Lonomia* caterpillar (REIS et al., 2001b). The toxin may also act upon endogenous mediators and the complement system, which would partially explain the pathologic changes observed in cases of human envenoming (CHUDZINSKI-TAVASSI et al., 2001; PREZOTO et al., 2002; FAN & DUARTE, 2003).

Accidental contacts with these caterpillars received special attention in the south of Brazil when DUARTE et al. (1990) reported two cases of acute renal failure after contact with *Lonomia obliqua* caterpillars, a complication that was unknown until then. After that report,

the number of accidents reported in Brazil increased significantly, and numerous deaths were recorded (BURDMANN et al., 1996).

The growing number and degree of severity of accidents with *Lonomia* caterpillars, the questionable efficacy of antifibrinolytic drugs and blood derivatives used in the treatment of hemorrhagic syndrome, and the success of antivenom therapy in snake accidents led researchers from the Butantan Institute to develop a specific equine heterologous serum against the venom of the *Lonomia obliqua* in 1994 (DIAS DA SILVA et al., 1996). Studies conducted with laboratory animals and human beings have shown that the antivenom, called antilonomic serum (SALon) is highly efficient in resolving hemorrhagic syndromes (DIAS DA SILVA et al., 1996; DUARTE et al., 1997a e b; ROCHA-CAMPOS et al., 2001).

Therapy with heterologous antivenom has been used for more than a century in clinical practice (VITAL BRAZIL, 1987). Despite its proven efficacy and the fact that it is the only specific therapy available for the treatment of envenoming by venomous animals, the ideal dosage has not been definitely established to this day (JORGE & RIBEIRO, 1994; JORGE et al., 1995). Indications and therapeutic regimens are broadly based on empirical criteria (THEAKSTON et al., 1992). This is especially true of the antilonomic serum, which has been used in the treatment of hemorrhagic syndrome in human beings for at least 10 years, but has not yet undergone clinical studies to determine its ideal dosage (FAN, 1997).

Initial studies with the antilonomic serum adopted a dosage similar to the one used in the treatment of snakebites, that is, 5 to 15 vials (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1998). However, several studies have demonstrated that this dosage, used for snakebites, might be excessively high in cases of accidental contact with the *Lonomia* caterpillar, and thus might contribute to an increased number of adverse reactions, higher administration costs, and use of an excessive amount of this often scarce antivenom (JORGE & RIBEIRO, 1994; JORGE et al., 1995; CARDOSO et al., 1993).

The purpose of this study was to assess the efficacy of two dosages of antilonomic serum in the resolution of hemorrhagic syndromes secondary to envenoming caused by contact with *Lonomia obliqua* caterpillars.

5.3 MATERIALS AND METHODS

This randomized, double-blinded prospective clinical trial was conducted in São Vicente de Paulo Hospital (HSVP), a tertiary hospital, from January 2000 to April 2002. Forty-four patients who had accidental contact with *Lonomia obliqua* caterpillars were evaluated. All patients presented with changes in blood coagulation identified by skin or mucosal bleeding, bleeding in any other part of the body, and/or prolonged coagulation time (CT), prothrombin time (PT), or activated partial thromboplastin time (APTT), or changes in fibrinogen levels (Fg).

Patients were excluded from the study if they did not show any signs of changes in blood coagulation 48 hours after the contact with the caterpillars. Pregnant women and patients with other blood dyscrasias were also excluded.

Patients were classified in two groups:

Grade I - patients with changes in blood coagulation and/or hemorrhagic signs in skin and/or mucosal membranes (gingival bleeding, ecchymosis, hematoma).

Grade II - patients with changes in blood coagulation and signs of hemorrhage in internal organs (macroscopic hematuria, hematemesis, pulmonary bleeding, intracranial hemorrhage).

Patients were randomized in groups of 6 by using sealed opaque envelopes which contained a slip of paper with the number of SALon vials to be used for each patient. Envelopes were shuffled and then numbered, and each patient received an envelope number as they were sequentially seen. Only the staff in the hospital pharmacy knew the randomization code.

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and its amendments. It was approved by the Ethics in Research Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) and by the Ethics Committee of HSVP. All patients or their guardians signed an informed consent term. After the confirmation of grade I or II hemorrhagic syndrome caused by contact with *Lonomia obliqua* caterpillar, and after the signature of the informed consent term, patients were randomly assigned to one of two groups: group A – IV administration of 10.5mg (3 vials) of liquid SALon diluted in saline solution at an infusion rate of 3 to 5ml/min; group B – IV administration of 17.5mg (5 vials) of liquid SALon diluted in saline solution at an infusion rate of 3 to 5ml/min (WHO, 1981).

All patients were treated with the specific antilonomic serum produced by Instituto Butantan (São Paulo, Brazil) and approved for use in Brazil by Agência Nacional de Vigilância Sanitária (National Health Surveillance Agency). The serum is provided in 10ml vials containing 0.35mg/ml injectable solution, and its active principle is heterologous immunoglobulin against *Lonomia obliqua* venom (<http://www.anvisa.gov.br/>) (Ministério da Saúde, 2003).

Clinical and laboratory evaluation of patients followed a standard protocol. Patients were kept under observation in the hospital for at least 48 hours after the contact with the caterpillars.

At the time patients were hospitalized, after clinical examination and history taking, a sample of venous blood was collected for CT, PT, APTT, fibrinogen level, blood count and creatinine analysis, and a urine sample was collected for urinalysis. Laboratory procedures were standardized for both groups, and exams were performed at admission, before treatment, at 12, 24, 36 and 48 hours after serum infusion, and on every subsequent day until the patient was dismissed from hospital. The Lee & White method was used to measure CT. Standard reagents (Thromborel® S, Human Thromboplastin containing calcium, Dade

Behring Marburg GmbH – Dade[®] Actin[®] Activated Cephalosplatin Reagent, Dade Behring Marburg GmbH) were used to measure PT and APTT. Fibrinogen concentration was determined by the clot-weight method.

The incidence of early adverse reactions was assessed at the time of SALon infusion and in the following 24 hours, and reactions were classified in three groups: mild (local hives, flushing, dry cough or hoarseness); moderate (diffuse hives, nausea, vomiting, abdominal cramps, diarrhea, or bronchospasms); severe (edema of the glottis, hypotension, shock, or death).

The time necessary for the resolution of the hemorrhagic syndrome and for laboratory findings to return to normal values were recorded on a standardized form. Patients were kept under clinical observation until bleedings stopped completely. Resolution of hemorrhagic syndrome was considered complete when CT reached a value lower than or equal to 10 minutes.

5.4 STATISTICAL ANALYSIS

The primary purpose of this study was to determine the time, in hours, necessary for blood coagulation time to reach a value lower than or equal to 10 minutes after the administration of SALon. A previous study reported a mean time of 17.3 ± 7.5 hours when 5 to 10 vials of SALon were administered. A sample size of 44 patients, 22 in each group, was estimated to test the hypothesis considering a 5% type I error, a 10% type II error, and a 7.5 ± 7.0 hour difference between mean time for CT to go back to normal in the two groups. The Student *t* and Mann-Whitney U tests were used to compare quantitative variables. The chi-square test, or the Fisher exact test, when applicable, was used to compare ratios. The Kaplan-Meier survival curve and the log rank test were used to analyze the time necessary for the resolution of blood coagulation time. The Epi-Info 6.04 software was used to build a database, and SPSS 11.5 for Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL) was used for statistical analyses. Results are shown in means \pm standard deviations, as medians or percentages. The level of statistical significance adopted was $p < 0.05$.

5.5 RESULTS

From January 2000 to April 2002, 44 patients with hemorrhagic syndrome caused by accidental contact with *Lonomia obliqua* caterpillars were evaluated (Figure 4). Thirty-two (72.7%) patients were men; ages ranged from 2 to 66 years (median: 13.5 years). Contact with the caterpillar occurred in rural areas for 40 (90.9%) patients, and the anatomic site of contact was the hand in 30 (68.2%) patients; contact occurred during leisure activities for 28 (63.6%) patients. There were no significant differences in sex, age, weight, place of accidental contact, activity at time of contact, number of caterpillars, syndrome grade, previous administration of antivenom, history of allergy, local treatment, or patients' general health status between patients in group A, who were administered 3 vials (10.5mg) of SALon, and in group B, who were administered 5 vials (17.5mg) of SALon (Table 1). Mean time between contact and hospital admission was 17.8 ± 16.9 h in group A, and 18.9 ± 16 h in group B ($p=0.24$). Between contact and SALon administration, time was 19.8 ± 16.6 h and 20.4 ± 15.7 h for groups A and B ($p=0.89$) (Table 2) (Figure 3). Clinical signs of envenoming were similar in both groups. The most frequent local signs and symptoms were pain, edema, hyperemia and itching. The most frequent general symptoms were headache, nausea, vomiting, arthralgia, dizziness, and abdominal pain. Twenty-two patients had bleedings (Table 1); the most frequent types were epistaxis, gingival bleeding, post-puncture hematoma, and bleeding from recent wounds. Ten patients had hematuria, and three, hematemesis. (Figure 4)

The recovery of blood coagulation factors, measured by coagulation time, prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and fibrinogen level, were similar in the two groups (Figure 5; 6; 7). Mean time until resolution of blood coagulation, measured by CT, was $15.3 \pm 6,6$ h in group A and 19.1 ± 8 in group B, a difference that was not significant ($p=0.09$). All patients showed some type of improvement in coagulation within the first 36 hours after administration of SALon. The analysis of the time/event curve revealed that the

time necessary for CT to go back to normal was similar in groups A and B ($p=0.098$) (Figure 8).

Early adverse reactions to SALon administration were observed in 6 patients (27.3%) in group A and in 5 patients (22.7%) in group B ($p=0.73$). All were mild to moderate reactions and did not preclude the administration of SALon. Mean hospitalization time in groups A and B was not significantly different: 3.4 ± 1.0 days and 3.1 ± 0.8 days, respectively ($p=0.35$) (Figure 9). No patient had any important complication, and all had recovered completely from hemorrhagic syndrome at hospital dismissal.

5.6 DISCUSSION

Human envenoming by contact with toxic substances produced by animals has occurred since the beginning of human history, and has been cause of significant morbidity and mortality. In spite of that, few topics in medicine have been as controversial and as influenced by popular beliefs as those that deal with accidents with venomous animals (NORRIS & AUERBACK, 2001). The indications and therapeutic regimens currently prescribed are still broadly based on empirical criteria (THEAKSTON et al., 1992; JORGE & RIBEIRO, 1994).

Of all envenoming cases caused by venomous animals, those caused by snakes are the most frequent, the most researched, and the ones for which a specific heterologous equine antivenom has been available for the longest time. Therefore, they are commonly used as prototypes in the study of envenoming by other animal toxins.

The present study is the first prospective, randomized, double-blinded clinical trial to assess the time necessary for the resolution of hemorrhagic syndromes caused by accidental contact with *Lonomia obliqua* caterpillars after the administration of different dosages of SALon.

Envenoming by *Lonomia obliqua* toxins is a public health problem in Latin America and, particularly, in Brazil. Its importance does not lie solely on its high incidence rate, but also on morbidity and mortality rates associated with the hemorrhagic disorders it causes. It is classified as an occupational risk, especially in rural areas, and has an important social and economic impact (VEIGA et al., 2001; SEIBERT et al., 2003; ZANNIN et al., 2003). Most of the patients in this study were young men that had contact with the caterpillar in rural areas during work or leisure activities. The most frequent sites of contact were the upper limbs. The predominance of male patients younger than 15 years may be associated with the

fact that they often carry out their activities under host trees near their homes, which are natural habitats for caterpillars.

Initial local signs – burning pain, edema, hyperemia, and itching - were similar in groups A and B, and symptoms spontaneously abated in a few hours. General symptoms, such as headache, nausea, vomiting, dizziness, and arthralgia, were also similar in the two groups. These findings are similar to those reported by KELEN et al. (1995). Hemorrhagic events were found in 59.1% of the patients in both groups, and most of the patients had hemorrhagic symptoms within the first 24 hours after the contact. However, bleedings were all of minor intensity, and the most frequent types were epistaxis, gingival bleeding, post-puncture hematoma, and recent wounds. Ten patients had hematuria, and three, hematemesis. Our findings differ from those reported by DUARTE (1997), who described cases of severe brain, pulmonary, digestive and retroperitoneal bleeding that led to acute renal failure and even death in some cases. However, their study was conducted before the development and use of SALon. The less severe picture presented by patients in our study may have been a result of the early use and efficacy of SALon. Findings in this study are consistent with those observed in cases of snakebites treated with antivenom, in which hemorrhagic events do not usually result in significant clinical or hemodynamic compromise (CARDOSO et al., 1993).

Early administration of antivenom is a fundamental factor in its efficacy (JORGE et al., 1995). The time between contact and hospitalization (mean: 18 hours) and between contact and the use of SALon (mean: 20 hours) was similar in both groups. Most patients with hemorrhagic syndrome due to contact with *Lonomia* caterpillars are seen more than 12 hours after the contact, which may complicate the response to treatment (DUARTE et al., 1994; KELEN et al., 1995). This delay may be explained by the fact that these accidents usually occur in small towns where sophisticated laboratory tests are not performed, and patients have to be taken to larger cities far from their towns. Although delayed assistance may be a risk

factor, no deaths have been recorded after SALon started being used for the treatment of hemorrhagic syndrome caused by contact with *Lonomia* caterpillars in the state of Santa Catarina. In Brazil, the use of the antilonomic serum decreased the mortality rate of accidents with *Lonomia obliqua* caterpillar from 1.7% to 0.3% (ZANNIN et al., 2003).

The assessment of factors knowingly or presumably associated with the prognosis of cases of envenoming by *Lonomia obliqua*, such as the number of caterpillars, the grade of hemorrhagic syndrome, the age of patients, and the time between contact and administration of SALon, revealed no significant differences between groups A and B (Tables 1 and 2). CT was adopted as the main parameter to assess changes in coagulation factors and resolution of hemorrhagic syndromes because it is an easy test and because it is performed in most counties where contacts with caterpillars usually occur. Patients can, thus, receive appropriate health care in their own region, and SALon can be administered earlier, which reduces morbidity, mortality, and the cost of procedures.

Products derived from animal sera may cause adverse reactions, which range from mild skin rashes to death. Allergic reactions are frequent in treatments with equine heterologous antivenom (PREMAWARDHENA et al., 1999). In our study, the incidence of mild to moderate anaphylactic/anaphylactoid reactions was similar in both groups. Our data showed a lower incidence rate of adverse reactions than the rate reported for treatment of snakebites (THEAKSTON et al., 1992; Gold et al., 2002). Adverse reactions secondary to the administration of equine heterologous antivenom are associated with the amount of foreign proteins infused, with dilution ratios, and with the speed of administration. The low incidence of adverse reactions observed in our patients may be explained by the lower dosage of SALon that was administered, and, consequently, the smaller amount of foreign proteins infused.

Hospitalization time was similar for patients in groups A and B. All patients recovered completely from hemorrhagic syndrome, which demonstrates the efficacy of SALon even when used at a smaller dose than the one routinely prescribed. Our data are similar to findings reported by DALLA COSTA et al. (1997), who used larger doses of the same antivenom.

5.7 CONCLUSIONS

Our clinical trial demonstrated that SALon is an efficient specific antivenom for the treatment of hemorrhagic syndromes, reducing morbidity and mortality caused by accidental contact with *Lonomia obliqua* caterpillars. Adverse reactions secondary to the use of smaller doses of SALon were mild to moderate. The results of this clinical trial suggest that substantially smaller doses than the ones routinely prescribed may be sufficient for the treatment of envenoming by contact with *Lonomia obliqua* caterpillars.

5.8 REFERENCES

- AROCHA-PIÑANGO, C. L. Fibrinolysis producida por contacto com orugas comunicacion preliminar. *Acta Cient. Venezolana*, n.18, p.136-139, 1967.
- AROCHA-PIÑANGO, C. L., LAYRISSE, M. Fibrinolysis produced by contact with a caterpillar. *Lancet*, n.1, p.810-812, 1969.
- BURDMANN, E. A. et al. Severe acute renal failure induced by the venom of *Lonomia* Caterpillars. *Clinical Nephrology*, n.46(5), p.337-339, 1996.
- CARDOSO, J. L. C. et al. Randomized comparative trial of three antivenoms in the treatment of envenoming by lance-headed vipers (*Bothrops jararaca*) in São Paulo, Brazil. *Quarterly J Med*, n.86, p.315-325, 1993.
- CHUDZINSKI-TAVASSI, A. M. et al. Effects of Lopap on human endothelial cells and platelets. *Haemostasis*, n.31(3), p.257-265, 2001.
- DALLA COSTA, L. R. et al. Eficácia do soro antilonomia nos acidentes causados por contato com lagartas em Santa Catarina. In: 2º ENCONTRO NACIONAL DE ACIDENTES COM ANIMAIS PEÇONHENTOS. Porto Alegre. *Abstract Book*, p.64, 1997.
- DIAS DA SILVA, W. et al. Development of an antivenom against toxins of *Lonomia obliqua* caterpillars. *Toxicon*, n.34, p.1045-1049, 1996.
- DONATO, J. L. et al. *Lonomia obliqua* caterpillar spicules trigger human blood coagulation via activation of factor X and prothrombin. *Thromb Haemost*, n.79, p.539-542, 1998.
- DUARTE, A. et al. Insuficiência renal aguda nos acidentes com *Lonomia obliqua*. *Nefrol Latinoam*, n.1(1), p.38-40, 1994.
- DUARTE, A. C. *Síndrome hemorrágica causada por larvas de mariposa do gênero Lonomia: estudo clínico-epidemiológico*. 1997. Dissertação. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1997.
- DUARTE, A. C. et al. Insuficiência renal aguda por acidentes com lagartas. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, n.XII(4), p.184-187, 1990.

- _____. Hemorragia gengivo-jugal pós-conato com *Lonomia obliqua*. *Rev Médica Hosp São Vicente de Paulo*, n.9(20), p.52-54, 1997a.
- _____. Estudo comparativo entre o soro anti-lonômico e o ácido aminocapróico. In: 2º ENCONTRO NACIONAL DE ACIDENTES COM ANIMAIS PEÇONHENTOS. Porto Alegre. *Abstract Book*, p.65, 1997b.
- FAN, H. W. Revisão dos aspectos terapêuticos em acidentes por *Lonomia* sp. In: NICOLLELA, A. et al. *Acidentes com animais peçonhentos. Consulta rápida*. Porto Alegre: Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 1997. p.169-172.
- FAN, H. W., DUARTE, A. C. Acidentes por *Lonomia*. In: CARDOSO, J. L. C. et al. *Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes*. São Paulo: Sarvier, 2003. p.224-232.
- GOLD, B. S., DART, R. C., BARISH, R. A. Bites of Venomous Snakes. *N Engl J Med*, n.347(5), p.347-356, 2002.
- JORGE, M. T., RIBEIRO, L. A. Efeito da redução na dose de soro antiofídico administrada a pacientes picados por serpentes do gênero *Bothrops*. *Rev Ass Med Brasil*, n.40(1), p.59-62, 1994.
- JORGE, M. T. et al. A randomized 'blinded' comparison of two doses of antivenom in the treatment of *Bothrops* envenoming in São Paulo, Brazil. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, n.89, p.111-114, 1995.
- KELEN, E. M. A., PICARELLI, Z. P., DUARTE, A. C. Hemorrhagic syndrome induced by contact with caterpillars of the genus *Lonomia* (Saturniidae, Hemileucinae). *J. Toxicol. Toxin. Rev.*, n.14, p.283-308, 1995.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. In: *Manual de Diagnóstico e Tratamento de Acidentes por Animais Peçonhentos. Acidentes por Lepidópteros*. Brasília, Fundação Nacional de Saúde, p.75-85, 1998.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/>. Acesso em: 22 out. 2003.

