Estudo comparativo da patogenesia de quatro medicamentos homeopáticos de origem ofídica: relação da composição das toxinas e espécie de serpente

Gustavo Henrique da Silva¹; Pedro Folgueri Silveira²; Caio Leite Ascava²; Anamélia Frozoni Lomonaco^{1*}

Resumo

Um dos fundamentos tradicionais da homeopatia é a experimentação no indivíduo sadio. Isto é, antes de ser utilizados na clínica através da lei dos semelhantes, as substâncias ou drogas são testadas em sujeitos sadios a fim de se identificar com precisão os sinais e sintomas que provocam. Os medicamentos homeopáticos produzidos a partir de toxinas ofídicas apresentam relevante utilização terapêutica, sobretudo *Lachesis muta*. O objetivo do presente estudo foi comparar a sintomatologia de quatro medicamentos homeopáticos de origem ofídica, *Elaps corallinus*, *Bothrops lanceolatus*, *Crotalus horridus* e *Lach*, obtida através de experimentação patogênica, visando relacionar as ações comuns e discutir as diferenças bioquímicas que justificam as especificidades de cada um. A relação entre as descrições patogênicas dos medicamentos *Lach*, *Elaps*, *Crot-h* e *Both-l* apresentam muitas características comuns com os acidentes ofídicos provocados por *Lachesis muta*, *Micrurus corallinus*, *Crotalus horridus* e *Bothrops jararaca*, respectivamente, fato que justifica a utilização de informações toxicológicas como contribuição para a matéria médica homeopática. Conclui-se que os medicamentos estudados apresentam características patogênicas comuns com eventos hemorrágicos, inflamatórios e neurotóxicos, porém, separadamente, guardam detalhes individuais e clinicamente específicos, sendo impossível a descrição de uma patogenesia única para os medicamentos elaborados a partir das diferentes espécies de serpentes. A composição de cada toxina justifica a maioria das ações patogênicas dos respectivos medicamentos, bem como suas semelhanças com os relatos dos acidentes ofídicos.

Palavras-chave

Homeopatia; Experimentações patogênicas; Venenos ofídicos

Comparative study of the pathogenetic symptoms of four homeopathic medicines derived from snakes: relationship between venom composition and snake species

Abstract

One of the traditional foundations of homeopathy is the proving of medicines in healthy individuals. This to say, before used in clinical practice by means of the law of similarity, substances or drugs are tested in healthy volunteers to establish the signs and symptoms they cause with full precision. Homeopathic medicines prepared from snake venoms are used quite often in clinical practice, *Lachesis muta* in particular. The aim of the present study was to compare the set of pathogenetic symptoms of four homeopathic medicines derived

*¹Professores, ²acadêmicos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas), São Paulo, Brasil. ✉ gustavohs@puc-campinas.edu.br

from snakes, i.e., *Elaps corallinus*, *Bothrops lanceolatus*, *Crotalus horridus*, and *Lach* to correlate common actions, and discuss the biochemical differences that account for each one's specificities. The pathogenetic descriptions of *Lach*, *Elaps*, *Crot-h* and *Both-l* exhibit many traits in common with the effects of the venoms of *Lachesis muta*, *Micrurus corallinus*, *Crotalus horridus* and *Bothrops jararaca*, respectively, which justifies the inclusion of toxicological data in the homeopathic materia medica. We conclude that the investigated homeopathic medicines exhibit pathogenetic traits corresponding to hemorrhagic, inflammatory, and neurotoxic events, however, they also exhibit individual and clinically specific actions that hinder the elaboration of a single pathogenetic picture. The composition of each snake venom accounts for the pathogenetic action of the corresponding homeopathic medicines, as well as their similarity with snake bites.

