

ENVENENAMENTO OFÍDICO EM CRIANÇAS: FREQUÊNCIA DE REAÇÕES PRECOSES AO ANTIVENENO EM PACIENTES QUE RECEBERAM PRÉ-TRATAMENTO COM ANTAGONISTAS H1 E H2 DA HISTAMINA E HIDROCORTISONA

Fábio BUCARETCHI (1, 2), Joyce L. DOUGLAS (1), Márcia R. C. FONSECA (1), Flávio A. D. ZAMBRONE (1, 3)
& Ronan J. VIEIRA (1)

RESUMO

Foram estudadas 24 crianças, com idade entre 2 a 14 anos, de 1989 a 1993, vítimas de acidentes ofídicos, submetidas a pré-tratamento com antagonistas H1 (dextroclorfeniramina) e H2 (cimetidina ou ranitidina) da histamina e hidrocortisona, com objetivo de avaliar a frequência e o tipo de reações precoces (RP) ao antiveneno (AV). Em nenhum paciente havia antecedente de atopia ou uso prévio de algum tipo de antiveneno ou antitoxina heteróloga. Das 24 crianças 15 receberam AV botrópico (RP em 5), 7 AV crotálico (RP em 5), 1 AV crotálico e AV botrópico-crotálico e 1 AV elapídico (RP). Foram observadas RP graves em 3 crianças, as 3 classificadas como acidente crotálico grave. A análise dos resultados sugere que o pré-tratamento realizado não ofereceu uma proteção segura quanto ao aparecimento de RP.

UNITERMOS: Acidentes ofídicos; Antiveneno; Reações precoces.

INTRODUÇÃO

A indicação correta do soro antiveneno (AV) é um passo fundamental no tratamento dos pacientes acidentados por serpentes peçonhentas. Todavia, esta conduta não é isenta de riscos, não sendo infrequente a presença de reações precoces (RP) e tardias à administração do AV. A frequência reportada de RP ao AV, em acidentes determinados por ofídios peçonhentos, tem sido muito variada, desde 4,6%²³ até 87,2%⁸, podendo, inclusive, ser de extrema gravidade^{12, 16}.

O teste de sensibilidade ao AV, utilizado na tentativa de discriminar os pacientes com risco de desenvolver RP, tem se revelado ineficaz, apresentando baixa

sensibilidade e baixos valores preditivos^{4, 6, 7, 12}, não sendo mais indicado precedendo a administração de AV no Brasil^{14, 18}.

A fisiopatologia das RP não se encontra estabelecida, porém, do ponto de vista clínico, são interpretadas e tratadas como reações de anafilaxia. Desta forma, vários esquemas terapêuticos têm sido propostos com objetivo de diminuir a frequência de RP: diluição do AV 1:2,5 a 1:10, em solução salina fisiológica ou solução de glicose a 5%^{2, 11, 22, 23, 24, 27}; pré-tratamento, 15 a 20 minutos antes da administração do AV, com antagonistas H1 da histamina^{2, 3, 6, 11, 22, 23, 24}; com antagonistas H1

(1) Centro de Controle de Intoxicações, Hospital das Clínicas, Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) - Campinas, SP - Brasil.

(2) Depto. de Pediatria, FCM, UNICAMP - Campinas, SP, Brasil.

(3) Depto. de Medicina Preventiva, FCM, UNICAMP, Campinas, SP, Brasil.

Endereço para correspondência: Prof. Dr. Fábio Bucarechi-Centro de Controle de Intoxicações, Hospital das Clínicas, 4º andar, UNICAMP, Cidade Universitária "Zeferino Vaz", 13081/970, Campinas, SP, Brasil. FAX-FONE 0192-398670.

e H2 da histamina ^{7, 14, 18}, com hidrocortisona ^{2, 3, 6, 7, 12, 15, 19, 24} e com adrenalina, pela via subcutânea ^{2, 11, 22, 23, 24}.