- NORRIS, R. L., AUERBACH, P. S. Disorders caused by reptile bites and marine animal exposures. In: BRAUNWALD, E. et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill, 2001.
- PREMAWARDHENA, A. P. et al. Low dose subcutaneous adrenaline to prevent acute adverse reactions to antivenom serum in people bitten by snakes: randomized, placebo controlled trial. *BMJ*, n.318, p.1041-1043, 1999.
- PREZOTO, B. C. et al. Antithrombotic effect of *Lonomia obliqua* caterpillar bristle extract on experimental venous thrombosis. *Bras J Med Boil Rees*, n.35(6), p.703-712, 2002.
- REIS, C. V. et al. A prothrombin activator serine protease from the *Lonomia obliqua* caterpillar venom (Lopap). *Thromb. Res.*, n.102, p.427-436, 2001.
- _____. In vivo characterization of Lopap, a prothrombin activator serine protease from the *Lonomia obliqua* caterpillar venom. *Thromb Res*, n.102, p.437-443, 2001b.
- ROCHA-CAMPOS, A. C. M. et al. Specific heterologous F(ab')₂ antibodies revert blood incoagulability resulting from envenoming by *Lonomia obliqua* caterpillars. *Am J Med Hyg*, n.64(5,6), p.283-289, 2001.
- SEIBERT, C. S., SHINOHARA, E. M. G., SANO-MARTINS, I. S. In vitro hemolytic of *Lonomia obliqua* caterpillar bristle extract on human and Wistar rat erythrocytes. *Toxicon*, n.41, p.831-839, 2003.
- THEAKSTON, R. D. G. et al. The Butantan Institute Antivenom Study Group (BIASG). Use of Enzyme Immunoassays to Compare the Effect and Assess the Dosage Regimens of Three Brazilian Bothrops Antivenoms. *Am J. Trop. Med. Hyg.*, n.47(5), p.593-604, 1992.
- VEIGA, A. B., BLOCHTEIN, B., GUIMARÃES, J. A. Structures involved in production, secretion and injection of the venom produced by the caterpillar *Lonomia obliqua* (Lepidoptera, Saturniidae). *Toxicon*, n.39, p.1343-351, 2001.
- VITAL BRAZIL, O. History of the primordial of snake bite serotherapy. *Mem. Inst. Butantan*, n.49(1), p.7-20, 1987.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Progress in the Characterization of Venoms and Standardization of Antivenoms. *World Health Organization*, WHO offset Publication, n. 58, Geneva, 1981.

ZANNIN, M. et al. Blood coagulation and fibrinolytic factors in 105 patients with hemorrhagic syndrome caused by accidental contact with *Lonomia obliqua* caterpillar in Santa Catarina, Southern Brazil. *Thromb Haemost.*, n.89(2), p.355-64, 2003.

5.9 Annex 1 – Figures and Tables

Figure 1. *Lonomia obliqua* (foto: Lisete M Lorini).

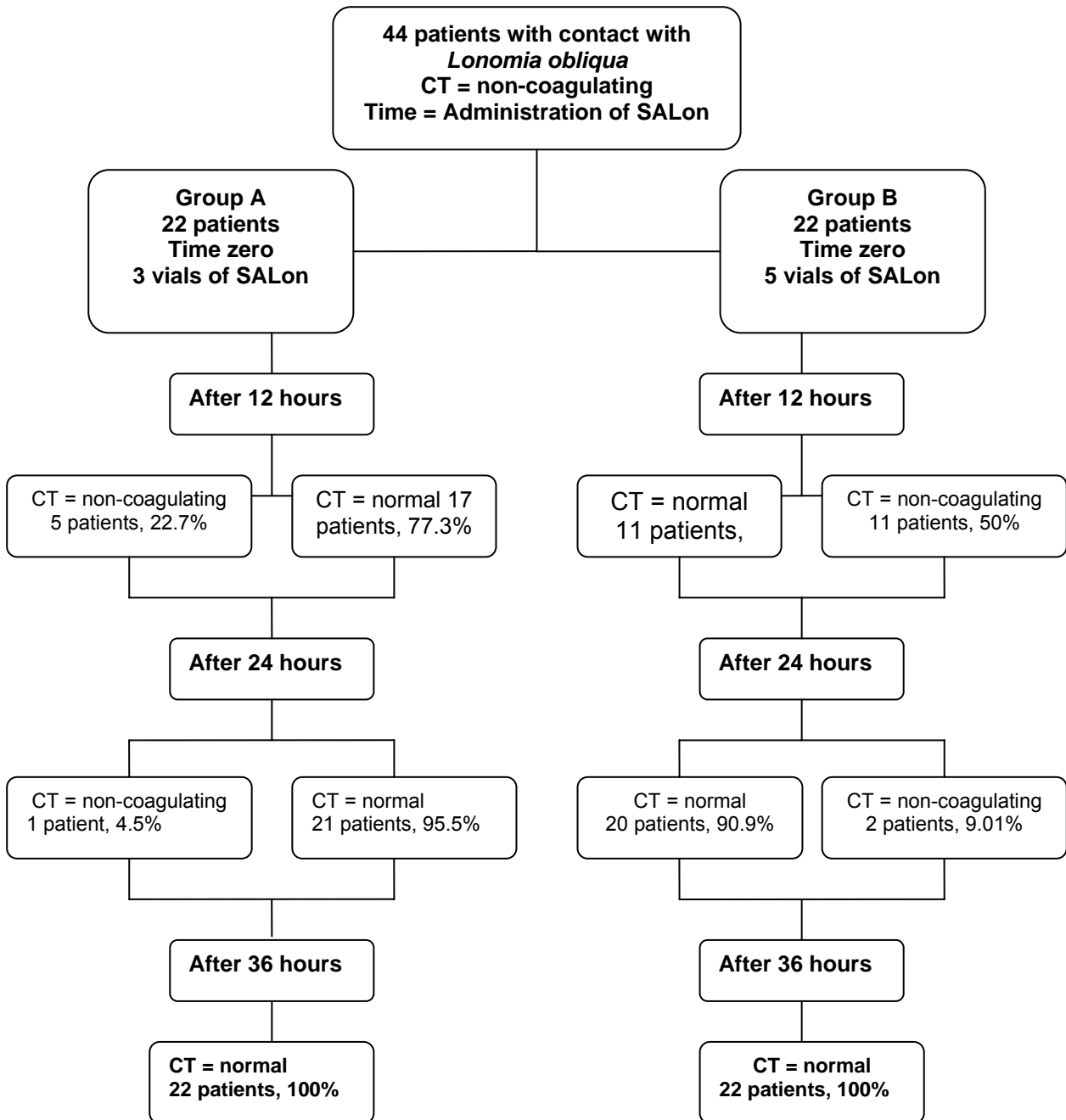


Figure 2. Diagram showing the patients treaties with SALon.

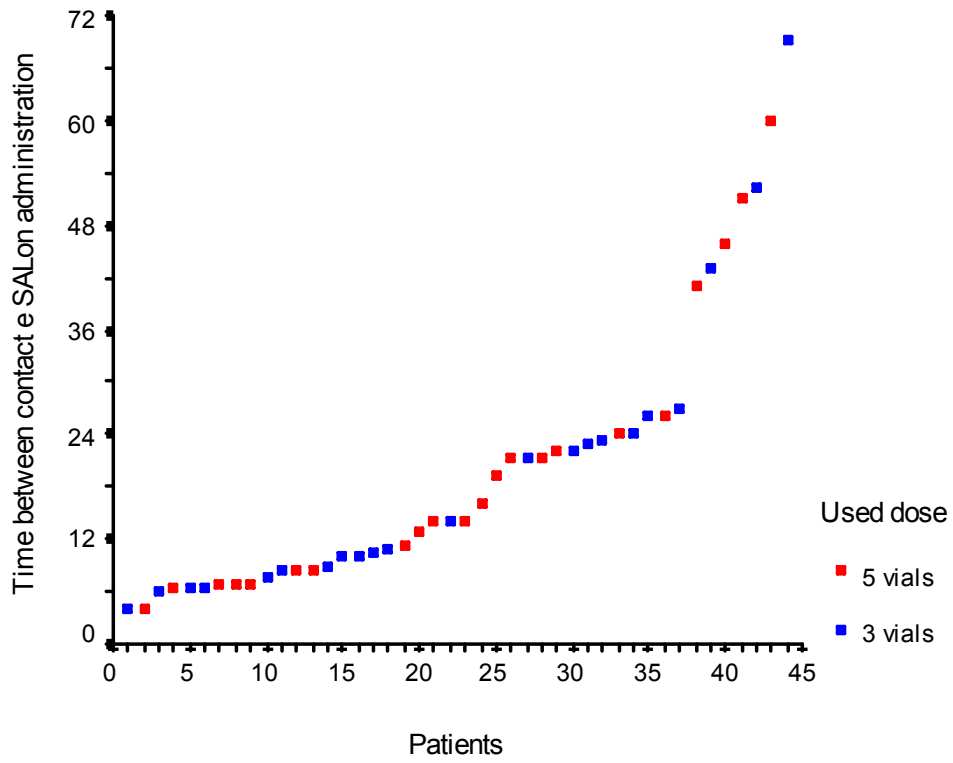


Figure 3. Mean time between contact with caterpillars and SALon administration.



Figure 4. Spontaneous ecchymosis in abdominal region, left arm, and right ankle; macroscopic hematuria. Patient with hemorrhagic syndrome caused by contact with *Lonomia obliqua*.

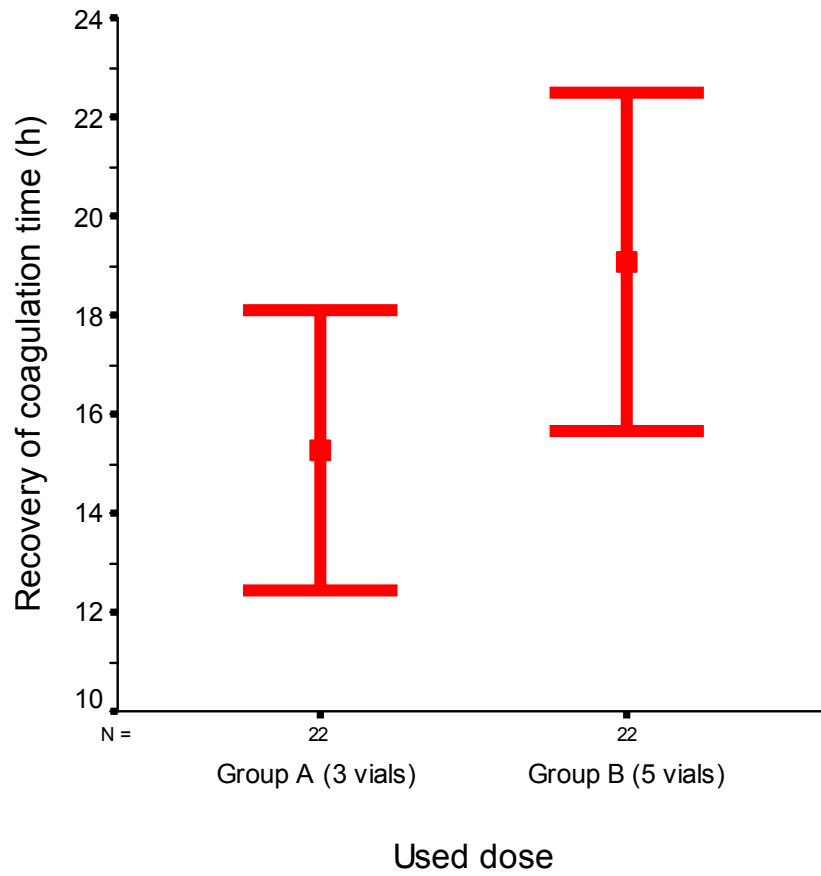


Figure 5. Recovery of coagulation time (h).

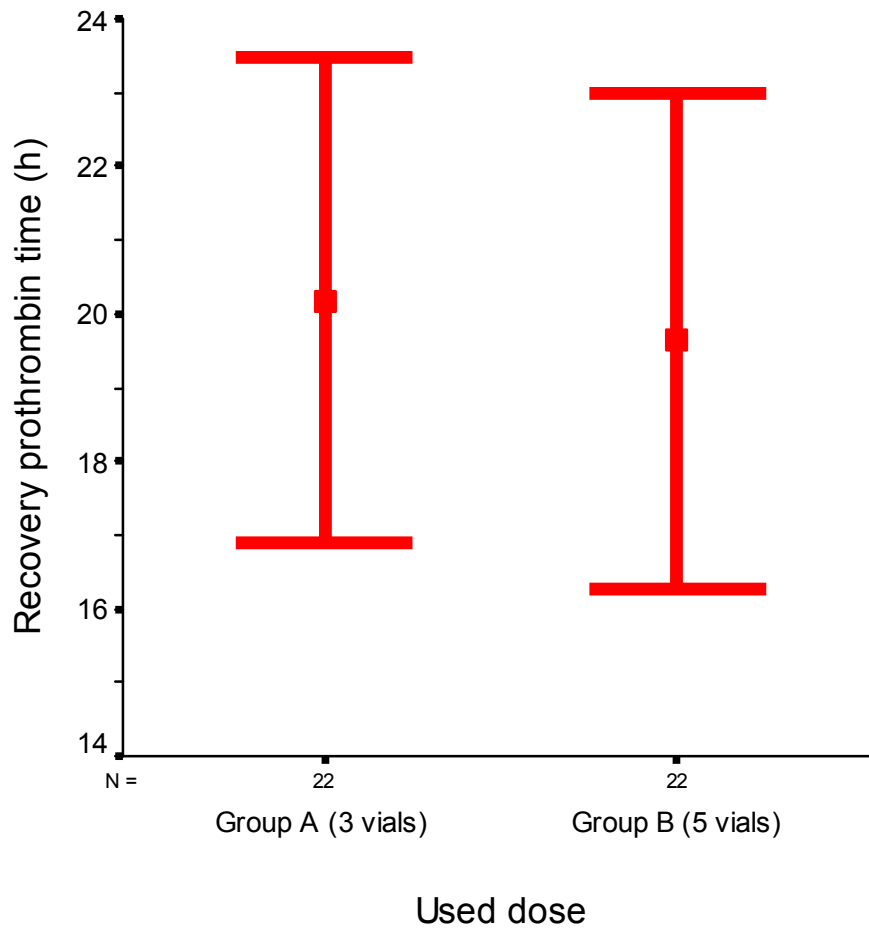


Figure 6. Recovery prothrombin time (h).

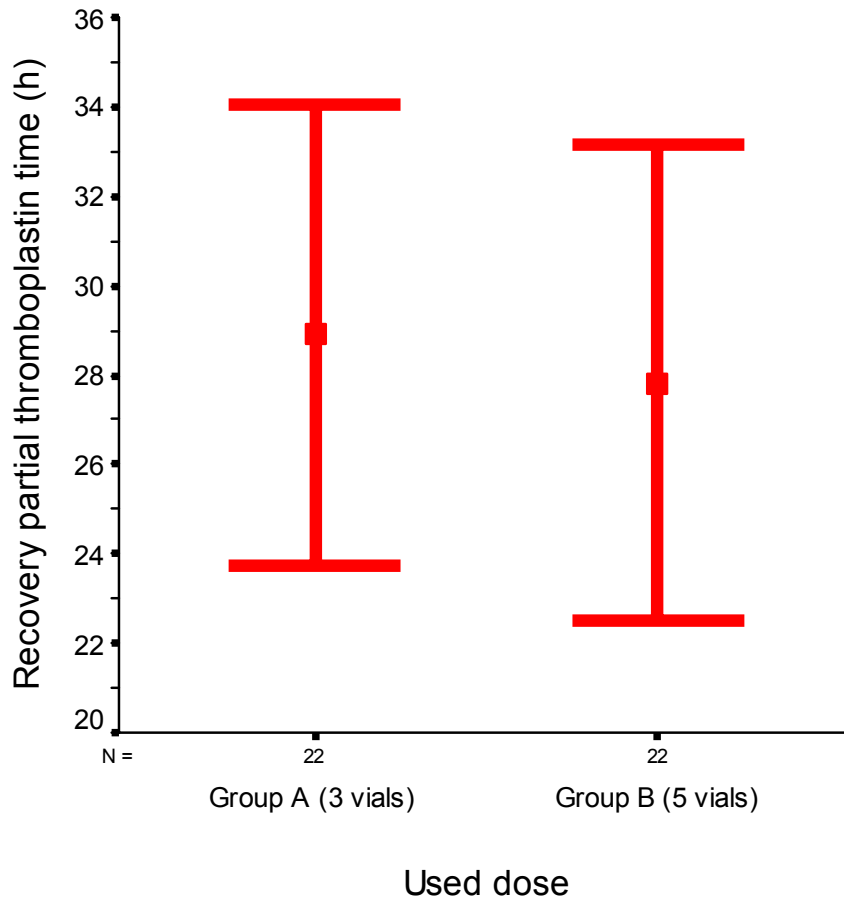


Figure 7. Recovery partial thromboplastin time (h).

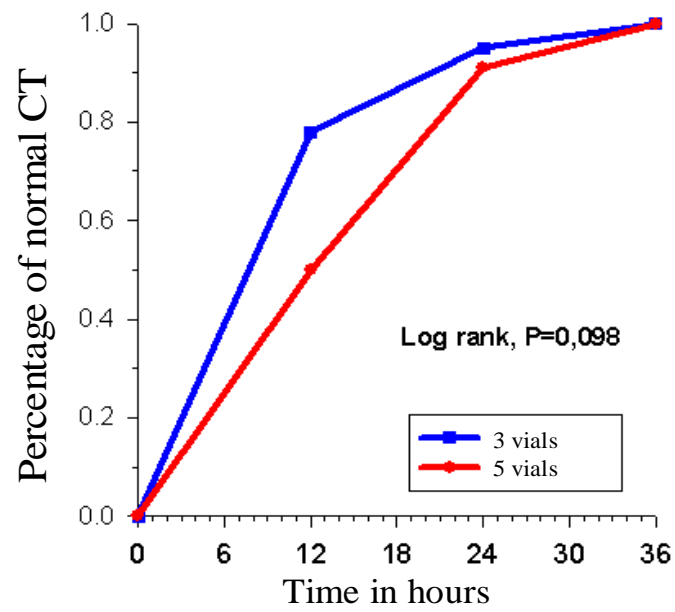


Figure 8. Graphic of Kaplan-Meier presented as survival 1-proportion comparing the recovery of the time of sanguine coagulation among the groups with dose of 3 and 5 vials of SALon.

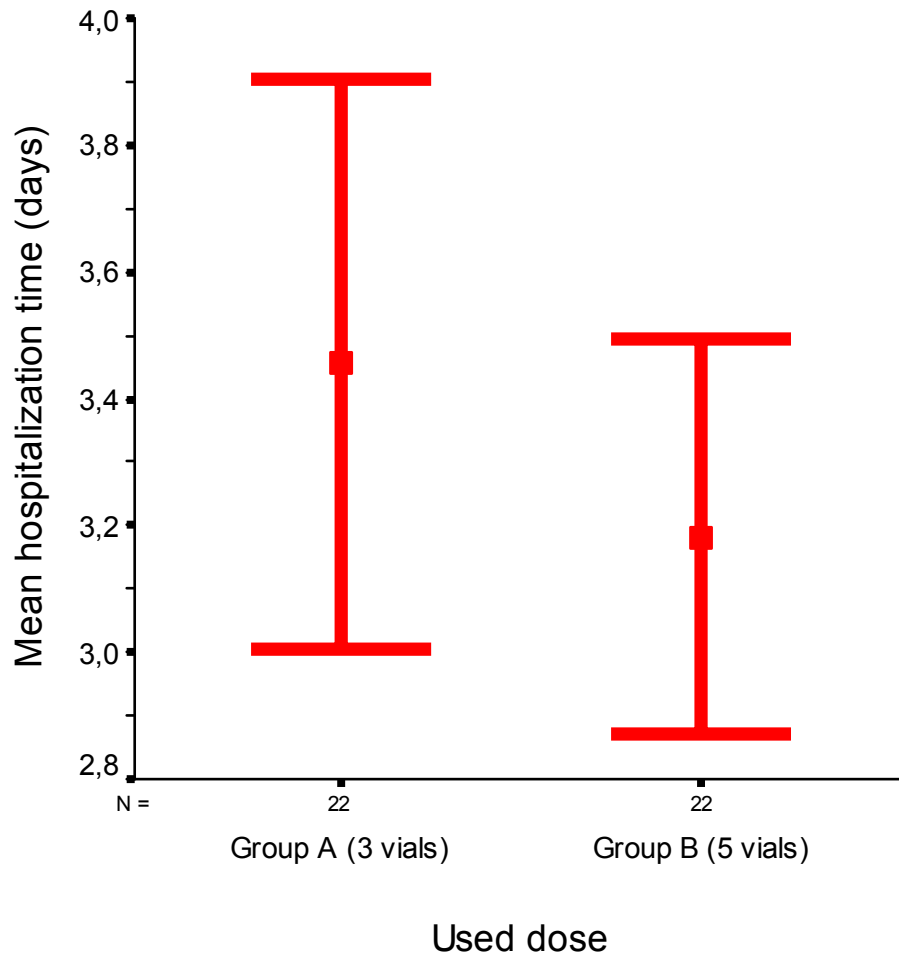


Figure 9. Mean hospitalization time (h).

Table 1. Demographic characteristics of patients at hospitalization and before treatment. Clinical picture, syndrome grades.