Keywords

Homeopathy; Pathogenetic trials; Snake venoms

Introdução

A homeopatia, abordagem terapêutica fundada há mais de 200 anos, tem como um de seus mais importantes fundamentos a experimentação no indivíduo sadio. As substâncias ou drogas, antes de serem utilizadas pela lei dos semelhantes como medicamentos, são testados em indivíduos sadios a fim de se traçar com precisão os sinais e sintomas produzidos por estas em indivíduos sensíveis [1]. Além da experimentação sistematizada, a observação de eventos tóxicos acidentais, inclusive os acidentes ofídicos, contribuiu significativamente para o enriquecimento da patogenesia de muitos medicamentos. Segundo Dantas [2], três são as principais fontes da matéria médica homeopática: a toxicologia, a experimentação patogênica no indivíduo sadio e a experiência clínica. Os dados provindos da toxicologia não têm sofrido qualquer questionamento e a maneira de obtenção dos mesmos é sempre aceita. O próprio Samuel Hahnemann já havia feito essa afirmação, no parágrafo 110º do *Organon da Arte de Curar*:

“Além disso, observei que os efeitos das alterações mórbidas registrados por autores anteriores a mim como resultantes de substâncias medicamentosas quando chegam ao estômago das pessoas sadias em grande quantidade, seja por engano, seja para causar a própria morte ou a de outros, ou ainda sob outras circunstâncias, aproximavam-se muito das minhas observações ao experimentar as mesmas substâncias em mim próprio ou em outras pessoas sadias.”[3]

Os medicamentos homeopáticos produzidos a partir das toxinas ofídicas apresentam relevante utilização terapêutica, sobretudo *Lachesis muta*, sendo que muitas de suas atividades são comuns. Segundo Lathoud [4], o conjunto dos acidentes desenvolvidos pelos diferentes venenos de serpente parece não variar muito de uma espécie para outra, sendo que uma descrição comum poderia ser suficiente. Guardadas as especificidades da composição de cada veneno, e conseqüentemente as ações referentes a estas, há uma intersecção em algumas características patogênicas. Basicamente são encontradas cinco classes de enzimas nos venenos de serpentes: oxidorreductases, hidrolases, glicosidases, proteases e lipases, fazendo parte desta última classe as fosfolipases e acetilcolinesterases [5].

Hemorraginas, miotoxinas do tipo fosfolipase A_2 com atividade mionecrosante e metaloproteínas ácidas com ação vasculotóxica também estão presentes na toxina de *Bothrops jararaca* [6]. Desta forma, o acidente botrópico é caracterizado por coagulabilidade, com ativação da cascata da coagulação e consumo de fibrinogênio levando à incoagulabilidade sanguínea e à síndrome da coagulação intravascular disseminada; ativação do fator X, com consumo dos fatores V, VII e as plaquetas; atividade proteolítica decorrente da ação citotóxica direta das frações proteolíticas sobre os tecidos, podendo haver liponecrose, mionecrose e lise das paredes vasculares; ação vasculotóxica destruindo e rompendo a membrana basal de capilares [7].

A toxina de *Crotalus horridus* apresenta em sua composição crotamina, crotoxina (crotaponia e fosfolipase A_2), giroxina, convulxina, 5-nucleotidases, fosfodiesterases, enzimas tipo trombina e L-aminoxidases, produzindo coagulabilidade, ação miotóxica com rbdomiólise (e aumento da mioglobina sanguínea e urinária); ação neurotóxica pela crotoxina, que provoca bloqueio da junção neuromuscular e produz vômito, salivação, diarreia e convulsões; ação nefrotóxica direta e indireta causada pela mioglobinúria decorrente da rbdomiólise; ação hepatotóxica com alteração de transaminases e degeneração hídrica [7].

Os venenos de cada espécie apresentam algumas características comuns, destacando-se os de *Lachesis muta* e *Bothrops lanceolatus*, uma vez que ambos apresentam em sua constituição proteases, fosfolipases e hialuronidases, e promovem a liberação de substâncias pró-inflamatórias (bradisininas, prostaglandinas, histamina e serotonina), estimulam a formação de microtrombos na circulação, além do fator hemorrágico [7]. No entanto, cada toxina apresenta grande especificidade de composição e consequentemente de ação, o que pode refletir-se na patogenesia homeopática dos medicamentos.

O veneno de *Micrurus corallinus* apresenta como principal componentes neurotoxinas de baixo peso molecular, responsáveis pela ação neurotóxica, manifestada através do bloqueio pré e pós-sináptico da junção neuromuscular [7].