Uma vez que estudos anteriores demonstravam ser elevada a frequência de RP ao AV em acidentes ofídicos com crianças, 50% de 42 pacientes ⁴ e, tomando como base os esquemas descritos, foi instituído na rotina de tratamento dos pacientes picados por serpentes peçonhentas, a partir de 1989, pré-tratamento com antagonistas H1 e H2 da histamina e hidrocortisona, por via parenteral.

A fim de avaliar a qualidade de proteção oferecida pelo esquema proposto, o objetivo deste trabalho é descrever a frequência de RP ao AV botrópico, crotálico e elapídico, em crianças com até 15 anos de idade, submetidas ao pré-tratamento, no período de janeiro de 1989 a outubro de 1993.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

De janeiro de 1989 a outubro de 1993 foram admitidos pelo Serviço de Pediatria e pelo Centro de Controle de Intoxicações da FCM-HC-UNICAMP 31 pacientes, com menos de 15 anos de idade, picados por serpentes peçonhentas. Destes, 7 foram excluídos do estudo pois 4 haviam recebido AV em outro serviço, 2 não foram

submetidos ao pré-tratamento e, em um acidente botrópico confirmado, sem clínica de envenenamento, não se indicou a administração do AV.

O diagnóstico etiológico do acidente baseou-se na identificação da serpente e nas manifestações clínicas apresentadas. Quando o paciente apresentava manifestações clínicas de envenenamento e a serpente foi trazida para identificação, o caso foi considerado confirmado e, considerado provável, quando o paciente apresentava apenas manifestações clínicas de envenenamento, porém sem identificação da serpente. Quanto à classificação dos acidentes em relação à gravidade foram utilizados os critérios propostos pela Secretaria de Estado da Saúde São Paulo ¹⁷.

Em nenhum paciente foi realizado o teste de sensibilidade. O pré-tratamento consistiu da administração, cerca de 15 minutos antes do início da infusão do AV, de: dextroclorfeniramina, 0,05 mg/kilo de peso, pela via intramuscular (im) ou pela via intravenosa (iv); cimetidina, 10,0 mg/kilo de peso im ou iv ou ranitidina, 3,0 mg/kilo de peso im ou iv; e hidrocortisona, 10,0 mg/kilo de peso iv. Em um paciente foi administrado prometazina, 0,5 mg/kilo de peso im, ao invés da dextroclorfeniramina.

Tabela 1

Frequência de reações precoces em relação à classificação do envenenamento quanto à gravidade e ao tipo e quantidade de antiveneno utilizado.

Antiveneno	Nº pacientes (RP)	Classificação do envenenamento			(RPG)
		Leve (RP) [NA]	Moderado (RP) [NA]	Grave (RP) [NA]	
Antibotrópico	15 (5)	7 (3) [4-6]	5 (1) [8-12]	3 (1) [12]	{0}
Anticrotálico	7 (5)	-	1 (0) [10]	6 (5) [20]	{3}
Polivalente + Anticrotálico	1	-	-	1 (0) [15] [05]	{0}
Antielapídico	1 (1)	1 (1) [2]	-	-	{0}
Total	24 (11)	8 (4)	6 (1)	10 (6)	{3}

(RP) = reação precoce; (RPG) = reação precoce grave; [NA] = número de ampolas de antiveneno

Utilizaram-se lotes distintos de AV heterólogo, de origem equina, em solução (Instituto Butantan-Brasil). Baseado no diagnóstico etiológico, confirmado ou provável, os pacientes receberam o AV poliespecífico botrópico (AVB), crotálico (AVC), elapídico (AVE) ou botrópico-crotálico (polivalente). A quantidade de ampolas de AV administradas e a técnica de aplicação seguiram as normas propostas pelo Ministério da Saúde^{13, 14} e pela Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo¹⁸. Desta forma, em todos pacientes, o AV foi inicialmente administrado pela via iv, não diluído, em cerca de 20 a 30 minutos. Todos os pacientes foram constantemente monitorizados, em relação à frequência cardíaca e traçado eletrocardiográfico, desde o início do procedimento até o tempo mínimo de uma hora após o término da aplicação do AV.