Variable	Group A	Group B	P
	(3 vials) (n=22)	(5 vials) (n=22)	
Sex			
F	8 (36.4)	4 (18.2)	0.31
M	14 (63.8)	18 (81.8)	
Age** (years)	12 (7-42)	15 (9-39)	0.97
Weight * (kg)	44.6±24.6	45.7±20.7	0.87
Number of caterpillars**	11 (3-17)	8.0 (3-14)	0.42
Activity			
Work	7 (31.8)	8 (36.4)	0.99
Leisure	14 (63.6)	14 (63.6)	
Other	1 (4.5)		
Grade			
I	21 (95.5)	19 (86.4)	0.61
II	04 (1.45)	3 (13.6)	
General health status			
Good	22 (100)	20 (90.9)	0.48
Regular		2 (9.1)	
Local treatment	8 (36.4)	11 (50.0)	0.54
Systemic treatment	2 (9.1)	2 (9.1)	0.99
Bleeding	13 (59.1)	13 (59.1)	0.99

Data shown as number (percentage), mean ± standard deviation, or median

(interquartile range: 25th - 75th percentile). *Mean ± standard deviation; ** Median

Table 2. Time to resolution of coagulation time (≤ 10 minutes) and hospitalization time.

Variable	Group A	Group B	P
	(3 vials)	(5 vials)	
	(n=22)	(n=22)	
Time to administration of antivenom (hours)*	19.8±16.6	20.4 ± 15.7	0.90
**	12.6 (8.1-24.5)	12 (12-15)	
Time to resolution of CT (hours)*	15.3±6.6	19.1 ±8.0	0.09
Time to resolution prothrombin activity (hours)*			
($\geq 70\%$)	20.2±7.7	19.6 ± 7.8	0.81
Time to resolution APTT (hours)* ($\leq 40s$)	28.9±12.0	27.8 ± 12.4	0.77
Number of hospitalization days*	3.4±1.0	3.1 ± 0.7	0.32
Early adverse reactions	6 (27.3)	5 (22.7)	0.73
Groups			
mild	4 (66,7)	5 (100)	0,45
moderate	2 (33,3)	0	
Complete recovery from syndrome	100	100	1.0

Data shown as number (percentage), mean \pm standard deviation, or median (interquartile range: 25th - 75th percentile). *Mean \pm standard deviation; **Median

Avaliação da eficácia do soro antilonômico na reversão da síndrome hemorrágica causada por contato com lagartas da *Lonomia obliqua* (Lepidoptera, Saturniidae)

Jairo José Caovilla^{1*}; Elvino José Guardão Barros²

¹ Professor Titular III do Departamento de Clínica Médica Universidade de Passo Fundo, Rua Tiradentes, 295 CEP-99010-260 - Cx. Postal 56, Passo Fundo, RS, Brasil.

² Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos 2400, Porto Alegre, RS, 90035-003 Fone: 3316-5161 Fax: 3316 5232 - Porto Alegre, RS, Brasil.

Trabalho realizado no Hospital São Vicente de Paulo - Faculdade de Medicina da Universidade de Passo Fundo – RS, vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Brasil.

*** Correspondência:**

Jairo José Caovilla

Rua Tiradentes, 295.

Cx. Postal, 295.

99010-260

Passo Fundo – RS – Brasil

Phone: + 55-54-311-4704

Fax: +55-54-317-3043

E-mail: jairocaovilla@uol.com.br

6.1 RESUMO

A síndrome hemorrágica causada por contato com lagartas da *Lonomia obliqua* tem alcançado proporções epidêmicas no sul do Brasil. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia de diferentes doses do soro antilonômico (SALon) no tratamento de pacientes que tiveram contato com lagartas da *Lonomia obliqua*. Um ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego foi realizado no hospital universitário São Vicente de Paulo de Passo Fundo, RS, Brasil. Entre janeiro de 2000 a março de 2002, 44 pacientes portadores de síndrome hemorrágica grau I e grau II foram randomizados em dois grupos: Grupo A: 22 pacientes que receberam uma dose de 10,5mg (três ampolas) de SALon; Grupo B: 22 pacientes que receberam uma dose de 17,5mg (cinco ampolas) de SALon. A eficácia do tratamento foi avaliada pelo tempo necessário para normalização dos fatores de coagulação sangüínea, freqüência de reações adversas e dias de hospitalização. Não houve diferença no quadro clínico e nas alterações laboratoriais entre os dois grupos. O tempo médio para normalizar o tempo de coagulação foi de $15,3 \pm 6,6$ h e de $19,1 \pm 8$ h nos grupos A e B, respectivamente ($P = 0,09$). A freqüência de reações adversas e o tempo de internação hospitalar foram semelhantes entre os dois grupos. O uso do soro antilonômico foi efetivo e bem tolerado. Doses substancialmente menores das preconizadas podem ser suficientes para reverter à síndrome hemorrágica causada pelo envenenamento por contato com lagartas da *Lonomia obliqua*.

PALAVRAS-CHAVE: *Lonomia obliqua*; Lagartas; Síndrome hemorrágica; Antiveneno; Soro antilonômico.

6.2 INTRODUÇÃO

A síndrome hemorrágica causada pelo contato da pele com lagartas da espécie *Lonomia obliqua* (Figura 1) tem alcançado, nas últimas décadas, proporções epidêmicas no sul do Brasil. A toxina da lagarta provoca uma coagulopatia de consumo e fibrinólise secundária, ocasionando sangramentos de pele, mucosas e vísceras, podendo levar o paciente ao óbito (AROCHA-PIÑAGNO, 1967; AROCHA-PIÑAGNO ET AL., 1969; KELEN et al., 1995). O mecanismo fisiopatológico pelo qual a toxina da *Lonomia obliqua* provoca a síndrome hemorrágica não está totalmente esclarecido. Atribui-se a ação aos líquidos da hemolinfa e das secreções das cerdas, que, em contato com a pele do ser humano, causam uma síndrome hemorrágica secundária a uma coagulopatia de consumo e fibrinólise intensa. Estudos em ratos utilizando extratos de cerdas da *Lonomia obliqua* demonstraram uma ação pró-coagulante do veneno, potencializada pelo cálcio, indicando formação intrínseca de trombina por ativação de fatores da coagulação sangüínea (KELEN et al., 1995). Um dos mecanismos estaria relacionado à capacidade do veneno de ativar os fatores X e II, através da ação de uma proteína ativadora da protrombina (DONATO et al., 1998). A proteína purificada do extrato bruto de cerdas de *Lonomia* é uma serino-protease denominada *Lonomia obliqua prothrombin activator protease* (Lopap) (REIS et al., 2001a). O Lopap é um ativador da protrombina e parece ser um importante fator no desencadeamento da síndrome hemorrágica pós-contato com a lagarta da *Lonomia* (REIS et al., 2001b). A toxina poderia também agir sobre mediadores inflamatórios endógenos e sobre o sistema do complemento, o que justificaria, ao menos parcialmente, as alterações fisiopatológicas observadas no envenenamento humano (CHUDZINSKI-TAVASSI et al., 2001; PREZOTO et al., 2002; FAN & DUARTE, 2003).

Os acidentes com essas lagartas passaram a chamar a atenção no sul do Brasil a partir de 1989, com o relato de dois casos de insuficiência renal aguda pós-contato com lagartas da *Lonomia obliqua*, complicação essa até então desconhecida (DUARTE et al.,

1990). Após esse relato, o número de acidentes hemorrágicos pós-contato com lagartas registrados no Brasil aumentou significativamente, ocasionando vários óbitos (BURDMANN et al., 1996).

O aumento do número e da gravidade dos acidentes com a *Lonomia*, a eficácia questionável das drogas antifibrinolíticas e hemoderivados utilizados no tratamento da síndrome hemorrágica e o sucesso da soroterapia antiveneno nos acidentes ofídicos levaram pesquisadores do Instituto Butantan a desenvolver, a partir de 1994, um soro específico heterólogo, de origem eqüina, contra o veneno da *Lonomia obliqua* (DIAS DA SILVA et al., 1996). Estudos realizados em animais de laboratório e em seres humanos demonstraram que o soro, denominado antilonômico (SALon), é altamente eficaz na reversão da síndrome hemorrágica (DIAS DA SILVA et al., 1996; DUARTE et al., 1997a, b; ROCHA-CAMPOS et al., 2001).

A soroterapia heteróloga antiveneno é utilizada na prática médica há mais de um século (VITAL BRAZIL, 1987). Apesar de sua comprovada eficácia e de ser a única terapêutica específica existente para o tratamento do envenenamento por animais peçonhentos, até a data atual não se estabeleceu a dose ideal de soro a ser utilizada (JORGE et al., 1994; 1995). As indicações e os esquemas terapêuticos propostos na soroterapia são, geralmente, baseados em critérios empíricos (THEAKSTON et al., 1992). Isso é especialmente verdade em relação ao soro antilonômico, o qual é utilizado no tratamento da síndrome hemorrágica em seres humanos há menos de 10 anos; portanto, há necessidade de estudos clínicos para se determinar a dose ideal a ser aplicada (FAN, 1997; 2002; FAN & DUARTE, 2003).

Nos estudos iniciais com o soro antilonômico, utilizou-se dose semelhante à empregada no tratamento dos acidentes ofídicos, ou seja, 5 a 15 ampolas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1998). Entretanto, nos últimos anos, surgiram trabalhos demonstrando que essas

doses utilizadas nos acidentes ofídicos poderiam ser excessivas, o que contribuiria para um aumento das reações adversas e um aumento dos custos com a sua aplicação, além de utilização de um volume excessivo de soro, muitas vezes escasso (JORGE et al., 1994; 1995; CARDOSO et al., 1993).

O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia de duas doses diferentes de soro antilonômico em promover a reversão da síndrome hemorrágica secundária ao envenenamento causado pelo contato com lagartas da espécie *Lonomia obliqua*.

6.3 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um ensaio clínico prospectivo randomizado duplo-cego no Hospital Universitário São Vicente de Paulo (HSVP), de Passo Fundo, no período de janeiro de 2000 a abril de 2002. Foram avaliados 44 pacientes, que tiveram contato com lagartas da *Lonomia obliqua* e apresentaram evidências de alteração na coagulação sangüínea, definida como sangramento de pele, membranas mucosas ou qualquer outro local do corpo e/ou prolongamento do tempo de coagulação (TC), tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) ou diminuição dos níveis do fibrinogênio plasmático (Fg). Foram excluídos do estudo pacientes que não apresentaram evidências de alteração da coagulação sangüínea até 48 horas após o contato com as lagartas, como também gestantes e pacientes com outras discrasias sangüíneas.

Os pacientes foram classificados em dois graus:

Grau I - pacientes com alteração da coagulação sangüínea e/ou manifestações hemorrágicas na pele e/ou nas mucosas (gingivorragia, equimose, hematoma);

Grau II - pacientes com alteração da coagulação sangüínea e manifestações hemorrágicas em vísceras (hematúria macroscópica, hematêmese, sangramento pulmonar, hemorragia intracraniana).

Foi realizada randomização simples, em blocos de 6, utilizando-se envelopes opacos fechados, contendo escrita no seu interior a quantidade de ampolas de SALon a ser utilizada em cada paciente. Após o embaralhamento, os envelopes foram numerados, e cada paciente atendido que preenchia os requisitos necessários recebia o número correspondente à seqüência dos envelopes. O código da randomização era conhecido apenas pela equipe da farmácia industrial do hospital.

O estudo foi elaborado conforme os preceitos da declaração de Helsinque e suas alterações. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e pela comissão de Ética do Hospital São Vicente de Paulo de Passo Fundo (HSVP). Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi obtido de todos os pacientes ou seus responsáveis legais. Após a confirmação de tratar-se de síndrome hemorrágica pós-contato com *Lonomia* grau I ou grau II e da assinatura do consentimento informado, os pacientes foram alocados aleatoriamente em dois grupos: **Grupo A** - pacientes que receberam 10,5mg (três ampolas) de SALon na forma líquida, diluído em solução fisiológica e administrado por via intravenosa a uma velocidade de infusão de 3 a 5ml/min; **Grupo B** - pacientes que receberam 17,5mg (cinco ampolas) de SALon na forma líquida, diluído em solução fisiológica e administrado por via intravenosa a uma velocidade de infusão de 3 a 5ml/min (WHO, 1981).

Todos os pacientes foram tratados com soro antilonômico específico produzido pelo Instituto Butantan, SP, e aprovado para uso no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), com apresentação de 0,35mg/ml, solução injetável, em ampolas de 10ml, princípio ativo Imunoglobulina Heteróloga contra veneno da *Lonomia obliqua* (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003). Utilizou-se protocolo-padrão para avaliação clínica e laboratorial dos pacientes, sendo estes mantidos sob observação hospitalar por, no mínimo, 48 horas após o contato com as lagartas.

No momento da internação, após a obtenção da história e a realização do exame clínico, efetuou-se a coleta de uma amostra de sangue venoso para determinação do TC, TP, TPPA, dosagem do fibrinogênio, hemograma, creatinina e colheita de urina para realização de exame qualitativo de urina. As determinações laboratoriais foram padronizadas para os dois grupos, sendo realizadas na admissão, previamente ao tratamento, 12, 24, 36 e 48 horas após o término da infusão do soro e a cada dia subsequente até a alta do paciente. A determinação do TC foi feita de acordo com o método

de Lee & White. O TP e o TTPA foram determinados utilizando-se reagentes padronizados (Thromborel® S, Human Thromboplastin containing calcium, Dade Behring Marburg GmbH - Dade® Actin® Activated Cephaloplastin Reagent, Dade Behring Marburg GmbH). A dosagem de fibrinogênio foi realizada pelo método ponderal.

A incidência das reações adversas precoces foi avaliada durante o período de infusão do SALon e nas 24 horas subseqüentes e classificadas em três graus: **leve** (urticária local, rubor facial, tosse seca ou rouquidão); **moderado** (urticária difusa, náuseas, vômitos, câimbra abdominal, diarréia ou broncoespasmo); **severo** (edema de glote, hipotensão, choque ou óbito).

O período necessário para que ocorresse a reversão das alterações hemorrágicas e a normalização dos exames laboratoriais foi anotado em protocolo-padrão. A observação clínica foi realizada até cessar os sangramentos. Foi considerada reversão completa da síndrome hemorrágica quando o tempo de coagulação sangüínea atingisse um valor igual ou menor do que 10 minutos.

6.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O objetivo primário do estudo foi determinar o período necessário, em horas, após a administração do SALon para que o tempo de coagulação sangüínea atingisse um valor igual ou inferior a 10 minutos. Estudo anterior demonstrou um tempo médio para normalização do tempo de coagulação sangüínea de $17,3 \pm 7,5$ horas, utilizando 5 a 10 ampolas de SALon (DUARTE ET AL., 1997b). Estimou-se que um tamanho da amostra de 44 pacientes, 22 em cada grupo, seria suficiente para testar a hipótese assumindo-se um erro tipo I de 5%, um erro tipo II de 10% e uma diferença entre as médias do tempo para normalização do TC, entre os dois grupos, de $7,5 \pm 7,0$ horas. O teste t de Student e o teste U de Mann-Whitney foram utilizados para comparação das variáveis quantitativas. Para comparação entre proporções, utilizou-se o teste do qui-quadrado (χ^2) ou o teste exato de Fisher, quando indicado. Foi utilizada a curva de sobrevivência de Kaplan-Meier, com significância avaliada pelo teste log-rank, para análise do período necessário para a recuperação do tempo de coagulação. Foi construído um banco de dados utilizando-se o *software* Epi-Info 6.04, e as análises estatísticas foram realizadas no *software* SPSS (versão 11.5 for Windows, SPSS, Inc., Chicago, IL). Os resultados foram expressos nas tabelas na forma de média \pm desvio-padrão, como mediana ou porcentagens. A significância estatística foi definida como $P < 0,05$.

6.5 RESULTADOS

No período de janeiro de 2000 a abril de 2002, foram avaliados 44 pacientes com síndrome hemorrágica pós-contato com lagartas da espécie *Lonomia obliqua* (Figura 2). Trinta e dois pacientes (72,7%) eram do sexo masculino, com idade entre 2 e 66 anos e mediana de 13,5 anos. Em 40 pacientes (90,9%), os acidentes ocorreram na área rural; em 30 (68,2%), a região anatômica de contato foram as mãos e, em 28 (63,6%), durante atividade de lazer. Os pacientes do Grupo A, que receberam 3 ampolas (10,5mg) de SALon, e do Grupo B, que receberam 5 ampolas (17,5mg) de SALon, não apresentaram diferenças significativas com relação a sexo, idade, peso, local do acidente, atividade, número de lagartas, grau da síndrome, uso prévio de soro, história de alergia, tratamento local, tratamento sistêmico ou estado geral dos pacientes (Tabela 1). O tempo médio decorrido entre o acidente e a admissão no hospital, no Grupo A, foi de $17,8 \pm 16,9$ horas e, no Grupo B, de $18,9 \pm 16$ horas ($P = 0,81$). Entre o acidente e o uso do SALon, foi de $19,8 \pm 16,5$ horas e $20,4 \pm 15,7$ horas ($P = 0,89$), respectivamente (Tabela 2) (Figura 3).

As manifestações clínicas do envenenamento foram semelhantes nos dois grupos. Os sinais e sintomas locais mais freqüentes foram dor, edema, hiperemia e prurido. Os sintomas gerais mais freqüentes foram cefaléia, náuseas/vômitos, artralgias, tonturas e dor abdominal. 26 pacientes (59,1%) apresentaram sangramentos (Tabela 1), dos quais os mais freqüentes foram epistaxe, gengivorragia, hematoma pós-punção e sangramento em feridas recentes. Dez pacientes apresentaram hematúria e três, hematêmese (Figura 4).

A recuperação dos fatores de coagulação sangüínea medidos pelo tempo de coagulação, atividade da protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada e a dosagem do fibrinogênio foram similares entre os dois grupos (Figura 5; 6; 7). O tempo médio para a recuperação da coagulação sangüínea, medido através do TC, foi de $15,3 \pm 6,6$ horas no Grupo A e de $19,1 \pm 8$ horas no Grupo B, diferença não significativa ($P = 0,09$). Todos os

pacientes apresentaram tempo de coagulação normal dentro das primeiras 36 horas após recebimento do SALon. Na análise da curva tempo/evento, o período necessário para normalização do tempo de coagulação sanguínea foi semelhante nos grupos A e B, $P = 0,098$ (Figura 8).

As reações adversas precoces ao uso do SALon ocorreram em 6 pacientes (27,3%) do Grupo A e em 5 pacientes (22,7%) do Grupo B ($P = 0,73$). Todas as reações foram de grau leve ou moderado e não impediram o uso do SALon (Tabela 2). O tempo médio de internação hospitalar dos pacientes dos grupos A e B não apresentou diferença significativa ($P = 0,35$), sendo, respectivamente, de $3,4 \pm 1,0$ dias e $3,1 \pm 0,8$ dias (Figura 9). Nenhum paciente apresentou complicação importante e todos tiveram alta hospitalar com recuperação completa da síndrome hemorrágica.

6.6 DISCUSSÃO

O envenenamento de seres humanos por contato com substâncias tóxicas produzidas por animais ocorre desde o início da história da humanidade, ocasionando significativa morbidade e mortalidade. Apesar disso, poucos tópicos em medicina são tão controversos e influenciados pela cultura popular como os que tratam dos acidentes com animais venenosos (NORRIS et al., 2001). A soroterapia antiveneno clínica permanece uma ciência empírica e imprecisa não existindo um método apropriado para determinar a dose adequada de soro a ser utilizada. Mesmo na atualidade, os esquemas terapêuticos propostos são, geralmente, baseados em critérios empíricos (THEAKSTON et al., 1992; JORGE et al., 1994).

De todos os envenenamentos causados por animais peçonhentos, os ofídicos são os mais freqüentes, os mais estudados e os que, há mais tempo, possuem um soro antiveneno heterólogo eqüino específico (VITAL BRASIL, 1987). Por isso, geralmente, são utilizados como protótipo no estudo dos envenenamentos por outras toxinas animais.

O presente estudo é o primeiro ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego, no qual, após a utilização de doses diferentes de SALon, avaliou-se o tempo necessário para reversão da síndrome hemorrágica causada por acidentes com lagartas da espécie *Lonomia obliqua*.

O envenenamento por toxinas da *Lonomia obliqua* constitui um problema de saúde pública na América Latina e, principalmente, no sul do Brasil. Sua importância não está apenas na elevada incidência dos acidentes, mas também na morbidade e mortalidade associadas aos distúrbios hemorrágicos, particularmente nos pacientes não tratados com o soro antilonômico. É considerado um risco ocupacional, especialmente na zona rural, com repercussões de ordem social e econômica (VEIGA et al., 2001; SEIBERT et al., 2003;

ZANNIN et al., 2003). Neste estudo, a maioria dos acidentes ocorreu em pacientes jovens, do sexo masculino, na área rural e durante atividade de trabalho ou lazer. O local mais freqüente de contato com as lagartas foram os membros superiores. O predomínio do sexo masculino e da faixa etária abaixo dos 15 anos pode estar relacionado com as atividades desenvolvidas por esses pacientes junto a plantas hospedeiras localizadas próximo às moradias, *habitat* natural das lagartas.