O veneno de *Lachesis muta* apresenta, além dos componentes já citados, arginil-ester-hidrolases [8], enzimas semelhantes à trombina [9], fibrinogenase [10] e cininogenase [11]. O conjunto de componentes é responsável pela neurotoxicidade, hemorragia e atividade anticoagulante e miotoxicidade. A fosfolipase A_2 (PLA_2) induz edema, resposta inflamatória e afeta a agregação plaquetária [12]. Miotoxinas com a estrutura molecular de PLA_2 estão entre as principais responsáveis pela necrose muscular, tal como descrito em vítimas de envenenamento por serpentes [13]. Tais miotoxinas induzem necrose em células musculares, por uma via específica conforme demonstrado por Ownby [14]. Efeitos citolíticos foram observados em células endoteliais e musculares esqueléticas *in vitro* [15]. O fator hemorrágico laquéico I (LHF-I) é uma metaloproteína ácida de 100 kDa com elevada atividade hemorrágica [13-16], e o fator hemorrágico laquéico II (LHF-II) é uma metaloproteinase de 22 kDa [17], que apresenta elevada atividade proteolítica e relativamente baixo efeito hemorrágico [17,18].

O medicamento homeopático *Lachesis muta* é um policresto, cuja patogenesia foi inicialmente descrita por Hering em 1828, sendo produzido a partir da secreção da glândula maxilar de *Lachesis muta*. *Lachesis muta* é a maior espécie de serpente peçonhenta da América, conhecida popularmente como surucucu-pico-de-jaca, que pode alcançar 3,5 m de comprimento [19]. Antes duas subespécies eram reconhecidas, *L. m. muta* para Amazônia e *L. m. rhombeata* para Mata Atlântica, entretanto, Fernandes *et al.* [20] revelaram que se trata de uma espécie monotípica (sem subespécies).

Bothrops lanceolatus é um medicamento cuja patogenesia foi descrita por Ozanan, sendo o ponto de partida o veneno fresco de *Bothrops jararaca*. De acordo com a classificação taxonômica, *Bothrops lanceolatus* e *Bothrops jararaca* são espécies diferentes. *Bothrops lanceolatus* (Ordem: Squamata, Subordem: Serpentes; Família: Crotalinae) é endêmica na Martinica, sendo popularmente chamada de cabeça-de-lança da Martinica ("fer-de-lance ") ou jararaca martinicana [21,22]. *B. lanceolatus* não é encontrada em outras partes do mundo e não apresenta subespécie reconhecidas atualmente [23]. *Bothrops jararaca*, conhecida popularmente por jararaca, é uma das principais serpentes causadoras de acidentes nas regiões sudeste, sul e centro-oeste do Brasil [24], também presente no nordeste na Bahia [25]. Atualmente, com a mudança da classificação das serpentes peçonhentas brasileiras, seu nome científico passou a ser *Bothropoides jararaca* [26]. Apesar das duas espécies serem diferentes, segundo Soares [27] na homeopatia *Bothrops lanceolatus* e *Bothrops jararaca* se referem ao mesmo medicamento, sendo utilizados como sinonímia.

A patogenesia homeopática de *Crotalus horridus* foi descrita inicialmente por Hering em 1837 e é produzido a partir da secreção da glândula maxilar de *Crotalus horridus*. *Crotalus horridus*, conhecida como cascavel da madeira, é uma espécie de serpente venenosa encontrada no leste e nordeste dos Estados Unidos, apresentando população significativa nestas regiões [28]. Não há subespécies são reconhecidos atualmente [29].

O medicamento *Elaps corallinus* ou *Micrurus corallinus* foi inicialmente descrito por Benoit Mure em 1849, sendo seu ponto de partida é o veneno contido na glândula maxilar de *Micrurus corallinus* [27]. É uma espécie abundante nas regiões litorâneas do sul e sudeste do Brasil, ocorrendo também no interior até o estado do Mato Grosso do Sul, apresentando padrão específico de mônades (sequência de anéis pretos únicos ao longo do corpo) [30]. Há diferença na ação da toxina de *M. corallinus em relação* às espécies de tríades do complexo *frontalis* (*M. altirostris*, *M. brasiliensis*, *M. frontalis* e *M. tricolor*). Enquanto o veneno de *M. corallinus* apresenta ações pré e pós-juncionais, as espécies do complexo *frontalis* não apresentam ação pré-sináptica e o envenenamento pode ser revertido ministrando drogas anticolinesterásicas como neostigmine [31].