Foram aceitas como RP aquelas que ocorreram em seguida e até 24 horas após a administração do AV²⁷.

Além de tremores, as seguintes manifestações clínicas, associadas ou não, foram consideradas RP: cutâneas (urticária, rubor facial, angioedema e prurido); respiratórias (prurido nasal, tosse, laringoespasma, estridor laríngeo, sibilos expiratórios e dispnéia); cardiovasculares (taquicardia, bradicardia, arritmias cardíacas, hipotensão arterial e choque) e gastrintestinais (vômitos, dor abdominal e diarreia)¹⁹.

RESULTADOS

Na Tabela 1 é apresentada a frequência de RP em relação à classificação clínica do acidente quanto à gravidade e ao tipo e quantidade de antiveneno utilizado. Nenhum dos pacientes estudados tinha antecedentes de alergia ou de ter recebido algum tipo de AV ou antitoxina heteróloga anteriormente.

Na figura 1 é apresentada a relação entre a idade dos

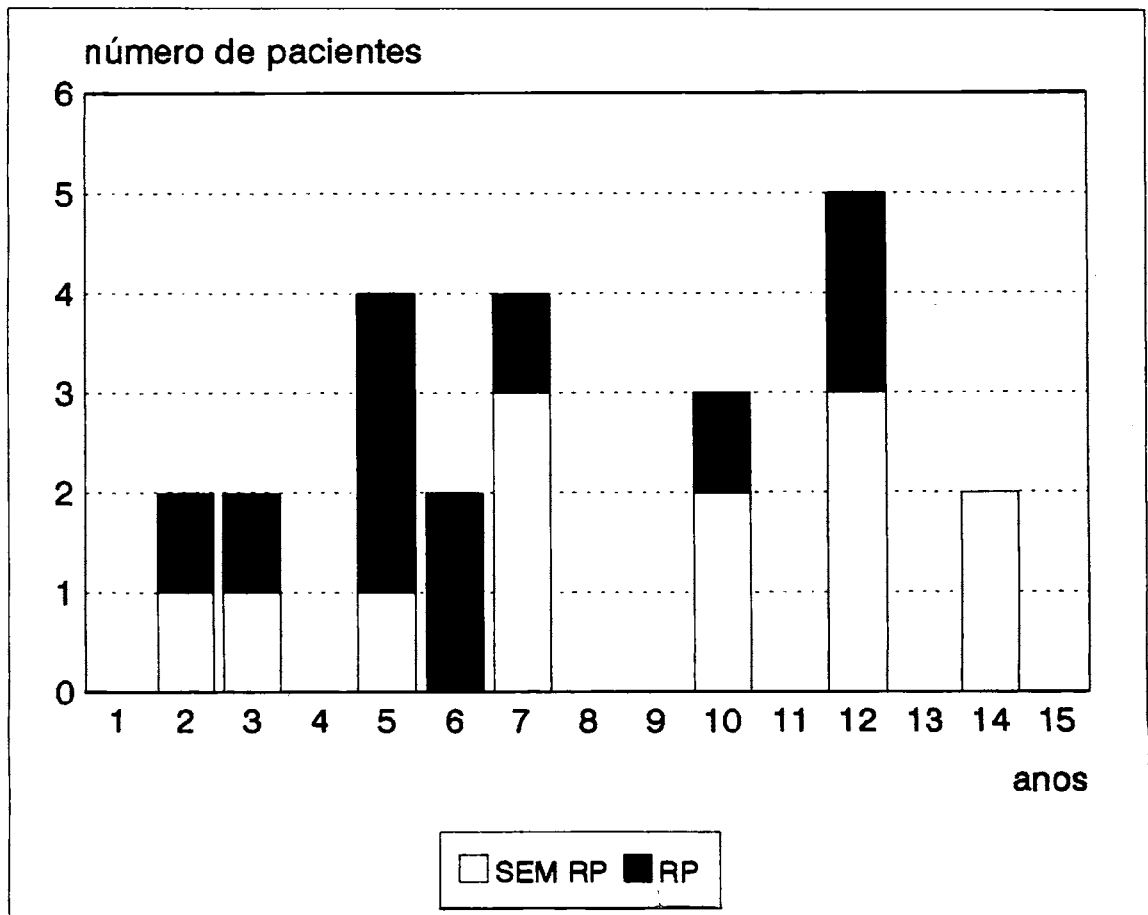


Fig. 1- Frequência de reações precoces (RP) de acordo com a idade.

pacientes e a presença de RP. A mediana da idade foi de 6 anos no grupo de crianças que apresentou RP e de 10 anos no grupo que não apresentou RP.

Na Tabela 2 são apresentados os dados referentes às RP de acordo com o diagnóstico etiológico, idade dos pacientes e tipo de RP. Observou-se que na maioria dos pacientes as RP foram discretas, sendo mais frequente o envolvimento cutâneo (urticária) e em 3 crianças, com diagnóstico de acidente crotálico, as RP foram classificadas como graves.

Na Tabela 3 são apresentados os dados referentes às drogas administradas no pré-tratamento e para controle das RP.

DISCUSSÃO

Embora vários autores proponham diferentes esquemas de pré-tratamento, não há referências na literatura de estudo com desenho metodológico correto, randomizado e duplo-cego, que permita concluir qual o melhor e mais seguro método de administração dos AV.

Assim, os esquemas propostos, em geral, baseiam-se nos possíveis mecanismos envolvidos na gênese das RP e na comparação de diferentes pré-tratamentos em levantamentos retrospectivos de casuística.

Estudos indicam que determinados AV e anti-toxinas, produzidos na Austrália, apresentam atividade anti-complementar "in vitro" ²¹. Embora aceite-se que a ação anti-complementar possa favorecer a ativação do complemento pela via alternativa e produção de anafilotoxinas ²¹, não se observou consumo de complemento em pacientes que apresentaram RP após administração de AV para serpentes peçonhentas ¹².