Em relação ao quadro clínico, as manifestações locais de início imediato, com queixas de dor em queimação, edema, hiperemia e prurido, foram semelhantes entre os grupos A e B e regrediram em poucas horas. As manifestações gerais, como cefaléia, náuseas, vômitos, tonturas e artralguas, também foram semelhantes nos dois grupos. Esses achados são semelhantes aos relatados por KELEN et al. (1995). Manifestações hemorrágicas estavam presentes em 59,1% dos pacientes nos dois grupos, e a maioria delas surgiu nas primeiras 24 horas após o acidente. Entretanto, os sangramentos foram de pequena gravidade, sendo os mais freqüentes epistaxe, gengivorragia, hematomas pós-punção e sangramentos de feridas recentes. Dez pacientes apresentaram hematúria, e três, hematêmese. Nossos dados diferem dos relatados por Duarte (1997), que descreveu casos de sangramentos severos cerebrais, pulmonares, digestivos e de retroperitônio, o que levou alguns pacientes à insuficiência renal aguda e até ao óbito. Entretanto, esses relatos são anteriores ao uso do soro antilonômico. O quadro clínico de menor gravidade apresentado pelos pacientes desse estudo poderia ser explicado pelo uso precoce e pela eficácia do SALon. Os resultados desse estudo são semelhantes aos observados nos acidentes ofídicos tratados com soro antiveneno, nos quais as alterações hemorrágicas geralmente não causam comprometimento clínico ou hemodinâmico importante (CARDOSO et al., 1993).

Um dos fatores considerados primordiais para a eficácia do soro antiveneno é a precocidade na sua administração (JORGE et al., 1995). Nessa pesquisa, encontrou-se que

o tempo decorrido entre o acidente e o atendimento hospitalar (média - 18 horas) e o uso do SALon (média - 20 horas) foi semelhante em ambos os grupos acompanhados. A maioria dos pacientes que apresentam síndrome hemorrágica pós-contato com lagartas da *Lonomia* é atendida mais de 12 horas após o contato, o que pode dificultar a resposta ao tratamento (DUARTE et al., 1994; KELEN et al., 1995). Essa demora em iniciar o tratamento poderia ser explicada pelo fato de os acidentes geralmente ocorrerem em municípios pequenos, com dificuldades para realização de exames laboratoriais sofisticados, o que obriga o encaminhamento desses pacientes para um centro maior e, portanto, mais distante. Apesar do retardo no atendimento ser um possível fator agravante de risco, após o início do uso do SALon no tratamento dessas síndromes hemorrágicas, não mais foram registrados óbitos no estado de Santa Catarina. O soro antilonômico diminuiu a taxa de mortalidade por acidentes com lagartas da *Lonomia obliqua* de 1,7% para 0,3% (ZANNIN, 2003).

A avaliação de fatores comprovados ou presumivelmente relacionados com o prognóstico do envenenamento por *Lonomia obliqua*, como o número de lagartas, o grau da síndrome hemorrágica, a idade dos pacientes e o tempo decorrido entre o acidente e o uso do SALon, mostra que os grupos A e B não apresentaram diferenças significativas (Tabelas 1 e 2). Nenhuma diferença foi observada no tempo requerido para normalização do TC, TP, TTPA. Utilizou-se o tempo de coagulação sangüínea como o principal parâmetro para avaliar a alteração dos fatores de coagulação e a recuperação da síndrome hemorrágica, por ser esse um exame de fácil execução e realizado na maioria dos municípios onde ocorrem os acidentes. Isso possibilita o atendimento dos pacientes em seus municípios, evitando o deslocamento para centros maiores, permitindo o uso do SALon precocemente, o que diminuiria a morbimortalidade e os gastos com esses atendimentos.

Produtos derivados de soro animal podem produzir reações adversas, que variam desde uma simples erupção cutânea até a morte do indivíduo. Reações alérgicas são frequentes na terapia com soro heterólogo equino (PREMAWARDHENA et al., 1999). Nesse

estudo, a incidência de reações anafilática/anafilactóide, de leve e moderada intensidade, foi semelhante em ambos os grupos. Os dados obtidos nesse estudo demonstraram uma menor incidência de reações adversas se comparada à dos acidentes ofídicos (THEAKSTON et al., 1992; GOLD et al., 2002). As reações adversas secundárias ao uso de soro heterólogo eqüino estão relacionadas à quantidade de proteínas estranhas infundidas, com a diluição e com a velocidade de infusão do soro. A baixa incidência de reações apresentada pelos pacientes estudados poderia ser explicada pela menor dose de SALon por nós utilizada e, conseqüentemente, menor quantidade de proteínas estranhas infundida nos pacientes.

O tempo de internação hospitalar foi semelhante entre os grupos A e B. Todos os pacientes evoluíram para a cura completa da síndrome hemorrágica, evidenciando a eficácia do soro SALon, mesmo utilizando-se doses menores das rotineiramente preconizadas. Esses dados foram semelhantes aos relatados por DALLA COSTA et al. (1997).

6.7 CONCLUSÕES

O presente ensaio clínico demonstrou ser o soro antilonômico um antídoto específico eficaz no tratamento da síndrome hemorrágica, promovendo uma redução da morbidade e mortalidade causada por acidentes com lagartas da *Lonomia obliqua*. As reações adversas secundárias ao uso de doses menores do soro antilonômico foram de grau leve e moderado. Este ensaio clínico sugere que doses substancialmente menores do que as rotineiramente preconizadas podem ser suficientes para o tratamento do envenenamento ocasionado pelo contato com lagartas da *Lonomia obliqua*.

6.8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AROCHA-PIÑANGO, C. L. Fibrinolysis producida por contacto com orugas comunicacion preliminar. *Acta Cient Venez*, n.18, p.136-139, 1967.
- AROCHA-PIÑANGO, C. L., LAYRISSE, M. Fibrinolysis produced by contact with a caterpillar. *Lancet*, n.1, p.810-812, 1969.
- BURDMANN, E. A. et al. Severe acute renal failure induced by the venom of *Lonomia* Caterpillars. *Clin Nephrol*, n. 46 (5), p. 337-339, 1996.
- CARDOSO, J. L. C. et al. Randomized comparative trial of three antivenoms in the treatment of envenoming by lance-headed vipers (*Bothrops jararaca*) in São Paulo, Brazil. *Quarterly J Med*, n.86, p.315-325, 1993.
- DALLA COSTA, L. R. et al. Eficácia do soro antilonomia nos acidentes causados por contato com lagartas em Santa Catarina. In: 2º ENCONTRO NACIONAL DE ACIDENTES COM ANIMAIS PEÇONHENTOS. Porto Alegre. *Abstract Book*, p.64, 1997.
- DIAS DA SILVA, W. et al. Development of an antivenom against toxins of *Lonomia obliqua* caterpillars. *Toxicon*, n.34, p.1045-1049, 1996.
- DONATO, J. L. et al. *Lonomia obliqua* caterpillar spicules trigger human blood coagulation via activation of factor X and prothrombin. *Thromb Haemost*, n.79, p.539-542, 1998.
- DUARTE, A. et al. Insuficiência renal aguda nos acidentes com *Lonomia obliqua*. *Nefrol Latinoam*, n.1(1), p.38-40, 1994.
- DUARTE, A. C. *Síndrome hemorrágica causada por larvas de mariposa do gênero Lonomia: estudo clínico-epidemiológico*. Dissertação Mestrado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1997.
- DUARTE, A. C. et al. Insuficiência renal aguda por acidentes com lagartas. *JBN*, n.XII(4), p.184-187, 1990.
- _____. Hemorragia gengivo-jugal pós-conato com *Lonomia obliqua*. *Rev Médica Hosp São Vicente de Paulo*, n.9(20), p.52-54, 1997a.

- _____. Estudo comparativo entre o soro anti-lonômico e o ácido aminocapróico. In: 2º ENCONTRO NACIONAL DE ACIDENTES COM ANIMAIS PEÇONHENTOS. Porto Alegre. *Abstract Book*, p.65, 1997b.
- FAN, H. W. Revisão dos aspectos terapêuticos em acidentes por *Lonomia* sp. In: NICOLLELA, A. et al. *Acidentes com animais peçonhentos. Consulta rápida*. Porto Alegre: Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 1997. p.169-172.
- FAN, H. W., DUARTE, A. C. Acidentes por *Lonomia*. In: CARDOSO, J. L. C. et al. *Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes*. São Paulo: Sarvier, 2003. p. 224-232.
- GOLD, B. S., DART, R. C., BARISH, R. A. Bites of Venomous Snakes. *N Engl J Med*, n.347(5), p.347-356, 2002.
- JORGE, M. T., RIBEIRO, L. A. Efeito da redução na dose de soro antiofídico administrada a pacientes picados por serpentes do gênero *Bothrops*. *Rev Ass Med Brasil*, n. 40 (1), p.59-62, 1994.
- JORGE, M. T. et al. A randomized 'blinded' comparison of two doses of antivenom in the treatment of *Bothrops* envenoming in São Paulo, Brazil. *Transact Royal Soc Tropic Med Hyg*, n. 89, p. 111-114, 1995.
- KELEN, E. M. A., PICARELLI, Z. P., DUARTE, A. C. Hemorrhagic syndrome induced by contact with caterpillars of the genus *Lonomia* (Saturniidae, Hemileucinae). *J. Toxicol. Toxin. Rev.*, n.14, p.283-308, 1995.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. In: *Manual de Diagnóstico e Tratamento de Acidentes por Animais Peçonhentos. Acidentes por Lepidópteros*. Brasília, Fundação Nacional de Saúde, p.75-85, 1998.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/>. Acesso em: 22 out. 2003.
- NORRIS, R. L., AUERBACH, P. S. Disorders caused by reptile bites and marine animal exposures. In: BRAUNWALD, E. et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill, 2001.

- PREMAWARDHENA, A. P. et al. Low dose subcutaneous adrenaline to prevent acute adverse reactions to antivenom serum in people bitten by snakes: randomized, placebo controlled trial. *BMJ*, n.318, p.1041-1043, 1999.
- PREZOTO, B. C. et al. Antithrombotic effect of *Lonomia obliqua* caterpillar bristle extract on experimental venous thrombosis. *Bras J Med Boil Rees*, n.35(6), p.703-712, 2002.
- REIS, C. V. et al. A prothrombin activator serine protease from the *Lonomia obliqua* caterpillar venom (Lopap). *Thromb. Res.*, n.102, p.427-436, 2001.
- ROCHA-CAMPOS, A. C. M. et al. Specific heterologous F(ab')₂ antibodies revert blood incoagulability resulting from envenoming by *Lonomia obliqua* caterpillars. *Am J Med Hyg*, n.64(5,6), p.283-289, 2001.
- SEIBERT, C. S., SHINOHARA, E. M. G., SANO-MARTINS, I. S. In vitro hemolytic of *Lonomia obliqua* caterpillar bristle extract on human and Wistar rat erythrocytes. *Toxicon*, n.41, p.831-839, 2003.
- THEAKSTON, R. D. G. et al. The Butantan Institute Antivenom Study Group (BIASG). Use of Enzyme Immunoassays to Compare the Effect and Assess the Dosage Regimens of Three Brazilian Bothrops Antivenoms. *Am J. Trop. Med. Hyg.*, n.47(5), p.593-604, 1992.
- VEIGA, A. B., BLOCHTEIN, B., GUIMARÃES, J. A. Structures involved in production, secretion and injection of the venom produced by the caterpillar *Lonomia obliqua* (Lepidoptera, Saturniidae). *Toxicon*, n.39, p.1343-351, 2001.
- VITAL BRAZIL, O. History of the primordial of snake bite serotherapy. *Mem. Inst. Butatan*, n.49(1), p.7-20, 1987.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Progress in the Characterization of Venoms and Standardization of Antivenoms. *World Health Organization*, WHO offset Publication, n. 58, Geneva, 1981.
- ZANNIN, M. et al. Blood coagulation and fibrinolytic factors in 105 patients with hemorrhagic syndrome caused by accidental contact with *Lonomia obliqua* caterpillar in Santa Catarina, Southern Brazil. *Thromb Haemost.*, n.89(2), p.355-64, 2003.

6.9 Anexo 1 – Figuras e Tabelas

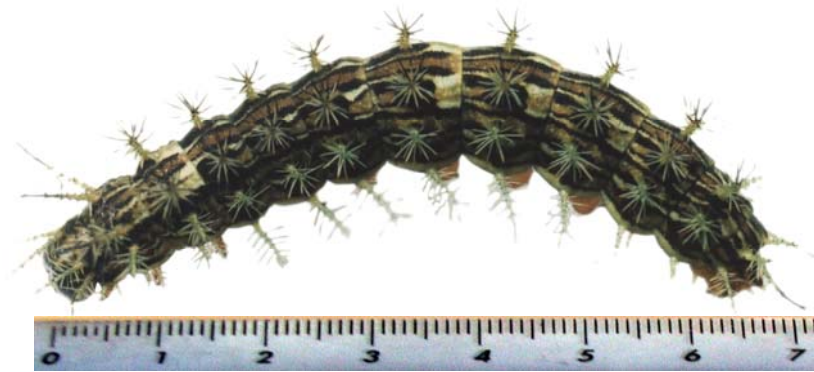


Figura 1 - *Lonomia obliqua* (Foto: Lisete M Lorini).

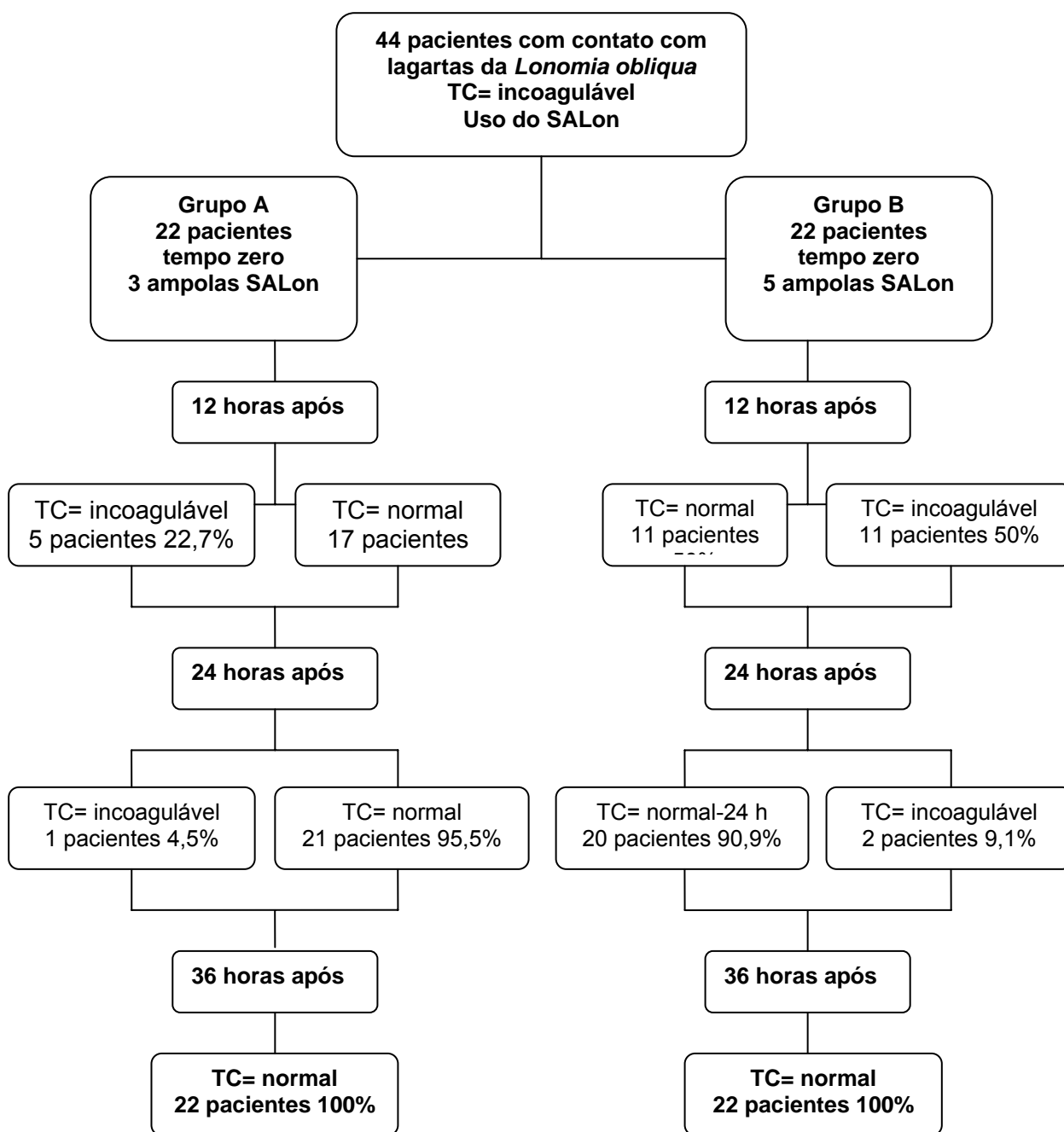


Figura 2 - Organograma dos pacientes tratados

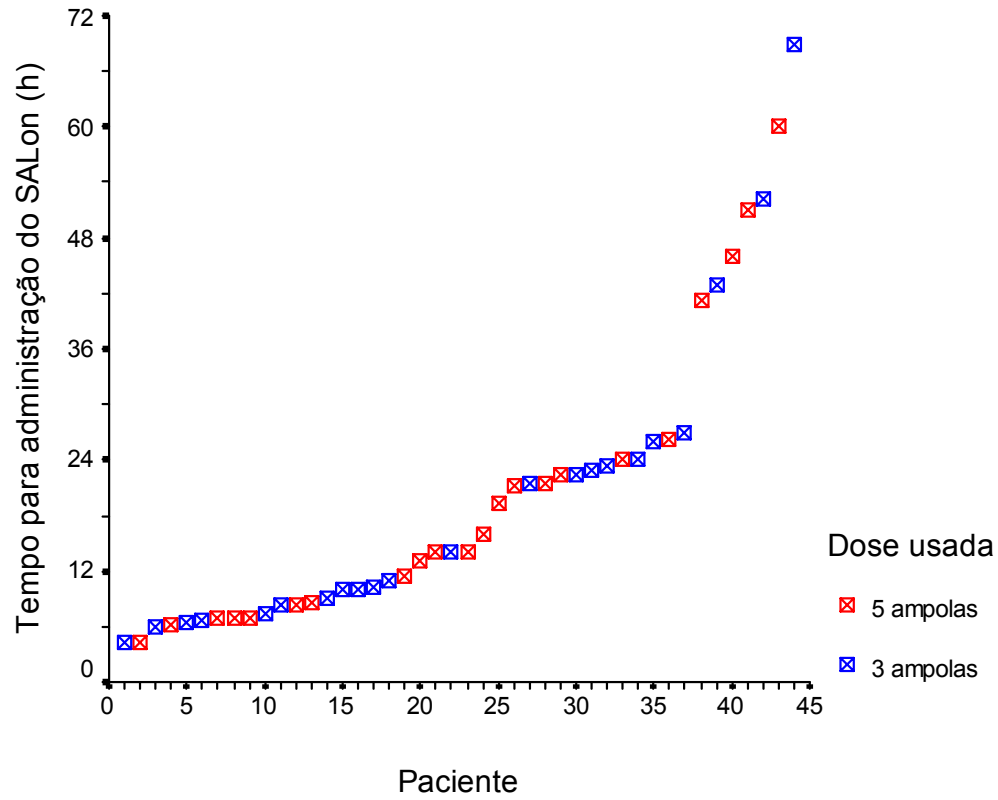


Figura 3 – Tempo decorrido entre o acidente até a administração SALon.



Figura 4 - Equimoses na região abdominal, membro superior esquerdo e tornozelo direito. Hematúria macroscópica. Pacientes com síndrome hemorrágica por acidente com *Lonomia obliqua*.