De acordo com a descrição acima, o objetivo do presente estudo foi comparar a patogenesia de quatro medicamentos homeopáticos de origem ofídica, *Elaps*, *Both-l*, *Crot-h* e *Lach* obtida pela experimentação patogênica homeopática, visando relacionar as ações comuns e discutir, com base nos conhecimentos toxicológicos (toxicológicos) da atualidade, as diferenças bioquímicas que justificam as especificidades de cada um.

Metodologia

O estudo foi desenvolvido por meio de revisão da literatura, sendo que as informações sobre a patogenesia dos medicamentos (tabela 01) foram obtidas das matérias médicas de Vijnovsky [32], Lathoud [2], Nilo Cairo [33], Vannier e Poirier [34] e Boericke [35]. O levantamento bibliográfico foi realizado utilizando-se as bases dados PubMed, Scielo e Domínio Público e as palavras-chave utilizadas foram *Micrurus corallinus*, *Bothrops jararaca*, *Crotalus horridus* e *Lachesis muta*.

Comparação das patogenesias e relação com a ação dos respectivos venenos ofídicos

A análise do Quadro 1 mostra muitas características patogenéticas comuns entre os venenos, sobretudo a ação hemorrágica. Isso é explicado pela existência de componentes proteolíticos e hemorrágicos nos venenos de *Lachesis muta* e *Bothrops jararaca* que expressam marcadamente esta ação, e de componentes miotóxicos na toxina de *Crotalus horridus*, que é responsável indiretamente pela ação hemorrágica (Quadro 3). No caso do envenenamento por *Micrurus corallinus*, os eventos hemorrágicos são mais discretos, o que também corresponde à patogenesia de *Elaps*, por não haver componentes miotóxicos, proteolíticos nem hemorrágicos neste veneno. Mesmo assim, Barros e colaboradores [36] descreveram ação hemolítica e hemorrágica em acidentes com esta espécie.

As características mentais são bastante peculiares para cada um dos medicamentos, sendo que *Lach*, por ser um policrosto, apresenta uma amplitude maior de características, como, por exemplo, a excessiva loquacidade, vivacidade ao anoitecer e comportamento agressivo [12]. Há semelhança quanto à lateralidade de ação, direita, excetuando *Lachesis*, porém esta característica não pode ser explicada pela fisiopatologia do envenenamento ou pela composição da toxina.

Pese a essas diferenças na esfera mental, uma característica é comum para os quatro medicamentos homeopáticos: a prostração, fadiga, esgotamento, insônia e perturbações do sono, que se sugere estar relacionados aos eventos que ocorrem no envenenamento. Neste há liberação de diversas substâncias pró-inflamatórias, neurotransmissores, ativação de componentes do sistema imunológico, com elevação da atividade metabólica geral do corpo, levando, em um segundo momento, ao quadro de fraqueza e prostração.

Há uma grande coincidência de características na patogenesia dos quatro medicamentos quanto à atividade motora. Hemiplegia, paresias e paralisias são descritas nos quatro medicamentos, associadas com rigidez/dores reumáticas (exceto *Both-l*), o que se associa à constituição da toxina, visto que é descrita intensa atividade neurotóxica (responsável por estes eventos) para *Micrurus corallinus*, *Crotalus horridus* e *Lachesis muta* (Quadro 2, item 'd' e Quadro 3) e atividade mais discreta para *Bothrops jararaca*, porém com elevada atividade miotóxica. A mesma justificativa pode ser utilizada para a descrição de vertigens e cefaleias (Quadro 1, item 'e') nas patogenesias desses três medicamentos.

Quanto às características relacionadas à região ocular e também à visão, há descrição na patogenesia dos quatro medicamentos de alterações relacionadas aos eventos hemorrágicos e, por isso, a presença das colorações amarelas e vermelhas em esclerótica e conjuntiva (Quadro 1, item 'f'). Essas atividades se relacionam à ação das toxinas, que, conforme citado anteriormente, apresentam principalmente atividade hemorrágica, sendo também observado paralisia, diplopia e ambliopia. A relação mais específica nesta esfera está ainda na atividade neurotóxica de *Micrurus corallinus*, *Crotalus horridus* e *Lachesis muta*, que se expressa nas várias alterações ópticas descritas nas respectivas patogenesias. Novamente, as alterações auditivas apresentam justificativa semelhante, uma vez que somente são observadas nestes venenos com elevada ação neurotóxica, além dos efeitos hemorrágicos já esclarecidos (Quadro 1, item 'f'). Conforme observado no Quadro 2, item 'g', não há registro de alterações auditivas em nenhum dos envenenamentos em discussão.