O pré-tratamento com antagonistas da histamina e corticosteróides não previne a liberação de histamina e ativação de complemento, entretanto, poderia antagonizar o efeito da histamina nos órgãos alvo ^{9, 20}, bem como diminuir a frequência de reações tardias ao AV ²³. A associação de antagonistas dos receptores H2 da histamina deve-se ao fato que, a vasodilatação periférica, rubor facial e hipotensão arterial são dependentes tanto da estimulação dos receptores H1 quanto H2 da histamina ^{7, 9}.

Segundo SUTHERLAND ²³, a diminuição da frequência e gravidade das RP, na Austrália, parece se relacionar com a implantação do pré-tratamento com antagonistas H1 da histamina, corticoesteróides e adrenalina associado à diluição do AV.

Por outro lado, ao comparar a frequência e gravidade de RP em 42 crianças atendidas no HC-UNICAMP,

Tabela 2

Tipos de reações precoces correlacionadas ao agente, classificação de gravidade e idade dos pacientes.

Acidente Idade/anos	BLP 2	BLC 3	BLP 5	BMP 10	BGP 12	CGP* 5	CGC* 5	CGC* 6	CGC 6	CGC 12	ELP 7	Total
Urticária	+	+	-	+	+	+	-	+	-	-	+	7
Tremores	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	3
Tosse	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	3
Dor abdominal	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	2
Prurido	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	2
Rubor Facial	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	2
Dispnéia	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	2
Bradycardia	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	2
Taquicardia	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	1
Hipotensão arterial	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	1
Extra sístoles ventriculares	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	1
Estridor laringeo	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	1
Má perfusão periférica	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	1
Vômitos	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	1
Edema facial	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	1
Edema palpebral	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	1
Edema mucosa oral	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	1

BLP/C = acidente botrópico leve provável/confirmado; BMP = acidente botrópico moderado provável; BGP = acidente botrópico grave provável; CGP/C = acidente crotálico grave provável/confirmado; ELP = acidente elapídico leve provável; * = reação precoce grave; + = presente; - = ausente

Tabela 3

Drogas utilizadas no pré-tratamento e no tratamento das reações precoces correlacionadas ao agente, classificação de gravidade e idade dos pacientes.