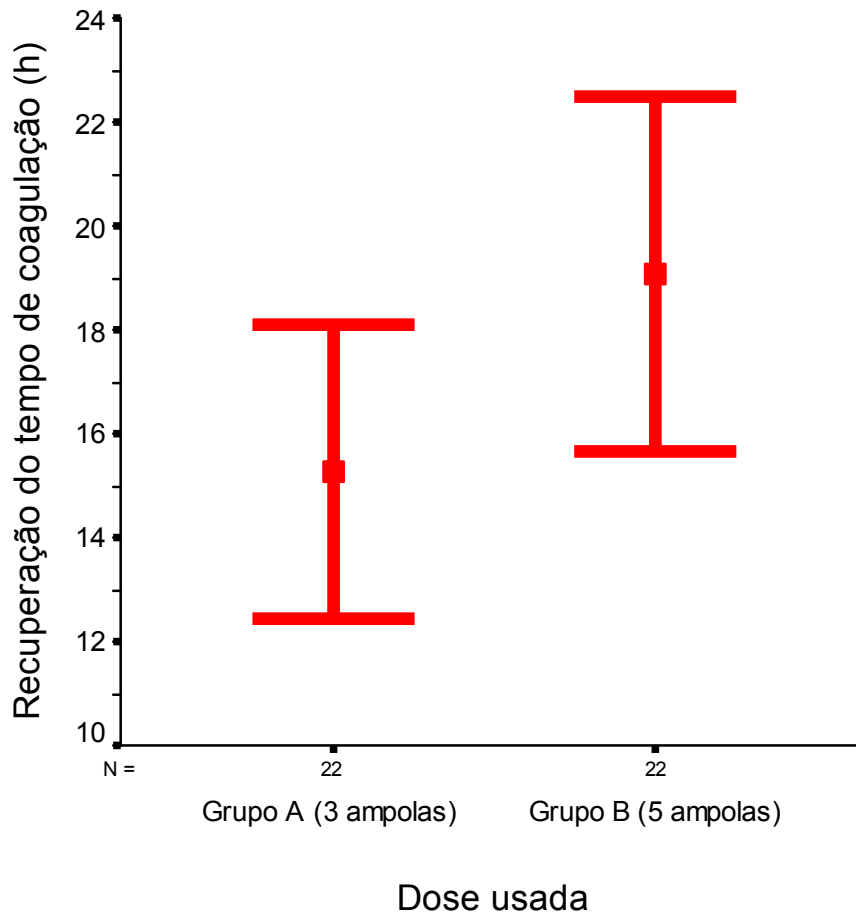


Figura 5 - Tempo para recuperação do TC (h). Cada grupo com 22 pacientes.

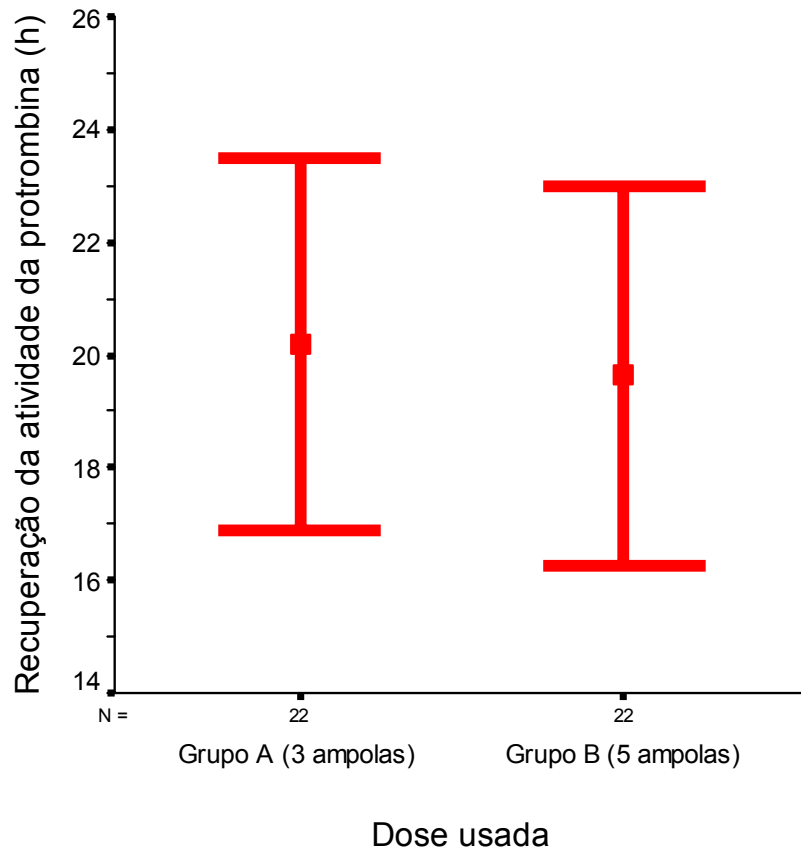


Figura 6 - Tempo para recuperação da atividade da protrombina (h). Para atingir $\geq 70\%$

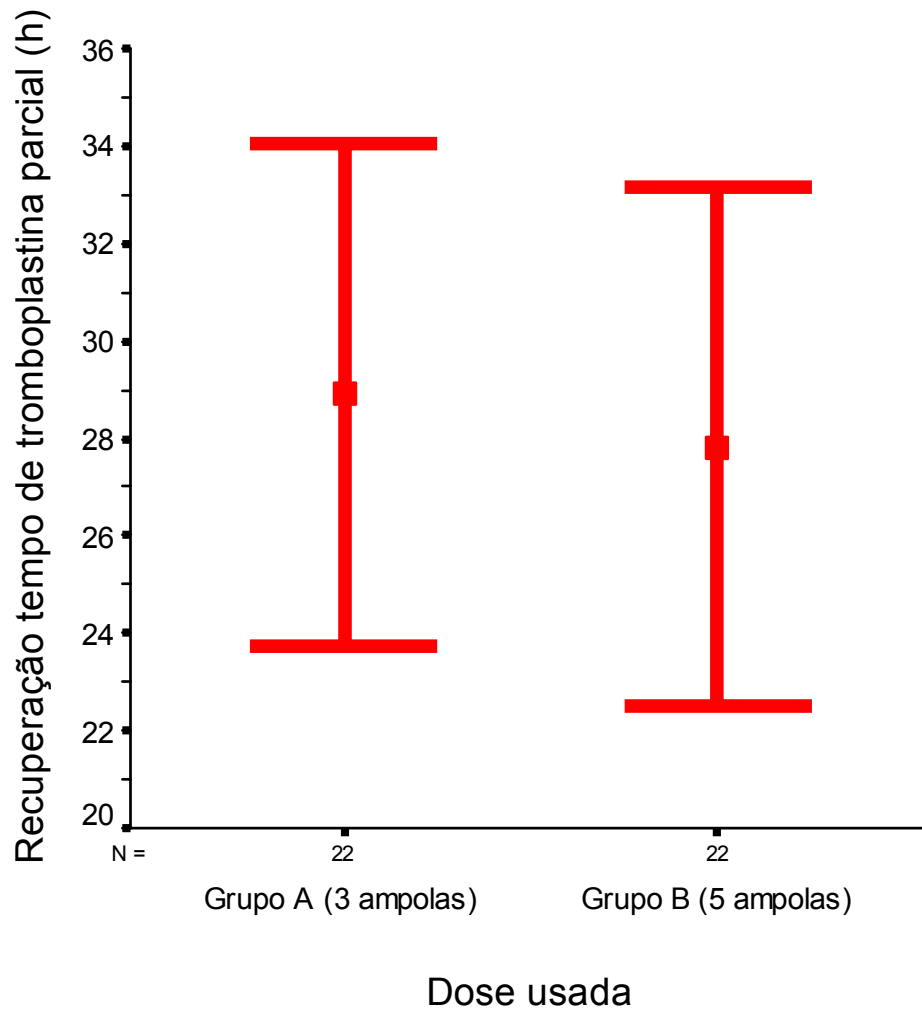


Figura 7 - Tempo para recuperação do TPPA para atingir ≤ 40 s

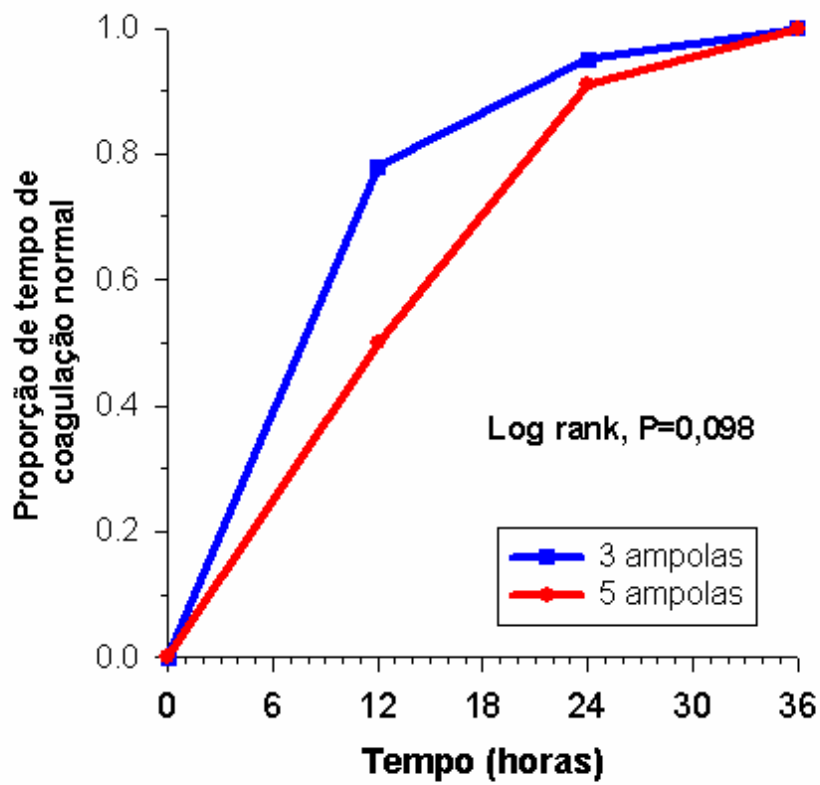


Figura 8 - Gráfico de Kaplan-Meier apresentado como 1-proporção de sobrevivência comparando a recuperação do tempo de coagulação sanguínea entre os grupos com dose de 3 e 5 ampolas de SALon.

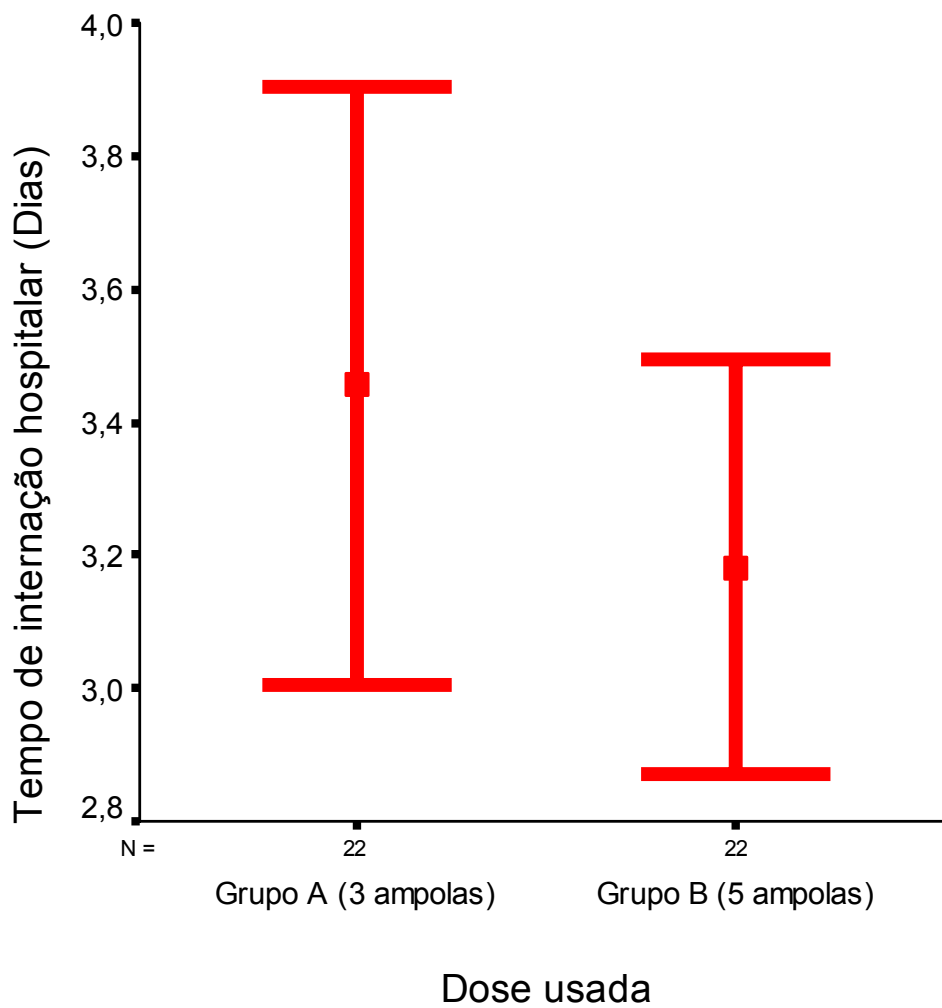


Figura 9 - Tempo de internação hospitalar (dias) em 44 pacientes submetidos ao uso de SALon para tratamento de síndrome hemorrágica pós-contato com Lonomia.

Tabela 1

Características demográficas dos pacientes no momento da internação hospitalar, antes do tratamento. Quadro clínico, grau da síndrome.

Variável	Grupo A	Grupo B	P
	(3 ampolas)	(5 ampolas)	
	(n=22)	(n=22)	
Sexo			
F	8 (36,4)	4 (18,2)	0,31
M	14 (63,8)	18 (81,8)	
Idade** (anos)	12 (7 - 42)	15 (9 - 39)	0,97
Peso * (Kg)	44,6 ± 24,6	45,7 ± 20,7	0,87
Número de lagartas**	11 (3 - 17)	9,0 (3 - 14)	0,42
Atividade			
Trabalho	7 (31,8)	8 (36,4)	
Lazer	14 (63,6)	14 (63,6)	0,99
Outra	1 (4,5)		
Grau			
I	21 (95,5)	19 (86,4)	0,61
II	04 (1,45)	3 (13,6)	
Estado Geral			
Bom	22 (100)	20 (90,9)	0,48
Regular		2 (9,1)	
Tratamento local	8 (36,4)	11 (50,0)	0,54
Tratamento sistêmico	2 (9,1)	2 (9,1)	0,99
Sangramentos	13 (59,1)	13 (59,1)	0,99

Os dados são apresentados como número (percentagem), média ± desvio-padrão ou mediana (limite interquartil. 25th-75th percentil). * Média ± desvio-padrão** Mediana.

Tabela 2

Tempo necessário para normalização do tempo de coagulação sanguínea (≤ 10 minutos), tempo de internação hospitalar e percentagem de reações adversas

Variável	Grupo A	Grupo B	P
	(3 ampolas)	(5 ampolas)	
	(n=22)	(n=22)	
Tempo até uso do soro (horas) *	19,8 \pm 16,5	20,4 \pm 15,7	0,90
	**		
	12,6 (8,1 – 24,5)	12 (12 – 15)	
Tempo para normalização do TC (horas) *	15,3 \pm 6,6	19,1 \pm 8,0	0,09
Tempo para normalização atividade da protrombina (horas) * ($\geq 70\%$)	20,2 \pm 7,7	19,6 \pm 7,8	0,81
Tempo para normalização do TTPA (horas) * (≤ 40 s)	28,9 \pm 12,0	27,8 \pm 12,4	0,77
Dias de internação hospitalar *	3,4 \pm 1,0	3,1 \pm 0,7	0,32
Reações adversas precoces	6 (27,3)	5 (22,7)	0,73
Grau Leve	4 (66,7)	5 (100)	0,45
Moderado	2 (33,3)	0	
Cura completa da síndrome	100	100	1,0

Os dados são apresentados como número (percentagem), média \pm desvio-padrão ou mediana (limite interquartil 25th-75th percentil). * Média \pm desvio-padrão ** Mediana.

CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

O envenenamento por toxinas da *Lonomia obliqua*, cada vez mais, constitui-se um problema de saúde pública, principalmente na América Latina, e mais especificamente no sul do Brasil. É considerado um risco ocupacional, especialmente na zona rural, com repercussões de ordem social e econômica. A incidência destes envenenamentos tem aumentado a cada ano e, a morbimortalidade associada aos distúrbios hemorrágicos, é uma preocupação constante dos gestores da saúde em nosso meio. O uso do soro antilonômico no tratamento da síndrome hemorrágica pós-contato com taturana diminuiu os casos de insuficiência renal aguda e de hemorragias fatais, porém o problema ainda está distante de uma solução definitiva. Existem muitos pontos, ainda obscuros, que necessitam estudos mais aprofundados para que sejam esclarecidos. Estudos epidemiológicos, de fisiopatologia, da ação do veneno e do possível uso do mesmo com finalidade terapêutica, uma vez que o veneno possui potente ação anticoagulante, devem ser realizados. Esperamos que, dentro de pouco tempo, possamos desenvolver programa de prevenção dos acidentes com a taturana e medidas terapêuticas menos tóxicas e mais eficazes sejam utilizadas para o controle definitivo deste importante problema de saúde pública.

ANEXO I



ELSEVIER

Toxicon 43 (2004) 811–818

TOXICON

www.elsevier.com/locate/toxicon

Efficacy of two different doses of antilonomic serum in the resolution of hemorrhagic syndrome resulting from envenoming by *Lonomia obliqua* caterpillars: a randomized controlled trial

Jairo José Caovilla^{a,*}, Elvino José Guardão Barros^{b,1}

^aDepartment of Clinical Medicine, Universidade de Passo Fundo, Rua Tiradentes, 295, 99010-260, Cx. Postal 56, Passo Fundo, RS, Brazil

^bDepartment of Internal Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, 2400, 90035-003, Porto Alegre, RS, Brazil

Received 2 December 2003; accepted 8 March 2004

Abstract

The hemorrhagic syndrome caused by contact with *Lonomia obliqua* caterpillars has reached epidemic proportions in southern Brazil. This study aimed at assessing the efficacy of two different dosages of an antilonomic serum (SALon) in the treatment of patients who had accidental contact with *L. obliqua* caterpillars. A randomized, prospective controlled trial was conducted at São Vicente de Paulo Hospital, a tertiary hospital in Passo Fundo, Brazil. From January 2000 to April 2002, 44 patients with grade I or II hemorrhagic syndrome were randomly assigned to either group A: 22 patients treated with 10.5 mg total dose (three vials of SALon) or group B: 22 patients treated with 17.5 mg total dose (five vials of SALon). Treatment efficacy was assessed according to time necessary for blood coagulation to go back to normal, incidence of adverse reactions, and hospitalization time. There were no differences in clinical picture and laboratory findings between the two groups. Mean time for coagulation to go back to normal was 15.3 ± 6.6 and 19.1 ± 8 h in groups A and B, respectively. Adverse reactions and hospitalization time were similar in both groups. SALon was effective and well tolerated. This study demonstrated that three vials are as effective as five vials of SALon for the treatment of envenoming by *Lonomia* caterpillars.

© 2004 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Keywords: *Lonomia obliqua*; Caterpillar; Hemorrhagic syndrome; Antivenom; Antilonomic serum; Clinical trial

1. Introduction

Cases of hemorrhagic syndrome caused by skin contact with *Lonomia obliqua* caterpillars have reached epidemic proportions in the south of Brazil in the last decades. The caterpillar toxin causes disseminated intravascular coagulation (consumption coagulopathy) and secondary fibrinolysis, with skin, mucosal and visceral bleeding, which can lead to patient's death (Arocha-Piñagno, 1967; Arocha-Piñagno and Layrisse, 1969; Kelen et al., 1995;

Reis et al., 2001a,b). The pathologic mechanism of hemorrhagic syndrome caused by the *L. obliqua* toxin is still not fully explained. It is sometimes assigned to the action of hemolymph and urticating bristles that, when in contact with the human skin, cause a hemorrhagic syndrome secondary to disseminated intravascular coagulation and intense fibrinolysis. Laboratory studies with rats using *L. obliqua* bristle extract have demonstrated that its venom has calcium-dependent procoagulant activity, which is associated with thrombin intrinsic pathway formation by means of activation of blood coagulation factors (Kelen et al., 1995). One of the mechanisms involved in this process may be associated with the fact that the venom can activate factors X and II by means of a prothrombin activating protein (Donato et al., 1998). The purified protein from

* Corresponding author. Tel.: +55-54-311-4704; fax: +55-54-317-3043.

E-mail address: caovilla@via-rs.net (J.J. Caovilla).

¹ Tel.: +55-51-3316-5161; fax: +55-51-3316-5232.

the *Lonomia* bristle extract is an activator serine protease called Lopap (*L. obliqua* prothrombin activator protease; Reis et al., 2001a). Lopap is a new prothrombin activator that seems to be an important factor in triggering the hemorrhagic syndrome caused by contact with the *Lonomia* caterpillar (Reis et al., 2001b). The toxin may also act upon endogenous mediators and the complement system, which would partially explain the pathologic changes observed in cases of human envenoming (Chudzinski-Tavassi et al., 2001; Fan and Duarte, 2003).

Accidental contacts with these caterpillars received special attention in the south of Brazil when Duarte et al. (1990) reported two cases of acute renal failure after contact with *L. obliqua* caterpillars, a complication that was unknown until then. After that report, the number of accidents reported in Brazil increased significantly, and numerous deaths were recorded (Burdmann et al., 1996).

Studies conducted with laboratory animals and human beings have shown that the antivenom, called antilonomic serum (SALon) is highly efficient in resolving hemorrhagic syndromes (Dias da Silva et al., 1996; Duarte et al., 1997a,b; Rocha-Campos et al., 2001).