Na pele, as patogenesias são bastante variáveis e com especificidades, porém há um ponto em comum nos eventos hemorrágicos, presentes nos quatro medicamentos, porém com mais profundidade em *Both-I* e *Lach*, que são as toxinas mais hemorrágicas e proteolíticas (comparar Quadro 1, item 'h' e Quadro 2, item 'h').

No aparelho respiratório, as alterações patogênicas se relacionam aos eventos hemorrágicos e proteolíticos das toxinas, em que pese somente haver descrição de hemorragia respiratória no acidente causado por *Bothrops lanceolatus*, considerando-se a composição dos outros venenos, epistaxe e hemoptise seriam plenamente possíveis (Quadro 1, item 'i'). De certa maneira, é surpreendente que não haja na patogenia de *Elaps* descrição de insuficiência respiratória devido à paralisia muscular (Quadro 2, item 'i'), principalmente tendo-se em vista sua atividade neurotóxica, com bloqueio pré- e pós-sináptico de junção neuromuscular [7].

No aparelho digestório, a característica comum das quatro patogenesias é a dificuldade de deglutição e ardência na garganta (Quadro 1, item 'j'), sendo este sinal descrito nos acidentes com as serpentes estudadas como constrição e paralisia (Quadro 2, item 'j'). No envenenamento por *Micrurus corallinus* e por *Crotalus horridus*, há descrição de dificuldade de deglutição devido à paralisia do véu palatino, sensação de constrição na garganta e sufocação, relacionadas à paralisia dos músculos respiratórios. Essa descrição correlaciona-se com as respectivas patogenesias. Sugere-se que a ardência esteja relacionada ao componente proteolítico, sobretudo dos venenos de *Lachesis muta* e *Bothrops lanceolatus*. Nessas patogenesias, há novamente evidência das atividades hemolíticas e hemorrágicas das toxinas, tendo em vista os diversos sinais e sintomas que se relacionam a presença ao extravasamento de sangue, tais como fezes escuras, hemorragia intestinal, hematêmese e hemorroidas, entre outros. Na patogenesia homeopática de *Crot-h* está descrito, diferentemente das demais, hepatomegalia e icterícia, e estas se correlacionam perfeitamente ao acidente crotálico, em que a toxina apresenta hepatotoxicidade [7].

Os sintomas e sinais relacionados ao trato geniturinário apresentam muitas semelhanças, pese não haver qualquer descrição patogênica sobre alterações neste sistema em *Both-I* (Quadro 1, item 'k'). Este fato também é surpreendente, pois apesar de

todas as serpentes estudadas apresentarem venenos com ação renal, no acidente botrópico ocorrem alterações renais de elevada gravidade, incluindo insuficiência renal aguda [6,7,38]. As lesões renais provocadas pelas serpentes do gênero *Micrurus* não apresentam consequências importantes no envenenamento, porém devem ser consideradas na toxicidade global do acidente [39]. Na patogenesia de *Elaps*, *Crot-h* e *Lach* se observa exacerbação da menstruação, com aumento de frequência e de quantidade, talvez pela relação com a atividade hemorrágica e proteolítica dos venenos (embora o veneno de *Micrurus corallinus* quase não apresente essas atividades). Hematúria também é descrita nesses três medicamentos, no entanto cabe destacar que no caso de *Croth-h*, a hematúria pode ter sido descrita erroneamente, pois nos envenenamentos crotálicos, a mioglobinúria é mais significativa (e no aspecto da urina se assemelha a hematúria). No entanto, em 1837, quando essa patogenesia foi descrita por Hering, este diagnóstico diferencial não era realizado. Outra característica comum entre as patogenesias de *Crot-h* e *Lach* é a intensificação do desejo sexual, porém esta manifestação não ocorre no acidente ofídico e tampouco pode ser explicada pela constituição das toxinas.