Acidente Idade/anos	BLP 2	BLC 3	BLP 5	BMP 10	BGP 12	CGP* 5	CGC* 5	CGC* 6	CGC 6	CGC 12	ELP 7	Total
Pré-tratamento												
Dextroclorfeniramina	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	10
Cimetidina	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+	-	6
Ranitidina	+	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	5
Prometazina	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	1
Hidrocortisona	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	11
Tratamento das RP												
Adrenalina	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	10
Hidrocortisona	-	-	+	+	+	-	-	+	-	-	-	4
Atropina	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	2
Dextroclorfeniramina	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	1
Prometazina	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Aminofilina	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	1
Diluição do AV	-	+	-	-	-	+	+	+	-	-	-	4

BLP/C = acidente botrópico leve provável/confirmado; BMP = acidente botrópico moderado provável; BGP = acidente botrópico grave provável; CGP/C = acidente crotálico grave provável/confirmado; ELP = acidente elapídico leve provável; * = reação precoce grave; + = sim; - = não

no período de 1984 a 1988, que não receberam pré-tratamento ⁴, não parece ter ocorrido significativa mudança do percentual de RP em relação às observações neste estudo.

Ainda que a administração iv seja a via preferencial para aplicação do AV, é a que provoca maior frequência de RP ^{16, 22, 27}. O tipo de AV heterólogo ^{8, 16}, a concentração de proteínas e imunoglobulinas ⁸, a quantidade administrada ^{25, 27} e a velocidade de infusão ⁸, também parecem constituir importantes fatores de risco para aparecimento de RP.

Admite-se que a grande quantidade de proteínas heterólogas injetadas na veia poderia determinar formação de agregados de proteínas ou de imunocomplexos, resultantes da agregação de anticorpos específicos com componentes do veneno, ativando o complemento, e consequentemente favorecendo o aparecimento das RP ^{8, 12, 25}.

A adrenalina, que atua como antagonista fisiológico da histamina nos órgãos alvo ¹⁰, foi utilizada no tratamento da maioria das RP. Embora a sua administração também faça parte do pré-tratamento preconizado na Austrália ²³, é difícil supor qual seria a dose adequada. Nos acidentes por escorpiões ^{1, 5, 7} e por aranhas da espécie *Latrodectus mactans hasselti* ²³, é baixa a frequência de RP após administração do AV. Uma vez que o AV tem sido recomendado apenas nos acidentes de maior gravidade, é possível que a menor frequência

de RP tenha ocorrido não somente pela menor quantidade de AV administrada ⁷, mas também, porque nos acidentes graves o veneno pode favorecer a liberação de catecolaminas endógenas ^{1, 5, 23}.

Diante de RP graves, parece ser prudente a suspensão temporária da infusão do AV, tratamento de suporte das reações "anafilatóides", e, uma vez controlada a reação, reiniciar a infusão mais lentamente e com o AV diluído. Seguindo esta norma, foi possível contornar todas RP graves.

Constatou-se, também, que as RP foram mais frequentes e graves no grupo de pacientes que recebeu AVC. No entanto, com os dados disponíveis, não é possível concluir se esta observação está relacionada à idade dos pacientes, etiologia e gravidade do envenenamento, e/ou ao tipo e quantidade de AV injetado.

Poucos trabalhos descrevem a frequência de RP ao AV em crianças ^{3, 4, 7, 11, 15, 26}, porém, há indicações de que seja similar à observada em adultos ⁷. Todavia, ao se comparar duas faixas etárias, observou-se que a frequência de RP foi maior no grupo de crianças com idade abaixo de 8 anos.