Initial studies with the antilonomic serum adopted a dosage similar to the one used in the treatment of snakebites, that is, 5–15 vials (Ministério da Saúde, 1998). However, several studies have demonstrated that this dosage, used for snakebites, might be excessively high in cases of accidental contact with the *Lonomia* caterpillar, and thus might contribute to an increased number of adverse reactions, higher administration costs, and use of an excessive amount of this often scarce antivenom (Jorge and Ribeiro, 1994; Jorge et al., 1995; Cardoso et al., 1993).

The purpose of this study was to assess the efficacy of two different dosages of antilonomic serum in the resolution of hemorrhagic syndromes secondary to envenoming caused by contact with *L. obliqua* caterpillars.

2. Patients and methods

Between January 2000, and April 2002, this randomized, prospective controlled trial was conducted in São Vicente de Paulo Hospital (HSVP), a teaching tertiary hospital of Passo Fundo, RS, Brazil. Were included all patients presented accidental contact with *L. obliqua* and prolonged coagulation time (CT), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), changes in fibrinogen levels (Fg) with or without changes in blood coagulation identified by skin or mucosal bleeding, bleeding in any other part of the body. We excluded patients who did not show any signs of changes in blood coagulation 48 h after the contact with the caterpillars, pregnant women and patients with other blood dyscrasias.

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and its amendments. It was approved by the Ethics in Research Committee of Hospital

de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) and by the Ethics Committee of HSVP. All patients or their guardians signed an informed consent term.

At the time patients were hospitalized, after clinical examination and history recording, a sample of venous blood was collected for CT, PT, APTT, fibrinogen level, blood count and creatinine analysis, and a urine sample was collected for urine analysis. Laboratory procedures were standardized for both groups, and exams were performed at admission, before treatment, at 12, 24, 36 and 48 h after serum infusion, and on every subsequent day until the patient was dismissed from hospital. The Lee and White method was used to measure CT. Standard reagents (Thromborel[®] S, Human Thromboplastin containing calcium, Dade Behring Marburg GmbH-Dade[®] Actin[®] Activated Cephaloplastin Reagent, Dade Behring Marburg GmbH) were used to measure PT and APTT. Fibrinogen concentration was determined by the clot-weight method.

Patients were classified in two groups:

Grade I—patients with changes in blood coagulation with or without hemorrhagic signs in skin and/or mucosal membranes (gingival bleeding, ecchymosis, hematoma).

Grade II—patients with changes in blood coagulation and signs of hemorrhage in internal organs (macroscopic hematuria, hematemesis, pulmonary bleeding, intracranial hemorrhage).

Patients were randomized in groups of six by using sealed opaque envelopes which contained a slip of paper with the number of SALon vials to be used for each patient. Envelopes were shuffled and then numbered, and each patient received an envelope number as they were sequentially seen. Only the staff in the hospital pharmacy knew the randomization code.

After the confirmation of grade I or II hemorrhagic syndrome caused by contact with *L. obliqua* caterpillar, and after the signature of the informed consent term, patients were randomly assigned to one of two groups: group A—IV administration of 10.5 mg (three vials) of liquid SALon diluted in saline solution at an infusion rate of 3–5 ml/min; group B—IV administration of 17.5 mg (five vials) of liquid SALon diluted in saline solution at an infusion rate of 3–5 ml/min (WHO, 1981).

All patients were treated with the specific antilonomic serum produced by Instituto Butantan (São Paulo, Brazil) and approved for use in Brazil by Agência Nacional de Vigilância Sanitária (National Health Surveillance Agency). The serum is provided in 10 ml vials containing 0.35 mg/ml injectable solution, and its active principle is heterologous immunoglobulin against *L. obliqua* venom (Ministério da Saúde, 1998, 2003).

Clinical and laboratory evaluation of patients followed a standard protocol. Patients were kept under observation in the hospital for at least 48 h after the contact with the caterpillars.

The incidence of early adverse reactions was assessed at the time of SALon infusion and in the following 24 h,

and reactions were classified in three degrees: mild (local hives, flushing, dry cough or hoarseness); moderate (diffuse hives, nausea, vomiting, abdominal cramps, diarrhea, or bronchospasms); severe (edema of the glottis, hypotension, shock, or death).

The time necessary for the resolution of the hemorrhagic syndrome and for laboratory findings to return to normal values were recorded on a standardized form. Patients were kept under clinical observation until bleedings stopped completely. Resolution of hemorrhagic syndrome was considered complete when CT reached a value lower than or equal to 10 min.

2.1. Statistical analysis

The primary purpose of this study was to determine the time, in hours, necessary for blood CT to reach a value lower than or equal to 10 min after the administration of SALon. A previous study reported a mean time of 17.3 ± 7.5 h when 5–10 vials of SALon were administered. A sample size of 44 patients, 22 in each group, was estimated to test the hypothesis considering a 5% type I error, a 10% type II error, and a 7.5 ± 7.0 h difference between mean time for CT to go back to normal in the two groups. The Student *t* and Mann–Whitney *U* tests were used to compare quantitative variables. The chi-square test, or the Fisher exact test, when applicable, was used to compare ratios. The Kaplan–Meier survival curve and the log rank test were used to analyze the time necessary for the resolution of blood CT. The Epi-Info 6.04 software was used to build a database, and SPSS 11.5 for Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL) was used for statistical analyses. Results are shown in means \pm standard deviations, as medians or percentages. The level of statistical significance adopted was $p < 0.05$.

3. Results

Forty-four patients with hemorrhagic syndrome caused by accidental contact with *L. obliqua* caterpillars were evaluated (Fig. 1). Thirty-two (72.7%) patients were men and median age 13.5 years old. Contact with the caterpillar occurred in rural areas for 40 (90.9%) patients, and the anatomic site of contact was the hand in 30 (68.2%) patients; contact occurred during leisure activities for 28 (63.6%) patients. There were no significant differences in baseline features between the two groups (Table 1). Clinical signs of envenoming were similar in both groups. The most frequent local signs and symptoms were pain, edema, hyperemia and itching. The most frequent general symptoms were headache, nausea, vomiting, arthralgia, dizziness, and abdominal pain. Twenty-two patients had bleedings (Table 1); the most frequent types were epistaxis, gingival bleeding, post-puncture hematoma, and bleeding from

recent wounds. Ten patients had hematuria, and three, hematemesis (Fig. 2).

Mean time until resolution of blood coagulation, measured by CT, was 15.3 ± 6.6 h in group A and 19.1 ± 8 in group B, a difference that was not significant ($p = 0.09$). All patients showed some type of improvement in coagulation within the first 36 h after administration of SALon. The analysis of the time/event curve revealed that the time necessary for CT to go back to normal was similar in groups A and B ($p = 0.098$; Fig. 3). The recovery of blood coagulation factors, measured by CT, PT, APTT, and fibrinogen level, were similar in the two groups.

Early adverse reactions to SALon administration were observed in six patients (27.3%) in group A and in five patients (22.7%) in group B ($p = 0.73$). All were mild to moderate reactions and did not preclude the administration of SALon. Mean hospitalization time in groups A and B was not significantly different: 3.4 ± 1.0 days and 3.1 ± 0.8 days, respectively, ($p = 0.35$). No patient had any important complication, and all had recovered completely from hemorrhagic syndrome at hospital dismissal.

4. Discussion

The present study is a first randomized, prospective controlled trial to assess the time necessary for the resolution of hemorrhagic syndromes caused by accidental contact with *L. obliqua* caterpillars after the administration of two different dosages of SALon.

Envenoming by *L. obliqua* toxins is a public health problem in Latin America and, particularly, in Brazil. Its importance does not lie solely on its high incidence rate, but also on morbidity and mortality rates associated with the hemorrhagic disorders it causes. It is classified as an occupational risk, especially in rural areas, and has an important social and economic impact (Veiga et al., 2001; Seibert et al., 2003; Zannin et al., 2003). Most of the patients in this study were young men that had contact with the caterpillar in rural areas during work or leisure activities. The most frequent sites of contact were the upper limbs. The predominance of male patients younger than 15 years may be associated with the fact that they often carry out their activities under host trees near their homes, which are natural habitats for caterpillars.

Initial local signs and general symptoms were similar in the two groups. These findings are similar to those reported by Kelen et al. (1995). Hemorrhagic events were found in 59.1% of the patients in both groups, and most of the patients had hemorrhagic symptoms within the first 24 h after the contact. However, bleedings were all of minor intensity, and the most frequent types were epistaxis, gingival bleeding, post-puncture hematoma, and recent wounds. Ten patients had hematuria, and three, hematemesis. Our findings differ from those

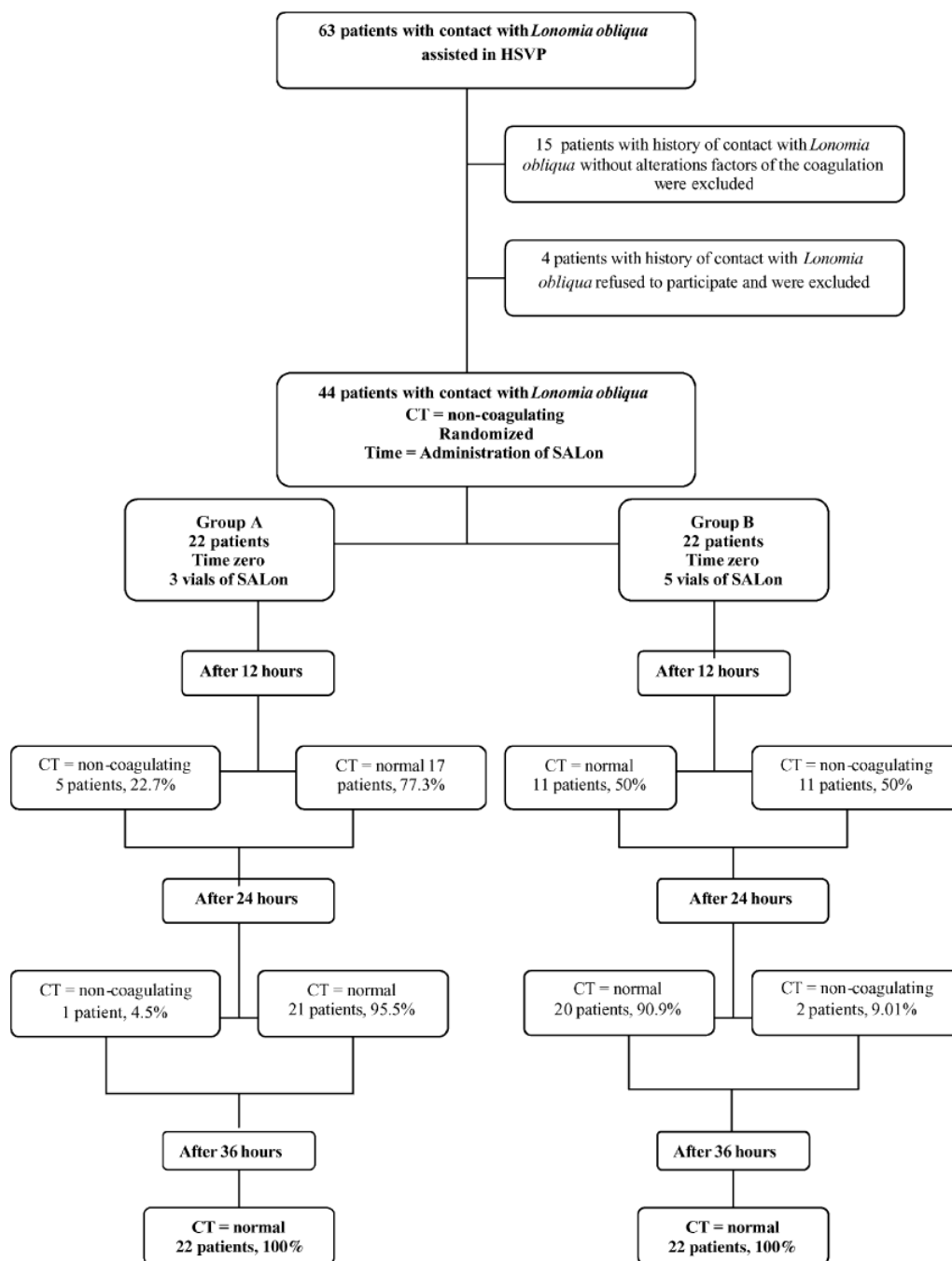


Fig. 1. Summary of the cases of the sixty-three patient with contact history with caterpillars of oblique *Lonomia obliqua*. Fifteen patients excluded for they present not alterations factors of the coagulation. Four patients refused to participate in the study. Forty-four patients with non-coagulating CT, randomized in Group A: 22 patients administered 10.5 mg (three vials) of ALonS; and Group B: 22 patients administered 17.5 mg (five vials) of ALonS.

Table 1
Demographic characteristics of patients at hospitalization and before treatment

Variable	Group A (three vials) (n = 22)	Group B (five vials) (n = 22)	p
<i>Sex</i>			
F	8 (36.4)	4 (18.2)	0.31
M	14 (63.8)	18 (81.8)	
Age ^a (years)	12 (7–42)	15 (9–39)	0.97
Weight ^b (kg)	44.6 ± 24.6	45.7 ± 20.7	0.87
Number of caterpillars ^a	11 (3–17)	8.5 (3–14)	0.42
Activity	7 (31.8)	8 (36.4)	0.99
Work leisure	14 (63.6)	14 (63.8)	
Other	1 (4.5)	0	
<i>Hemorrhagic syndrome classification</i>			
I	21 (95.5)	19 (86.4)	0.61
II	4 (1.45)	3 (13.6)	
General health status			
Good	22 (100)	20 (90.9)	0.48
Regular		2 (9.1)	
Local treatment	8 (36.4)	11 (50.0)	0.54
Systemic treatment	2 (9.1)	2 (9.1)	0.99
Bleeding	13 (59.1)	13 (59.1)	0.99

Clinical picture, syndrome grades; data shown as number (percentage), mean ± standard deviation, or median (interquartile range: 25th–75th percentile).

^a Median.

^b Mean ± standard deviation.

reported by Duarte (1997), who described cases of severe brain, pulmonary, digestive and retroperitoneal bleeding that led to acute renal failure and even death in some cases. However, their study was conducted before the development and use of SALon. The less severe picture presented by patients in our study may have been a result of the early use and efficacy of SALon. Findings in this study are consistent with those observed in cases of snakebites treated with antivenom, in which hemorrhagic

events do not usually result in significant clinical or hemodynamic compromise (Cardoso et al., 1993).

Early administration of antivenom is a fundamental factor in its efficacy (Jorge et al., 1995). The time between contact and hospitalization (mean: 18 h) and between contact and the use of SALon (mean: 20 h) was similar in both groups. Most patients with hemorrhagic syndrome due to contact with *Lonomia* caterpillars are seen more than 12 h after the contact, which may complicate the response to

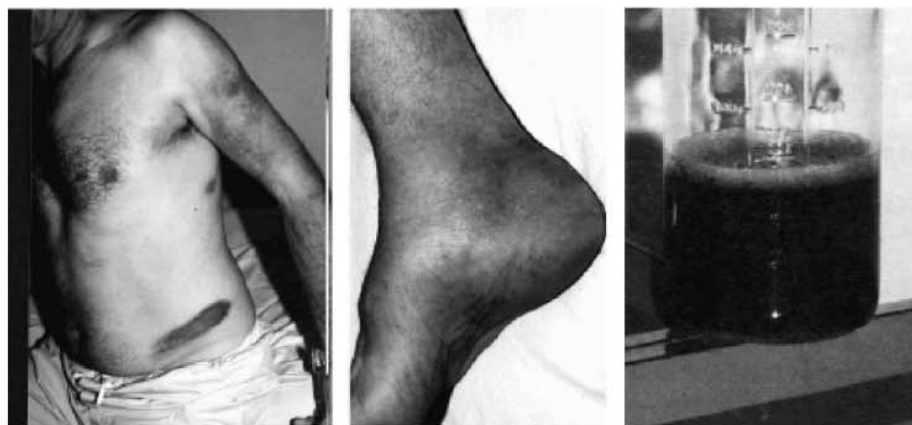


Fig. 2. Spontaneous hematoma in abdominal region, left arm, and right ankle; macroscopic hematuria. Patient with hemorrhagic syndrome caused by contact with *Lonomia obliqua*.

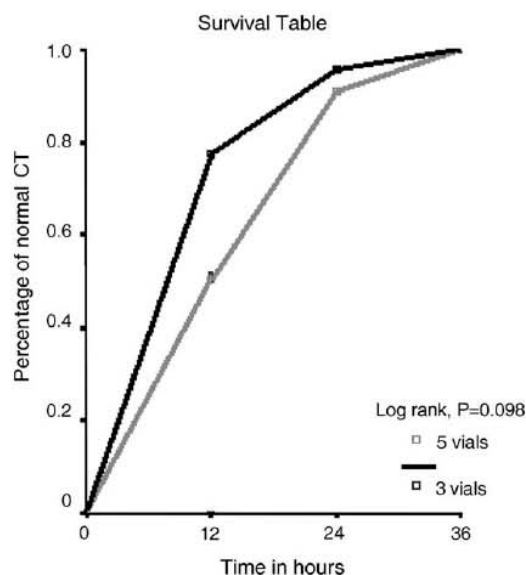


Fig. 3. Resolution of coagulation time in groups administered three or five vials of SALon; Kaplan–Meier curve and log rank test.

treatment (Duarte et al., 1994; Kelen et al., 1995). This delay may be explained by the fact that these accidents usually occur in small towns where sophisticated laboratory tests are not performed, and patients have to be taken to larger cities far from their towns.

The assessment of factors knowingly or presumably associated with the prognosis of cases of envenoming by *L. obliqua*, such as the number of caterpillars, the grade of hemorrhagic syndrome, the age of patients, and the time between contact and administration of SALon, revealed no significant differences between groups A and B (Tables 1 and 2). CT was adopted as the main parameter to

assess changes in coagulation factors and resolution of hemorrhagic syndromes because it is an easy test and because it is performed in most counties where contacts with caterpillars usually occur. Patients can, thus, receive appropriate health care in their own region, and SALon can be administered earlier, which reduces morbidity, mortality, and the cost of procedures.

Products derived from animal sera may cause adverse reactions, which range from mild skin rashes to death. Allergic reactions are frequent in treatments with equine heterologous antivenom (Premawardhena et al., 1999). In our study, the incidence of mild to moderate anaphylactic/anaphylactoid reactions was similar in both groups. Our data showed a lower incidence rate of adverse reactions than the rate reported for treatment of snakebites (Theakston et al., 1992; Gold et al., 2002). Adverse reactions secondary to the administration of equine heterologous antivenom are associated with the amount of foreign proteins infused, with dilution ratios, and with the speed of administration. The low incidence of adverse reactions observed in our patients may be explained by the lower dosage of SALon that was administered, and, consequently, the smaller amount of foreign proteins infused.

Hospitalization time was similar for patients in groups A and B. All patients recovered completely from hemorrhagic syndrome, which demonstrates the efficacy of SALon even when used at a smaller dose than the one routinely prescribed. Our data are similar to findings reported by Dalla Costa et al. (1997), who used larger doses of the same antivenom. Adverse reactions secondary to the use of smaller doses of SALon were mild to moderate. Limitations do exist in this study. It could not be carried out in a double-blind way because doses of SALon were diluted in different volumes, which may have caused a bias. However, the physicians who assisted the patients did not have knowledge of which group the patient belonged to.

Table 2
Time to resolution of coagulation time (≤ 10 min) and hospitalization time

Variable	Group A (three vials) (n = 22)	Group B (five vials) (n = 22)	p
Time to administration of antivenom (h) ^a	12.6 (8.1–24.5)	12 (12–15)	0.90
Time to resolution of CT (h) ^b	15.3 \pm 6.6	19.1 \pm 8.0	0.09
Time to resolution prothrombin activity (h) ^b (>70%)	20.2 \pm 7.7	19.6 \pm 7.8	0.81
Time to resolution APTT (h) ^b (≤ 40 s)	28.9 \pm 12.0	27.8 \pm 12.4	0.77
Number of hospitalization days ^b	3.4 \pm 1.0	3.1 \pm 0.7	0.32
Early adverse reactions	6 (27.3)	5 (22.7)	0.73
Degree			
Mild	4 (66.7)	5 (100)	0.45
Moderate	2 (33.3)	0	
Complete recovery from syndrome	100	100	1.0

Data shown as number (percentage), mean \pm standard deviation, or median (interquartile range: 25th–75th percentile).

^a Median.

^b Mean \pm standard deviation.

The results of this clinical trial demonstrated that three vials are as effective as five vials of antilonomic serum for the treatment of envenoming by contact with *L. obliqua* caterpillars.