Alterações linfáticas são descritas nas quatro patogenesias e são facilmente relacionadas aos eventos do envenenamento (Quadro 1, item 'l'), uma vez que as toxinas apresentam substâncias pró-inflamatórias, como proteases, fosfolipases e hialuronidases, além de provocar liberação de bradicininas, prostaglandinas, histamina e serotonina [7], exceto no acidente elapídico.

Na patogenesia homeopática de *Elaps* não são observadas alterações relacionadas ao sistema cardiovascular, no entanto, no acidente elapídico ocorre cardiotoxicidade, hemorragia e edema (Quadro 2, item 'm'). Nos outros medicamentos, há predominância dos eventos hemorrágicos, trombogênicos e edematogênicos (Quadro 1, item 'm'), o que está de acordo com as características do acidente, sendo que na patogenesia de *Crot-h* há grande descrição de eventos cardíacos e isto pode ter relação com a atividade miotóxica bastante acentuada deste veneno, embora este tipo de manifestação não tenha sido relatada em acidentes ofídicos. A hipotensão é descrita no acidente por *Crotalus horridus* e *Lachesis muta*, porém não é relatada na patogenesia homeopática dos medicamentos, o que é facilmente compreendido uma vez que a descrição patogênica está baseada na descrição de sinais e sintomas, além disso, os equipamentos para aferição de pressão arterial foram desenvolvidos só no século XX.

Discussão

As descrições patogênicas homeopáticas dos medicamentos *Lach*, *Elaps*, *Crot-h* e *Both-l* apresentam muitas características comuns com os acidentes ofídicos provocados, respectivamente, por *Lachesis muta*, *Micrurus corallinus*, *Crotalus horridus* e *Bothrops jararaca*. Por um lado, isso não é surpreendente, em função da utilização de informações toxicológicas como contribuição para a matéria médica homeopática [2]. Por outro lado, é quase espantoso que a descrição patogênica, realizada utilizando-se doses ponderais ou diluídas do veneno por via oral, apresente tantas características comuns com o envenenamento, que ocorre de maneira parenteral e com dose maciça de toxina.

Certamente, essa observação corrobora as teorias que sustentam a homeopatia e que regem a ação do medicamento homeopático, conforme a nota de Hahnemann no parágrafo 11º do *Organon da Arte de Curar* “Aquela pequeníssima dose pode, portanto, conter, quase inteiramente, a força medicinal imaterial pura, livremente desenvolvida, e realizar, apenas dinamicamente, tantas ações quantas nunca podiam ser obtidas pela substância medicinal bruta, tomadas mesmo em doses altas.” [3]

A experimentação patogenética ideal se baseia na administração de medicamentos dinamizados a indivíduos sadios, evitando-se a confusão entre os verdadeiros efeitos patogenéticos das substâncias e os sintomas da doença, no entanto a matéria médica homeopática clássica é composta pelo conjunto de sinais e sintomas descritos nas experimentações das substâncias em indivíduos doentes e sadios, em doses ponderais e infinitesimais, contendo todos os estados mórbidos artificiais que permitam a aplicação da similitude terapêutica [40]. Nesse sentido, os relatos clínicos dos acidentes ofídicos podem complementar as patogenesias homeopáticas existentes, tendo-se em vista que, conforme apresentado anteriormente, muitos detalhes, sinais e sintomas dos envenenamentos das espécies de serpente estudadas, não estão relatados nas patogenesias, porém certamente estão incluídos dentro do escopo terapêutico de seus respectivos medicamentos homeopáticos. A utilização de informações toxicológicas como complemento às patogenesias homeopáticas é segura e agrega informações atualizadas, incluindo parâmetros clínicos-laboratoriais não existentes à época da experimentação patogenética dos medicamentos estudados. Essa alternativa se torna mais simples, porém tão confiável quanto à realização de novas experimentações patogenéticas homeopáticas visando a atualização das existentes.

No presente estudo comparativo há uma lacuna que dificilmente será preenchida: os sinais e sintomas das esferas emocional e mental. O detalhamento desses é bastante evidente nas patogenesias, sobretudo de *Lach*, no entanto muito pouca informação há nos relatos clínicos do envenenamento. No caso das patogenesias, a descrição deles é imprescindível e contemplado na experimentação patogenética pura [41], no entanto é pouco fundamental para o diagnóstico e tratamento do acidente ofídico.