Dentro das limitações impostas pelo tipo de estudo, os resultados do presente trabalho indicam que, nas crianças avaliadas, o pré-tratamento com antagonistas H1 e H2 da histamina e hidrocortisona não forneceu uma proteção segura em relação ao aparecimento de RP ao AV.

Assim, seria importante que novos estudos fossem realizados, utilizando metodologia adequada, com objetivo de avaliar qual a real eficácia dos diferentes "pré-tratamentos" propostos em prevenir e diminuir a frequência e gravidade das RP aos AV.

SUMMARY

Snake envenomation in children: early reactions frequency at antivenom in patients pretreated with histamine antagonists H1 and H2 and hydrocortisone.

Type and frequency of early reactions (ER) were studied in 24 children aging 2-14 years victims of snake bites who received pretreatment with histamine antagonists H1 (dextrochlorfeniramine) and H2 (cimetidine or ranitidine) and hydrocortisone from 1989 to 1993. None of them had atopy nor received any type of antivenoms(AV) and antitoxins before. Of 24 children, 15 received bothropic AV (ER in 5), 7 crotalic AV (ER in 5), 1 crotalic plus crotalic-bothropic AV, and 1 elapidic AV (ER in 1). In 3 children severe early reactions were observed and they were classified as severe crotalic accident. Results suggest that pre-treatment did not offer safety protection at the appearance of early reactions.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Edgard Ferro Collares e Profa. Dra. Júlia P. Franceschi, pela leitura do texto e sugestões apresentadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMARAL, C.F.S.; DIAS, M.B.; CAMPOLINA, D.; PROIETTI, F.A. & REZENDE, N.A. - Children with adrenergic manifestations following *Tityus serrulatus* scorpion sting are protected from early anaphylactic reactions. *Toxicon*, 32: 211-215, 1994.
2. BASHIR, H. - Management of snake bite. *Med. J. Aust.*, 1: 137-138, 1978.
3. BRIAN, M.J. & VINCE, J.D. - Treatment and outcome of venomous snake bite in children at Port Moresby General Hospital, Papua New Guinea. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 81: 850-852, 1987.
4. BUCARETCHI, F.; ZAMBRONE, F.A.D.; VIEIRA, R.J. & BRITTO, A.V.G. - Avaliação do teste de sensibilidade e das reações precoces à soroterapia no envenenamento ofídico em crianças. *Rev. Soc. bras. Toxicol.*, 2(supl.): res. nº 5.21., 1989.
5. BUCARETCHI, F.; ZAMBRONE, F. A. D.; FONSECA, M. R. C. C.; DOUGLAS, J. L. & TOURINHO, F. S. - Severe scorpion envenomation in children caused by *Tityus bahiensis* and *Tityus serrulatus*. *Toxicon* (no prelo).
6. CUPO, P.; HERING, S.E.; MENEZES, J.B. & AZEVEDO MARQUES, M.M. - Análise das reações imediatas ao uso endovenoso do soro antiofídico. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE TOXICOLOGIA, 5., Salvador, 1987. *Anais. res. nº 17*.
7. CUPO, P.; AZEVEDO MARQUES, M.M.; MENEZES, J.B. & HERING, S.E. - Reações de hipersensibilidade imediatas após uso intravenoso de soros antivenenos: valor prognóstico dos testes de sensibilidade intra-dérmicos. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 33: 115-122, 1991.
8. DIAS DA SILVA, W.; FAN, H.F.; FRANÇA, F.O.S. et al. - Early reactions due injection of horse antivenoms in victims of *Bothrops* snake bites in Brazil. Report and Abstracts of IVth Pan American Symposium on Animal, Plant and Microbial toxins. *Toxicon*, 31: 122-123, 1993.
9. DOUGLAS, W.W. - Histamine and 5-hidroxy-triptamine (serotonin) and their antagonists. In: GILMAN, A.G.; GOODMAN, L.S.; RALL, T.W. & MURAD, F., ed. Goodman and Gilman's. The Pharmacological basis of therapeutics. 7. ed. New York, Macmillan Publishing Company, 1985. p. 607-614.
10. FANTOZZI, R.; MASSINI, E.; BLANDINA, P. et al. - Inhibition of cholinergic histamine release in rat mast cells. *Agents and Actions*, 10: 139-140, 1980.
11. JAMIESON, R. & PEARN, J. - An epidemiological and clinical study of snake bites in childhood. *Med. J. Aust.*, 150: 698-701, 1989.
12. MALASIT, P.; WARREL, D.A.; CHANTANAVICH, P. et al. - Prediction, prevention and mechanism of early (anaphylactic) antivenom reactions in victims of snake bites. *Brit. med. J.*, 292: 17-20, 1986.
13. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes ofídicos. Brasília, 1987.
14. MINISTÉRIO DA SAÚDE. FUNDAÇÃO NACIONAL DA SAÚDE - Subsídios técnicos: soroterapia. In: *Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos (artrópodos e peixes)*. Brasília, 1992. p. 49-52.
15. MITRAKUL, C.; DHAMKONG, A.; FUTRAKUL, P. et al. - Clinical features of neurotoxic snake bite and response to antivenom in 47 children. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 33: 1258-1266, 1984.
16. REID, A.H. - Antivenom reactions and efficacy. *Lancet*, 1: 1024-1025, 1980.
17. SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO - Acidentes por serpentes peçonhentas: clínica e tratamento. In: *Manual de vigilância epidemiológica. Acidentes por animais peçonhentos: identificação, diagnóstico e tratamento*. São Paulo, 1993. p. 19-28.
18. SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO - Soroterapia. In: *Manual de vigilância epidemiológica. Acidentes por animais peçonhentos: identificação, diagnóstico e tratamento*. São Paulo, 1993. p. 50-53.
19. SHEFFER, A.L. & PENNOYER, D.S. - Management of adverse drug reactions. *J. Allergy clin. Immunol.*, 74: 580-588, 1984.
20. SIMONS, F.E.R. & SIMONS, K.J. - H1 receptor antagonists: clinical pharmacology and use in allergic disease. *Pediat. clin. N. Amer.*, 30: 899-914, 1983.