References

- Arocha-Piñango, C.L., 1967. Fibrinolysis producida por contacto com orugas comunicacion preliminar. *Acta Cient. Venezolana* 18, 136–139.
- Arocha-Piñango, C.L., Layrisse, M., 1969. Fibrinolysis produced by contact with a caterpillar. *Lancet* 1, 810–812.
- Burdmann, E.A., Antunes, I., Saldanha, L.B., Abdulkader, R.C.M.R., 1996. Severe acute renal failure induced by the venom of *Lonomia* caterpillars. *Clin. Nephrol.* 46(5), 337–339.
- Cardoso, J.L.C., Fan, H.W., França, F.O.S., Jorge, M.T., Leite, R.P., Nishioka, S.A., Ávila, A., Santo-Martins, I.S., Tomy, S.C., Santoro, M.L., Chudzinski, A.M., Castro, S.C.B., Kamiguti, A.S., Kelen, E.M.A., Hirata, M.H., Mirandola, R.M.S., Theakston, R.D.G., Warrel, D.A., 1993. Randomized comparative trial of three antivenoms in the treatment of envenoming by lance-headed vipers (*Bothrops jararaca*) in São Paulo, Brazil. *QJM* 86, 315–325.
- Chudzinski-Tavassi, A.M., Schattner, M., Fritzen, M., Pozner, R.G., Reis, C.V., Lourenco, D., Lazzari, M.A., 2001. Effects of Lopap on human endothelial cells and platelets. *Haemostasis* 31(3), 257–265.
- Dalla Costa, L.R., Gamborgi, G., Faht, M.D., Zannin, M., Grando, M., Moritz, P., Silva, E., Casagrande, M.A.D., Fan, H.W., Cardoso, J.L.C., Kelen, E.M.A., Sano-Martin, I., Higashi, H.G., Yamagushi, I.K., Santos, A.C., Tacca, C.P., 1997. Eficácia do soro antilonomia nos acidentes causados por contato com lagartas em Santa Catarina. 2º Encontro Nacional de Acidentes com Animais Peçonhentos. Porto Alegre, Brasil, Abstract Book, pp. 64.
- Dias da Silva, W., Rocha-Campos, A.C.M., Gonçalves, L.R.C., Souza-e-Silva, M.C., Higashi, H.G., Yamagushi, I.K., Kelen, E.M.A., 1996. Development of an antivenom against toxins of *Lonomia obliqua* caterpillars. *Toxicon* 34, 1045–1049.
- Donato, J.L., Moreno, R.A., Hyslop, S., Duarte, A., Antunes, E., Lê Bonniec, B.F., Rendu, F., Nucci, G., 1998. *Lonomia obliqua* caterpillar spicules trigger human blood coagulation via activation of factor X and prothrombin. *Thromb. Haemost.* 79, 539–542.
- Duarte, A.C., Caovilla, J.J., Lorini, I., Lorini, D., Mantovani, G., Sumida, J., Manfre, P.C., Silveira, R.C., Moura, S.P., 1990. Insuficiência renal aguda por acidentes com lagartas. *JBN* 12(4), 184–187.
- Duarte, A.C., 1997. Síndrome hemorrágica causada por larvas de mariposa do gênero *Lonomia*: estudo clínico-epidemiológico [Dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- Duarte, A., Walter, G., Barros, E., Lorini, I., 1994. Insuficiência renal aguda nos acidentes com *Lonomia obliqua*. *Nefrologia Latinoamericana* 1(1), 38–40.
- Duarte, A.C., Caovilla, J.J., Hermann, F., Renner, L.O., Santos, S.R., Tefilli, A.P., Rodrigues, C., Butzke, L.M.W., 1997a. Hemorragia gengivo-jugal pós-contato com *Lonomia obliqua*. *Revista Médica HSPV* 9(20), 52–54.
- Duarte, A.C., Caovilla, J.J., Kelen, E.M.A., Wen, F.H., Machado, S.M.S., Hermann, F., Renner, L.O., Santos, S.R., Tefilli, A.P., Rodrigues, C., Butzke, L.M.W., 1997b. Estudo comparativo entre o soro anti-lonômico e o ácido aminocapróico. 2º Encontro Nacional de Acidentes com Animais Peçonhentos. Porto Alegre, Brasil, Abstract Book, pp. 65.
- Fan, H.W., Duarte, A.C., 2003. Acidentes por *Lonomia*. In: Cardoso, J.L.C., et al. (Eds.), *Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes*. Sarvier, São Paulo, pp. 224–232.
- Gold, B.S., Dart, R.C., Barish, R.A., 2002. Bites of venomous snakes. *N Engl J Med* 347(5), 347–356.
- Jorge, M.T., Ribeiro, L.A., 1994. Efeito da redução na dose de soro antibotrópico administrada a pacientes picados por serpentes do gênero *Bothrops*. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 40(1), 59–62.
- Jorge, M.T., Cardoso, J.L.C., Castro, S.C.B., Ribeiro, L., França, F.O.S., Sbrogio de Almeida, M.E., Kamiguti, A.S., Santo-Martins, I.S., Santoro, M.L., Mancu, J.E.C., Warrel, D.A., Theakston, R.D.G., 1995. A randomized blinded comparison of two doses of antivenom in the treatment of *Bothrops* envenoming in São Paulo, Brazil. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 89, 111–114.
- Kelen, E.M.A., Picarelli, Z.P., Duarte, A.C., 1995. Hemorrhagic syndrome induced by contact with caterpillars of the genus *Lonomia* (Saturniidae, Hemileucinae). *J. Toxicol. Toxin. Rev.* 14, 283–308.
- Ministério da Saúde, 1998. Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos, Acidentes por lepidópteros, Fundação Nacional de Saúde, Brasília, pp. 75–85.
- Ministério da Saúde, 2003. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Available at: <http://www.anvisa.gov.br/> Accessed 14 October 2003.
- Premawardhena, A.P., Silva, C.E., Fonseka, M.M.D., Gunatilake, S.B., Silva, H.J., 1999. Low dose subcutaneous adrenaline to prevent acute adverse reactions to antivenom serum in people bitten by snakes: randomized, placebo controlled trial. *BMJ* 318, 1041–1043.
- Reis, C.V., Portaro, F.C.V., Andrade, A.S., Fritzen, M., Fernandes, B.L., Sampaio, C.A.M., Camargo, A.C.M., Chudzinski-Tavassi, A.M., 2001a. A prothrombin activator serine protease from the *Lonomia obliqua* caterpillar venom (Lopap). *Thromb. Res.* 102, 427–436.
- Reis, C.V., Farsky, S.H.P., Fernandes, B.L., Santoro, M.L., Oliva, M.L.V., Mariano, M., Chudzinski-Tavassi, A.M., 2001b. In vivo characterization of Lopap, a prothrombin activator serine protease from the *Lonomia obliqua* caterpillar venom. *Thromb. Res.* 102, 437–443.
- Rocha-Campos, A.C.M., Gonçalves, L.R.C., Higashi, H.G., Yamagushi, I.K., Fernandes, I., Oliveira, J.E., Ribela, M.T.C.P., Sousa-e-Silva, M.C.C., Dias da Silva, W., 2001. Specific heterologous F(ab')₂ antibodies revert blood incoagulability resulting from envenoming by *Lonomia obliqua* caterpillars. *Am J Med Hyg* 64(5,6), 283–289.
- Seibert, C.S., Shinohara, E.M.G., Sano-Martins, I.S., 2003. In vitro hemolytic of *Lonomia obliqua* caterpillar bristle extract on human and Wistar rat erythrocytes. *Toxicon* 41, 831–839.

- The Butantan Institute Antivenom Study Group (BIASG), Theakston, R.D.G., Fan, H.W., Warrell, D.A., Dias da Silva, W.D., Ward, S.A., Higashi, H.G., 1992. Use of enzyme immunoassays to compare the effect and assess the dosage regimens of three Brazilian bothrops antivenoms. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 47(5), 593–604.
- Veiga, A.B., Blochtein, B., Guimarães, J.A., 2001. Structures involved in production, secretion and injection of the venom produced by the caterpillar *Lonomia obliqua* (Lepidoptera, Saturniidae). *Toxicon* 39, 1343–1351.
- WHO, 1981. Progress in the characterization of venoms and standardization of antivenoms, World Health Organization, Geneva, WHO Offset Publication 58.
- Zannin, M., Lourenço, D.M., Motta, G., Dalla Costa, L.R., Gamborgi, G.P., Noguti, M.A., Chudzinski-Tavassi, A.M., 2003. Blood coagulation and fibrinolytic factors in 105 patients with hemorrhagic syndrome caused by accidental contact with *Lonomia obliqua* caterpillar in Santa Catarina, Southern Brazil. *Thromb. Haemost.* 89(2), 355–364.

ANEXO II

Métodos para determinação dos parâmetros laboratoriais

Tempo de coagulação (TC) - Método de Lee-White.

Coletar com uma seringa plástica, por punção venosa, 3ml de sangue do paciente. Disparar o cronômetro no momento em que o sangue entrar na seringa. Colocar 1ml da amostra em cada um dos dois tubos de ensaio, sem anticoagulante. Para assegurar-se de que não ocorrerá hemólise ou formação de espuma, retirar a agulha e dispensar o sangue pelas paredes dos tubos. Levar os tubos imediatamente para o laboratório e colocá-los em banho-maria a 37°C, tendo certeza de que o nível da água esta acima do nível do sangue nos tubos. A cada 30 segundos, retirar o tubo 1 do banho-maria e, com inclinação de 45°, verificar se houve coagulação do sangue. Manter o tubo 2 em repouso como controle. Quando o sangue do tubo 1 coagular, iniciar o mesmo procedimento para o tubo 2. Quando o sangue do tubo 2 coagular, parar o cronômetro, e este será o tempo de coagulação. Se após 30 minutos a coagulação do sangue não for observada, será considerado incoagulável. Entre 5 e 10 minutos, será considerado tempo de coagulação normal.

Tempo de Protrombina (TP) - Quick - Thromborel® S - Tromboplastina cálcica humana.

Dissolver o Reagente Thromborel® S na quantidade de água destilada indicada no rótulo e levar a + 37°C antes do uso. Deixar o reagente incubar 30 minutos. Pipetar para um tubo de ensaio pré-aquecido a + 37°C plasma citratado 0,1ml, deixar incubar 1 minuto a + 37°C. Pipetar Reagente Thromborel® S (Temperado a + 37°C) 0,2ml e disparar o cronômetro. O resultado é expresso em segundos e em atividade percentual do tempo de protrombina. Utilizar a curva de referência em diluições seriadas (100%, 50%, 25%, 12,5% e 10%).

Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPA) - Dade® Actina® Reagente activado de cefaloplastina - Dade Behring Marburg GmbH, Marburg/Germany.

Actina® Reagente activado de cefaloplastina: cefalina (extrato de cérebro desidratado de coelho) em $1,0 \times 10^{-4}$ M de ácido elágico, tamponada, estabilizada e conservada. Misturar 9 partes de sangue fresco do paciente com uma parte de citrato de sódio (0,11 ou 0,13 M). Levar o cloreto de cálcio a 37°C. Levar 0,1ml por tubo de teste de Actina® a 37° C (misturar antes de usar). Pipetar para os tubos de plástico (Actina® pré-aquecida), 0,1ml; plasma 0,1ml; plasma do controle 0,1ml; Cloreto de cálcio pré-aquecido 0,1ml. Com a adição do cloreto de cálcio, acionar o cronômetro, misturar bem. 20 segundos depois, verificar pela primeira vez a coagulação.

Dosagem do fibrinogênio plasmático - Método ponderal.

ANEXO III

Questionário para avaliação da eficácia do soro antilonômico em acidentes por contato com larvas da *Lonomia obliqua*

1. IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

Paciente nº:	Nome:	
Idade:..... anos	Sexo: () Fem () Masc	Ocupação:.....
Endereço:.....		
Município:..... Estado:..... Fone: (.....).....		

2. DADOS E CIRCUNSTÂNCIAS DO ACIDENTE

Data do acidente:...../...../.....	Hora:..... (h e min)		
Data da admissão:...../...../.....	Hora:..... (h e min)		
Data da alta:...../...../.....	Tempo de internação:..... dias		
Município onde ocorreu o acidente:..... Estado:.....			
ZONA: () Urbana	() Rural		
ATIVIDADE: () Trabalho	() Lazer	() Outra:	
Condições em que ocorreu o acidente:			
Número de lagartas que provocou o acidente:			
LOCAL DO CONTATO:			
() Mão	() Antebraço	() Braço	() Ombro
() Pé	() Perna	() Coxa	() Nádega
() Tronco	() Abdome	() Cabeça	() Pescoço

3. CARACTERIZAÇÃO DA LAGARTA E DA ÁRVORE

Lagarta foi identificada: () Sim () Não Tipo:

() Colônia () Individual () Viva () Morta

Nome da árvore:

4. ANTECEDENTES

Uso prévio de soro heterólogo: () Não () Sim Especificar:.....

Alergia/Atopia: () Não () Sim Especificar:

História discrasia sangüínea: () Não () Sim Especificar:

Patologia de base: () Não () Sim

() Doença cardiovascular () Úlcera péptica () Diabetes () Nefropatia

Outra:

5. MEDIDAS PRELIMINARES AO TRABALHO

TRATAMENTO LOCAL:

() Não () Sim Especificar:.....

TRATAMENTO SISTÊMICO:

() Não () Sim () Sangue; quantidade

() Plasma; quantidade

() Crioprecipitado; quantidade

() Outras:.....

6. EXAME FÍSICO NA ADMISSÃO

PA:/.....mmHg P: FR: Temp.: PESO:

Região anatômica do contato:.....

Geral:

Cardiopulmonar:

Abdome:.....

Membros:.....

Neurológico:.....

7. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Quadro clínico		Adm	1º dia	2º dia	3º dia	4º dia	5º dia
L O C A L	Dor						
	Edema						
	Hiperemia						
	Adenomegalia regional						
	Prurido						
	Dormência						
	Bolha						
S A N G R A M E N T O S	Petéquia						
	Equimose						
	Feridas recentes						
	Hematoma pós-punção						
	Gengivorragia						
	Epistaxes						
	Hematêmese						
	Melena						
	Hematúria microscópica						
	Hematúria macroscópica						
	Hemoptise						
	AVC hemorrágico						
G E R A L	Artralgias						
	Cefaléia						
	Tonturas						
	Náuseas/vômitos						
	Hipertermia						
	Mialgia						
	Dores abdominais						
OUTRAS	Hipotensão						
	IRA						
	Outras						

Quantificar em +, ++, +++ ou ++++

Início dos sangramentos: Data:/...../..... Hora::.....

Obs:

8. ESTADIAMENTO DA SÍNDROME HEMORRÁGICA NA ADMISSÃO

Grau 0 I II	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

9. TERAPIA INSTITUÍDA - SORO ANTILONÔMICOTRATAMENTO N^o

DOSE	Ampolas	Ampolas
DATA		
INÍCIO		
FINAL		

10. REAÇÕES ADVERSAS**IMEDIATAS (PRECOCES)** Primeiras 24 horas Não Sim Urticária Rubor facial Rouquidão Estridor laríngeo Tosse Broncoespasmo Náuseas/vômitos Diarréia Cólicas abdominais Hipotensão Choque Outra

PIROGÊNICAS

 Não Sim Hipertermia Tremores Calafrios**11. EVOLUÇÃO** CURA COMPLETA CURA C/ SEQÜELA ÓBITO IGNORADO

ANEXO IV

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

- 1- **Título** - Avaliação da eficácia de doses diferentes de soro antilonômico na reversão da síndrome hemorrágica causada por contato com larvas da *Lonomia*.
- 2- **Desenho do estudo e objetivos** - Essas informações são fornecidas para a sua participação voluntária neste Ensaio Clínico Randomizado. Estudos realizados em animais e em humanos (pessoas) demonstram que o uso do soro específico para neutralizar o veneno da lagarta Taturana é o melhor tratamento disponível para reverter às hemorragias causadas pelo contato com a Taturana. Este estudo compara os resultados do tratamento da doença hemorrágica (derramamento de sangue fora dos vasos) causada pelo contato com larvas da *Lonomia* (Taturana), usando-se duas doses distintas, 30 ou 50ml de soro. Vamos comparar o tempo que cada dose leva para normalizar as alterações da coagulação do sangue. Os pacientes participantes serão divididos, por sorteio, em dois grupos. O Grupo A, que receberá 30ml de soro, e o Grupo B, que receberá 50ml. Como a distribuição entre os grupos será por sorteio, nem o paciente e nem o médico pesquisador poderão escolher qual o grupo em que você será colocado.
- 3- **Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados** - Você será hospitalizado no Hospital São Vicente de Paulo, de Passo Fundo, por um período médio de cinco dias. Será submetido a várias coletas de sangue por punção de veias dos braços. Caso haja necessidade do uso de soro antilonômico, 30ml ou 50ml de soro será diluído em 150ml de solução salina e infundido em uma veia de um de seus braços, por um período médio de 2 horas.
- 4- **Descrição dos desconfortos e riscos** - O soro, por tratar-se de uma proteína de origem animal, pode ocasionar reações imediatas e tardias do tipo alérgicas, que causam pouco desconforto para você, como coceira pelo corpo, náuseas, vômitos e cólicas abdominais, e que ocorrem em 5 a 30% dos pacientes que usam o soro. Dificuldade para respirar (devido à broncoespasmo ou aumento das cordas vocais, edema de glote), hipotensão e choque (pressão muito baixa), ocorre em 1 caso a cada 150 a 200 aplicações do soro. Estas complicações são facilmente controladas por medicação disponível no momento da aplicação do soro. Pode também ocorrer uma morte em cada 50.000 a 200.000 aplicações do soro.
- 5- **Riscos e benefícios do uso de doses diferentes do soro** - Se você for sorteado para o Grupo A, que receberá 50ml de soro, poderá ter uma melhora mais rápida do distúrbio da coagulação, porém, por receber uma dose maior, poderá apresentar mais reações ao soro. Se você for sorteado para o Grupo B, que receberá uma dose de 30ml de soro, poderá levar um tempo maior para normalizar o distúrbio da coagulação, porém, por receber uma dose menor, poderá ter uma diminuição nas reações ao soro.
- 6- **Benefícios para o participante** - A avaliação dos exames da coagulação permitirá o diagnóstico das alterações da coagulação do sangue, que determinará a necessidade ou não do tratamento desta doença. Caso exista a necessidade do uso do soro antilonômico, ele poderá reverter o distúrbio da coagulação sangüínea em menor tempo, diminuindo os riscos de sangramentos que poderão ser graves e até causar a morte do paciente.
- 7- **Garantia de acesso** - Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O investigador, médico Jairo José Caovilla, poderá ser encontrado no Hospital São Vicente de Paulo, de Passo Fundo, telefone 54 311.2000, no horário comercial ou através do telefone celular - 99837432. Se mesmo após estes esclarecimentos você persistir com alguma dúvida sobre a ética da pesquisa, poderá entrar em contato com membros da comissão de ética do Hospital São Vicente de Paulo, de Passo Fundo, pelo telefone 54 311.2000.
- 8- Você tem liberdade para retirar o seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo em qualquer etapa, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento pela equipe de pesquisa da instituição.
- 9- **Direito de confidencialidade** - As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

- 10- **Direito de ser mantido atualizado** - Você poderá solicitar informação junto ao médico pesquisador sobre os resultados parciais das pesquisas que sejam do conhecimento dos pesquisadores.
- 11- **Despesas e compensações** - Você não terá despesas pessoais para participar do estudo, em qualquer fase, incluindo exames e consultas. Também não terá compensação financeira relacionada à sua participação.
- 12- **Compromisso do pesquisador** - O pesquisador fica obrigado a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.
- 13- Se você ou seu familiar gostariam de fazer alguma pergunta ou se gostariam de outras informações, poderão fazê-las neste momento.
- 14- **Consentimento** - Acredito ter sido suficientemente informado a respeito do que li ou foi lido para mim, descrevendo o estudo para comparar o tratamento de doses diferentes de soro na reversão do distúrbio da coagulação sanguínea causada por contato com larvas da Taturana. Eu discuti com o médico Jairo José Caovilla sobre minha decisão em participar desse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento em qualquer momento ou etapa do estudo, sem sofrer penalidade, prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste serviço.

Passo Fundo,

.....
Assinatura do paciente ou representante legal - RG.

.....
Assinatura de testemunha - RG

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para participação neste estudo.

Passo Fundo,

.....
Médico investigador responsável pelo estudo - RG

ANEXO V

Manual de Instruções do Pesquisador

Manual de instruções para o atendimento de pacientes que sofreram acidente por contato com taturanas

O presente manual tem por objetivo orientar e padronizar o atendimento dos pacientes que sofreram acidente por contato com lagartas taturanas.

1 - PESQUISADOR DE PLANTÃO RESPONSÁVEL PELO ATENDIMENTO

1.1- O acadêmico responsável pelo atendimento dos pacientes no serviço de emergência do Hospital São Vicente de Paulo (HSVP), no dia em questão, receberá um aparelho para sua localização rápida a qualquer momento.

1.2 - Assim que receber o chamado dirigir-se-á ao setor de emergência de adulto ou pediátrico para o atendimento do paciente.