Existem detalhes descritos para o envenenamento ofídico que muitas vezes não correspondem à respectiva patogenesia homeopática, como é o caso da hipotensão, mioglobinúria, e outras. Guermompresz descreve precisamente o que poderia justificar essa questão em relação à experimentação patogenética do final do século XVIII e início do XIX: “O termômetro não era utilizado; a urina era provada e olhada; não se auscultava (Laenec, 1818); os micróbios eram desconhecidos (Pasteur 1862)” [42]. É evidente que esse fato não desqualifica as patogenesias descritas em épocas anteriores, ao contrário, confirma observações registradas e as complementa com características e detalhes obtidos a partir da clínica médica atual. Intoxicações graves ou mesmo mortais causadas por substâncias tóxicas são utilizadas desde a época de Hahnemann para complementar a experimentação humana, sendo uma importante origem de sintomatologia orgânica encontrada nas patogenesias [42]. Segundo Nazareth e Feitas [43], as informações e a utilização do veneno da *Bothrops jararaca* em altas diluições ainda é bastante restrito, uma vez que o quadro clínico local e sistêmico ainda não apresenta a profundidade necessário para a composição

da matéria médica relacionada às diversas ações sobre o ser humano e mamíferos em geral, e da mesma forma acontece com os demais medicamentos de origem ofídica.

Há mais um fator que deve ser discutido e que contribui para justificar pequenas diferenças entre a patogenesia dos medicamentos e o acidente ofídico: a composição dos venenos de serpentes é influenciada por uma série de fatores como a origem geográfica, a sazonalidade, a idade, o sexo, além do tipo de presa da qual se alimentam [5, 6, 44-46]. Ainda, a gravidade e o resultado do acidente dependem de outros fatores: localização da mordida, tamanho da serpente, condição das glândulas de veneno e dos dentes, ângulo e duração da picada, microflora da boca da serpente e da pele da vítima, estado, peso, saúde e idade da vítima e atividade desta após a mordida (influenciando a dispersão do veneno) [47]. Dessa forma, para serpentes da mesma espécie, pode haver diferenças na composição do veneno, resultando numa variabilidade mínima tanto nas características do medicamento, quanto do próprio envenenamento. Sugere-se que essas diferenças sejam sutis, pois a composição das peçonhas das serpentes, mesmo considerando-se as variações apresentadas, permanecem com uma composição estável, contendo cerca de 25% de sólidos totais, dos quais cerca de 70 a 90% são proteínas e polipeptídeos com relativamente elevada massa molecular, e o restante corresponde a substâncias de baixa massa molecular, como carboidratos, lipídeos, aminas biogênicas, peptídeos, aminoácidos, nucleotídeos, compostos inorgânicos e íons [48].

As indicações terapêuticas dos medicamentos, evidentemente, são condizentes com suas patogenesias homeopáticas, como pode ser verificado no Quadro 4. O emprego terapêutico de cada medicamento é bastante específico, contendo muitas indicações que diferem de um para outro, sendo poucas as indicações comuns, sempre relacionadas aos eventos hemorrágicos. *Elaps* apresenta ação clínica direcionada às manifestações gástricas, nasais e do aparelho auditivo, sendo importante nas paralisias e nos sintomas tuberculínicos. *Both-I* tem atividade marcante nas hemorragias e trombozes, porém é clinicamente efetivo nos distúrbios de fala (afasia e disartria), septicemia, congestão pulmonar e hemiplegia. Nazareth e Freitas [43] afirmam que doenças infecciosas de origem bacteriana, como a tuberculose e a lepra, e autoimune, como o lúpus eritematoso sistêmico, podem ser tratados com *Both-I* por apresentar, indiretamente, associação, pela via similitude, à falha do sistema complemento. Aspectos clínicos de ação, como hipertensão, sudorese, hipotermia e necrose devem ser observados. *Crot-h* apresenta ação terapêutica relevante na septicemia, febre amarela e escarlatina [33-35] e tem sido utilizado frequentemente na clínica atual devido a sua ação bastante acentuada em eventos hemorrágicos. Marino [49] sugere a utilização de um complexo homeopático na profilaxia da dengue, que inclui *Crot-h* 30 cH, por apresentar semelhança com o quadro clínico da dengue hemorrágica. *Lach* apresenta uma utilização clínica muito ampla, pois conforme descrito anteriormente, é um policresto. É um medicamento com ação relevante na esfera emocional e psicológica, sobretudo nos delírios, adinamia, tristeza e melancolia. Também apresenta ação nos distúrbios hemorrágicos e de coagulação, porém na atualidade e muito utilização no tratamento dos sinais e sintomas relacionados à menopausa, havendo comprovação científica de sua efetividade terapêutica [50-51].