21. SUTHERLAND, S.K. - Serum reactions and analysis of commercial antivenoms and possible role of anticomplementary activity in "de novo" reactions to antivenoms and antitoxins. **Med. J. Aust.**, 1: 613-615, 1977.
22. SUTHERLAND, S.K. - Acute untoward reactions to antivenoms. **Med. J. Aust.**, 2: 841-842, 1977.
23. SUTHERLAND, S.K. - Antivenom use in Australia. Premedication, adverse reactions and the use of venom detection kits. **Med. J. Aust.**, 157: 734-739, 1992.
24. SUTHERLAND, S.K. & LOVERTING, K.E. - Antivenoms: use and adverse reactions over a 12 month period in Australia and Papua New Guinea. **Med. J. Aust.**, 2: 671-674, 1979.
25. THEAKSTON, R.D.G.; FAN, H.F.; WARREL, D.A. et al. - Use of enzyme assays to compare the effect and assess the dosage regimens of three Brazilian *Bothrops* antivenoms. **Amer. J. trop. Med. Hyg.**, 47: 593-604, 1992.
26. TIBBALLS, J. - Diagnosis and treatment of confirmed and suspected snake bite. Implications from an analysis of 46 paediatric cases. **Med. J. Aust.**, 156: 270-274, 1992.
27. WORLD HEALTH ORGANIZATION - Progress in the characterization of venoms and standardization of antivenoms. Geneva, WHO Offset Publication, 1981. no. 58.

Recebido para publicação em 16/12/1993.

Aceito para publicação em 05/07/1994.