1.3 - Identificado o paciente com suspeita de contato com taturana, o pesquisador deverá identificar-se para o paciente ou familiar, sendo educado e gentil. Após, iniciará a história e o exame físico do mesmo, de acordo com o que determina o questionário padrão, o qual deverá ser preenchido a lápis e com letra legível (o preenchimento criterioso dos protocolos é essencial para a qualidade do projeto). Protocolos com questões em branco serão devolvidos ao pesquisador responsável pelo atendimento do paciente.

1.4 - Após, efetuará a identificação da lagarta, caso o paciente ou familiar tenha trazido junto, seguindo o que determina o questionário padrão.

1.5 - Preenchimento do protocolo - Consta de 13 itens, alguns com preenchimento de tabelas, as quais devem ser bem treinadas antes da pesquisa de "campo". A maioria dos itens é para preenchimento com um X na resposta adequada; noutros, existem espaços para serem preenchidos com palavras ou números legíveis. Não coloque códigos ou sinais não padronizados.

1.6 - Em seguida, será efetuada a colheita da amostra de sangue (t 0) para os exames laboratoriais, conforme consta no questionário padrão.

1.7 - Após o resultado dos exames, persistindo a dúvida quanto ao tipo de lagarta causadora do acidente ou confirmado as alterações nos fatores de coagulação por acidente com taturana, solicitar a internação do paciente.

2 - DO PACIENTE

2.1 - Após a solicitação da internação do paciente, de posse dos resultados dos exames, é analisado o caso e decide-se a indicação do uso do soro antiveneno.

2.2 - Caso exista a indicação do soro antilonômico, solicitar o consentimento livre e esclarecido, que deverá ser assinado pelo paciente ou familiar responsável.

2.3 - Após obtenção da autorização escrita do paciente ou familiar, o paciente está apto a participar da pesquisa.

2.4 - Certificar-se adequadamente de possível quadro de hipersensibilidade do paciente, uso de soro antiveneno prévio.

2.5 - Revisar a caixa de primeiros socorros para certificar-se da relação completa do material necessário para tratamento de possível reação precoce ao soro.

2.6 - Pegar o envelope correspondente ao número do protocolo previamente randomizado e entregar ao funcionário da farmácia, responsável pelo fornecimento do soro antiveneno já diluído, conforme determinado no protocolo.

3 - SOROTERAPIA

Os soros heterólogos antiveneno são concentrados de imunoglobulina obtidas através da sensibilização de diversos animais, sendo mais utilizados os de origem eqüina. O soro antilonômico é produzido na forma líquida, deve ser mantido em geladeira, à temperatura de 4 a 8 graus centígrados positivos, e tem validade, em geral, de 2 a 3 anos.

A soroterapia antiveneno (SAV), quando indicada, é um passo fundamental no tratamento dos pacientes com contato com taturana. A dose utilizada deve ser a mesma para adultos e crianças, visto que o objetivo do tratamento é neutralizar a maior quantidade possível de veneno circulante, independentemente do peso do paciente.

A via de administração é a intravenosa (IV), e o soro diluído em solução salina a 0,9%, infundido em 1 a 2 horas sob estrita vigilância médica e de enfermagem.

3.1 - Reações à soroterapia

Reações precoces (RP)

A freqüência relatada de RP é muito variável, de 4,6% até 87,2%. A maioria das RP ocorre durante a infusão do SAV e nas 2 horas subseqüentes. Comumente, são consideradas leves, todavia, é conveniente que os pacientes sejam mantidos em observação, no mínimo, por 24 horas.

Os sinais e sintomas mais freqüentemente observados são: urticária, tremores, tosse, náuseas, dor abdominal, prurido e rubor facial. Mais raramente, são observadas RP graves, semelhantes à reação anafilática ou anafilactóides. Nestes casos, os pacientes podem apresentar arritmias cardíacas, hipotensão arterial, choque e/ou quadro obstrutivo das vias respiratórias.

A fisiopatologia das RP ainda não se encontra estabelecida. Admite-se que a grande quantidade de proteínas heterólogas poderia determinar a formação de agregados de proteínas ou de imunocomplexos, ativando o complemento. A ativação deste sistema levaria à formação de anafilotoxinas que, por sua vez, poderiam determinar a liberação direta de mediadores químicos dos mastócitos e basófilos, principalmente a histamina.

Os seguintes fatores podem favorecer o aparecimento de reações precoces:

- a) Dose, concentração de proteínas e imunoglobulinas, velocidade de infusão: as reações observadas parecem ser proporcionais à quantidade de soro administrado, à concentração de proteínas e imunoglobulinas e à velocidade de infusão.
- b) Atopia
- c) Sensibilização à proteína de soro de cavalo, por utilização prévia de algum tipo de soro heterólogo, ou contato anterior com produtos eqüinos.

3.2 - Prevenção das reações precoces (RP)

A SAV não é um procedimento isento de riscos, havendo possibilidade do aparecimento de RP, semelhantes à reação anafilática.

O teste de sensibilidade, cutâneo ou ocular, tem sido excluído da rotina do tratamento de acidentes por animais venenosos ou peçonhentos em vários serviços no Brasil e no exterior. Além de apresentar baixa sensibilidade e baixos valores preditivos das RP, este procedimento retarda o início do tratamento o específico. Diante destas considerações, não está indicada a realização do teste de sensibilidade.

Não existem estudos clínicos controlados atestando a eficácia dos diferentes tratamentos em prevenir e diminuir a frequência das RP à SAV. Alguns autores, baseados na experiência individual, indicam o pré-tratamento com antagonistas dos receptores de H1 da histamina e corticoesteróides. Embora estas drogas não previnam a liberação de histamina e a ativação do complemento, poderia antagonizar o efeito da histamina nos órgãos-alvo, bem como diminuir a frequência de reações tardias à SAV. Alguns autores defendem o uso associado de cimetidina, um antagonista dos receptores H2 da histamina.

3.3 - Rotina a seguir antes da administração dos soros antivenenos

a) Garantir um bom acesso venoso.

b) Deixar preparado na caixa de urgência:

- I. Laringoscópio com lâminas e tubos traqueais adequados para o peso e idade.
- II. Frasco de soro fisiológico e/ou Ringer lactato.
- III. Frascos de solução aquosa de adrenalina (1:1000) e de Aminofilina (10ml - 240mg).

c) Drogas anti-histamínicas (antagonistas H1 e H2) por via parenteral:

- I. Antagonistas H1: maleato de dexroclorfeniramina (disponível em farmácia de manipulação) na dose de 0,05mg/Kg por via intravenosa, aplicar no máximo 0,5mg; o prometazina (Fenergan) na dose de 0,5mg/Kg intravenosa, aplicar no máximo 25mg.
- II. Antagonistas H2: cimetidina (Tagamet) na dose de 10mg/Kg, máximo de 300mg, ou ranitidina (Antak) na dose de 3mg/Kg, máximo de 100mg, IV lentamente.
- III. Hidrocortisona (Solu-Cortef) na dose de 10mg/Kg, IV. Aplicar no máximo 1000mg.

3.4 - Tratamento das reações precoces (RP)

Apesar de se desconhecer qual a patogênese das reações precoces, o tratamento preconizado é semelhante àquele para reações alérgicas e de anafilaxia sistêmica. Caso o paciente apresente intensa reação urticariforme, pode-se indicar um anti-histamínicos, e se não houver boa resposta, adrenalina milesimal pela via subcutânea, na dose de 0,01ml/Kg, não excedendo 0,3ml.

As RP mais graves são o choque "anafilático" e a insuficiência respiratória obstrutiva, devendo, nestas situações, serem tomadas as seguintes condutas:

- Suspender temporariamente a infusão do SAV
- Tratar as reações

a) Tratamento do choque

- I. Adrenalina (1:1000) - diluída a 1:10 na dose de 0,1ml/Kg, até 3,0ml por via IV, intratraqueal ou subcutânea, por ordem de eficácia. Repetir, se necessário, até 3 vezes com intervalo de 5 minutos. É a droga de escolha para o tratamento inicial. Os antagonistas H1 e os corticoesteróides devem ser usados associados à adrenalina e nunca para substituí-la.
- II. Hidrocortisona - 30mg/Kg com dose máxima de 1000 a 2000mg.

III. Prometazina - 0,5mg/Kg intravenoso com dose máxima de 25mg.

IV. Expansão da volemia - Ringer lactato iniciando rapidamente na dose de 20ml/Kg de peso.

b) Tratamento da insuficiência respiratória

I. Manter oxigenação adequada - Caso ocorra edema de glote, proceder à introdução de uma sonda adequada pela via endotraqueal que consiga ultrapassar o orifício da fenda glótica ou, se não for possível, realizar a cricotomia ou traqueotomia de emergência. Para a crise asmátiforme, pode ser realizada inalação com uma droga broncodilatadora tipo beta 2, como fenoterol, ou aminofilina, por via intravenosa, na dose de 3 a 5mg/Kg, em intervalos de 6 horas, numa infusão entre 5 a 15 minutos.

II. Reiniciar a SAV. Uma vez controlada a RP grave, a SAV deve ser reiniciada. O soro pode ser diluído em SF numa razão de 1:5 e infundido mais lentamente.

4 - CONTROLE DO PACIENTE APÓS INFUSÃO DO SORO

4.1 - Após o término da infusão do soro, solicitar, imediatamente, colheita de sangue (t 1) pelo laboratório, para dosagem dos fatores da coagulação conforme determinado no protocolo.

4.2 - Seguir rigorosamente as determinações do protocolo com relação às colheitas de sangue para análise, reações adversas do soro e possíveis sangramentos do paciente.

4.3 - Revisar duas vezes ao dia o completo preenchimento do protocolo.

4.4 - Anotar diariamente os resultados dos exames laboratoriais e as alterações apresentadas pelo paciente no protocolo.

4.5 - O paciente terá alta hospitalar no dia em que o TC normalizar.

ANEXO VI

INSTRUÇÕES PARA COLETA DE SANGUE

Exame: tempo de coagulação

Execução: equipe de estagiários Dr. Jairo Cuovilla

Finalidade: coleta de dados para dissertação de mestrado

Procedimento:

1. Coletar, por punção venosa, aproximadamente 3 ml de sangue.
2. Disparar o cronômetro no momento em que o sangue entrar na seringa.
3. Colocar 1 ml da amostra, em cada um dos dois tubos de tampa lilás, sem anticoagulante, fornecidos pelo Laboratório. Para assegurar-se de que não ocorrerá hemólise e formação de espuma, retirar a agulha e dispensar o sangue pelas paredes do tubo.
4. Tampar os tubos e levar **imediatamente** ao Laboratório juntamente com o cronômetro. Durante o transporte observar para que seja mantida a temperatura corporal, segurando os tubos com a mão fechada, na vertical, sem movimentos bruscos.
5. Entregar os tubos, o cronômetro e o pedido para execução do exame ao funcionário que estiver no setor de Hematologia para concluir o teste.

Observação: qualquer dúvida poderá ser dirimida com a responsável pelo Setor, Monalisa Roani Baruffi ou com a responsável pelo plantão noturno Jussara Guzella.

ANEXO VII



PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO	Número 01	Página 01/02
Setor: FARMÁCIA MAGISTRAL	Data de emissão	
Título: MANIPULAÇÃO DE SORO ANTILONÔMICO		

1 - OBJETIVO: Determinar o procedimento de manipulação de soro antilonômico em capela de fluxo laminar

2 - ALCANCE: Sala de quimioterapia

3 - RESPONSABILIDADE: Farmacêutico

4 – CONDIÇÕES GERAIS:

- 4.1 - Toda e qualquer dependência da farmácia hospitalar deve estar limpa
- 4.2 - Farmacêutico envolvido com este procedimento deverá estar devidamente uniformizado de acordo com as especificações para uso de EPI's conforme POP específico
- 4.3 - Trabalhar com atenção adotando comportamentos preventivos durante o trabalho

5 – CONDIÇÕES ESPECÍFICAS:

- 5.1 – Somente será manipulado o soro antilonômico quando o médico enviar o envelope de prescrição juntamente com a ficha de solicitação de soro devidamente preenchida para a farmácia interna
- 5.2 – Abrir o envelope de orientação de diluição e retirar a medicação na farmácia interna
- 5.3 – Lavar muito bem as mãos e braços com clorhexidina
- 5.4 – abrir a sala de Quimioterapia, vestir as polainas, a blusa e a touca
- 5.5 – Ligar o ar condicionado na chave nº 1
- 5.6 – Ligar a capela na ante-sala, começando pela chave superior 2 , e seguindo a sequência das três chaves inferiores 3 , 4 e 5
- 5.7 – Na capela, ligar o botão da luz para baixo
- 5.8 – Lavar muito bem as mãos e braços com clorhexidina
- 5.9 – Calçar as luvas
- 5.10 – Passar álcool 70°Glnas ampolas e no frasco de SF 0,9%
- 5.11 – Abrir as compressas e secar as ampolas
- 5.12 – Colocar todo o material dentro da capela
- 5.13 – Retirar a seringa e agulha do envólucro sem tocá-las
- 5.14 – Trocar as luvas
- 5.15 - Retirar a tampa verde do equipo e conectar fazendo uma pequena pressão no frasco de SF 0,9% no local do lacre giratório na tampa
- 5.16 – Retirar o equipo e tampar novamente

APROVAÇÕES		
Elaborado por: Farm. Karina Bortolin	Farmacêutico do Setor: Farm. Carla B. Gonçalves	Responsável Técnico: Farm. Carlos A. Torres



PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO	Número 01	Página 02/02
Setor: FARMÁCIA MAGISTRAL	Data de emissão	
Título: MANIPULAÇÃO DE SORO ANTILONÔMICO		

5.17 – Através da abertura do equipo no frasco de SF 0,9% retirar o excesso de solução fisiológica conforme cálculo da prescrição em um copo graduado

5.18 – Conectar novamente o equipo

5.19 – Fechar o registro do equipo, virar o frasco e deixar o gotejo preencher uma parte do equipo

5.20 – Quebrar a ampola com o auxílio de uma compressa, aspirar o volume e injetar no frasco de solução fisiológica no local específico

5.21 – O mesmo volume injetado de medicamento deve ser retirado de ar do frasco de SF 0,9% com o auxílio da seringa

5.22 – Rotular

5.23 – Anotar o lote e validade do soro antilonômico e do SF 0,9% utilizado na prescrição, colocar novamente no envelope e lacrar

CÁLCULO:

SF 0,9% - 150ml

SORO ANTILONÔMICO – 30ml

Retirar 130ml do frasco de SF 0,9% 250ml e acrescentar 30ml de soro antilonômico

SF 0,9% - 150ml

SORO ANTILONÔMICO – 50ml

Retirar 150ml do frasco de SF 0,9% 250ml e acrescentar 50ml de soro antilonômico

RÓTULO:

SORO ANTILONÔMICO DILUÍDO EM SF 0,9%

PROTOCOLO NÚMERO: _____

FABR.: ____/____/____

APROVAÇÕES

Elaborado por: Farm. Karina Bortolin	Farmacêutico do Setor: Farm. Carla B. Gonçalves	Responsável Técnico: Farm. Carlos A. Torres
---	--	--

ANEXO VIII
QUESTIONÁRIO TRABALHO TATURANA EPI INFO 6.04
COMPARAR EFICÁCIA DE DOSES DIFERENTES DE SORO ANTILONÔMICO

1. IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

Número: ### Nome: <A >
 Idade: ## Sexo: # 1=F 2=M Ocupação: <A >
 Endereço: <A >
 Município: <A > Estado: <A >
 Telefone: < >

2. DADOS DO ACIDENTE

Data do acidente: < > Hora acidente: ##### hora e minutos
 Data da admissão: < > Hora admissão: ##### hora e minutos
 Tempo admissão: ### horas
 Data início do soro: < > Hora início: ##### hora e minutos
 Tempo início soro: ### horas
 Data da alta: < > Hora alta: ##### hora e minutos
 Duração da internação: ## em dias
 Município onde ocorreu acidente: <A >
 Zona: # 1=Rural 2=Urbana
 Atividade: # 1=Trabalho 2=Lazer 3=Outra
 Numero de lagartas no acidente: # 1=uma 2=duas 3=três 4=quatro
 5=de 5 a 10 6=mais de 10
 Local do contato: ## 1=mão 2=antebraço 3=braço 4=ombro
 5=pé 6=perna 7=coxa 8=nádega
 9=tronco 10=abdome 11=cabeça 12=pescoço

3. CARACTERIZAÇÃO DA LAGARTA E ÁRVORE

Identificada: # 1=sim 2=não *Lonomia*: # 1=sim 2=não
 Viva: # 1=sim 2=não
 Tipo árvore estava lagarta: # 1=frutífera 2=silvestre
 Nome da árvore que estava lagarta: <A >

4. ANTECEDENTES DO PACIENTE

Numero do episódio: # 1=primeiro 2=segundo 3=mais de dois

Uso prévio de soro heterólogo: # 1=sim 2=não

Qual soro # 1=Botrópico 2=Luquésico 3=Polivalente 4=outro

Alergia/atopia: # 1=sim 2=não

Historia familiar de discrasia: # 1=sim 2=não

Patologia de base: # 1=sim 2=não

Qual Patologia: # 1=cardiovascular 2=úlceras pépticas 3=diabetes
4=nefropatia 5=outra

5. MEDIDAS PRELIMINARES AO TRATAMENTO

Tratamento local: # 1=sim 2=não

Tratamento sistêmico: # 1=sim 2=não

Que tratamento sistêmico: # 1=sangue 2=plasma 3=crioprecipitado
4=outro

6. EXAME FÍSICO NA ADMISSÃO

TA: ###/###mmHg Pulso: ### pm FR: ## temp: ##.# Peso: ### kg

Geral: # 1=BEG 2=REG 3=MEG

CARDIOPULMONAR: # 1=normal 2=alterado

ABDÔMEN: # 1=normal 2=alterado

NEUROLÓGICO: # 1=normal 2=alterado

7. QUADRO CLÍNICO

LOCAL: <Y>

Dor	<Y>	Edema	<Y>	Hiperemia	<Y>		
Adeno reg	<Y>	Prurido	<Y>	Bolha	<Y>	Outro	<Y>

SANGRAMENTOS: <Y>

Petéquia:	<Y>	Equimose:	<Y>	Hematoma pós-punção:	<Y>
Gengivorragia:	<Y>	Epistaxes:	<Y>	Hematêmese:	<Y>
Melena:	<Y>	Hematúria microscópica:	<Y>		
Hematúria macroscópica:	<Y>	Hemoptise:	<Y>	AVC hemorrágico:	<Y>

GERAL: <Y>

Artralgias:	<Y>	Cefaléia:	<Y>	Tonturas:	<Y>
Náuseas/vômitos:	<Y>	Hipertermia:	<Y>	Mialgia:	<Y>
Dores abdominais:	<Y>				

Outras: <Y> Hipotensão: <Y> IRA: <Y>

8. ESTADIAMENTO NA ADMISSÃO

GRAU: # 0=Sem alterações fatores coagulação
1=Com alterações fatores coagulação e hemorragias leves
2=Com alterações fatores coagulação e hemorragias maiores

9. TERAPIAS INSTITUÍDAS

SORO DOSE # 1=3 ampolas de soro 2=5 ampolas de soro

10. REAÇÕES ADVERSAS

Perece: <Y>

Urticária: <Y> Rubor facial: <Y> Rouquidão: <Y>
 Tosse: <Y> Na/vômitos: <Y> Cólica abdo: <Y>
 Broncoespasmo: <Y> Hipotensão: <Y> Choque: <Y>

Pirogênicas: <Y>

Hipertermia: <Y> Tremores <Y> Calafrios: <Y>

11. EVOLUÇÃO

Cura completa: <Y> Cura seqüela: <Y> Óbito: <Y>

12. EXAMES LABORATÓRIO

TEMPO DE COAGULAÇÃO

TC 0: # 1=Incoagulável 2=Não Tempo 0: ### minutos
 TC 12: ### minutos TC 24: ### minutos TC 48: ### minutos
 TC 72: ### minutos TC 96: ### minutos
 TC 120: ### minutos TC 144: ### minutos TC 168: ### minutos

TEMPO DE PROTROMBINA

TPT 0: ### minutos TPT 12: ### minutos TPT 24: ### minutos
 TPT 36: ### minutos TPT 48: ### minutos
 TPT 72: ### minutos TPT 96: ### minutos
 TPT 120: ### minutos

TEMPO DE ATIVIDADE PARCIAL DE TROMBOPLASTINA (aPTT)

aPTT 0: ###% aPTT 12: ###% aPTT 24: ###%
 aPTT 36: ###% aPTT 48: ###% aPTT 72: ###%
 aPTT 96: ###% aPTT 120: ###%

FIBRINOGÊNIO: FIB 0: ###mg% FIB 12: ###mg%
 FIB 24: ###mg% FIB 36: ###mg%
 FIB 48: ###mg% FIB 72: ###mg% FIB 96: ###mg%
 FIB 120: ###mg%

HEMATÓCRITO: ##.# HEMATÓCRITO 24: ##.##