Conclusão

A homeopatia, cujos conceitos foram desenvolvidos e sedimentados ao longo de mais de 200 anos, se mostra muito atual e profundamente relacionada com a medicina contemporânea. No presente estudo, foi possível evidenciar que a patogenesia homeopática de importantes medicamentos de origem ofídica descritos há mais de 150 anos apresenta sinais e sintomas muito semelhantes aos registros atuais dos acidentes com serpentes venenosas. Com base nas informações levantadas na literatura e nas comparações realizadas, conclui-se que os medicamentos *Lach*, *Elaps*, *Both-I* e *Crot-h* apresentam características patogenéticas comuns, como eventos hemorrágicos, inflamatórios e neurotóxicos, porém, separadamente, guardam detalhes individuais e clinicamente específicos, sendo impossível a descrição de uma patogenesia única para os medicamentos elaborados a partir das diferentes espécies de serpente como sugere Lathoud [2]. A composição de cada toxina das serpentes estudadas, *Lachesis muta*, *Micrurus corallinus*, *Bothrops jararaca* e *Crotalus horridus*, justifica a maioria das ações patogenéticas dos respectivos medicamentos, bem como suas semelhanças com os relatos dos acidentes ofídicos.

A descrição toxicológica dos envenenamentos ofídicos, as comparações e as discussões realizadas no presente estudo contribuem como complementação das patogenesias homeopáticas, uma vez que agregam informações atualizadas, incluindo parâmetros clínico-laboratoriais, não existentes à época da experimentação patogenética dos medicamentos estudados, podendo ser de utilidade na terapêutica homeopática.

Agradecimentos

À Pontifícia Universidade Católica de Campinas pelo apoio.

Referências

1. Cornillot P. Tratado de homeopatia. Porto Alegre: Artmed; 2005.
2. Dantas F. Experimentação patogenética: abordagem metodológica. Anais do XVIII Congresso Brasileiro de Homeopatia. Revista do Instituto Homeopático Brasileiro; 2006:15-20.
3. Hahnemann S. Organon da arte de curar. Belo Horizonte: Hipocrática Hahnemanniana; 2005.
4. Lathoud JA. Estudos de matéria médica homeopática. São Paulo: Organon; 2004.
5. Jorge da Silva N, Aird SD. Prey specificity, comparative lethality and compositional differences of coral snake venoms. Comp Biochem Physiol C.2001;128: 425-456.
6. Ferreira, ATS. Caracterização das nucleotidasas presentes no veneno da serpente *Bothrops jararaca*: ênfase para as atividades ATPase e ADPase [tese]. Campos do Goytacazes: Universidade Estadual do Norte Fluminense; 2006.
7. Barravieira B. Estudo clínico dos acidentes ofídicos. Rio de Janeiro: EPUB; 1999.

8. Silva LM, Diniz CR, Magalhães A. Purification and partial characterization of an arginine- ester-hydrolase from the venom of the Bushmaster snake *Lachesis muta noctivaga*. *Toxicon*. 1995; 28: 707-18.
9. Magalhães A, Oliveira GJ, Diniz CR. Purification and partial characterization of a thrombin-like enzyme from the venom of the Bushmaster snake. *Toxicon*. 1981; 19: 279-94.
10. Sanchez EF, Magalhães A, Diniz CR. Purification of a hemorrhagic factor (LHF-I) from the venom of the Bushmaster snake, *Lachesis muta muta*. *Toxicon*. 1987; 25: 611-9.
11. Torres Jr R, Torres AMA, Arroyo-Parejo MA. Coagulation disorders in bushmaster envenomation. *Lancet*. 1995; 346: 449-50 (letter).
12. Fuly AAL, Calil-Elias S, Zingali RB, Guimarães JA, Melo PA. Myotoxic activity of an acidic phospholipase A₂ isolated from *Lachesis muta* (Bushmaster) snake venom. *Toxicon*. 2000; 38: 961-72.
13. Mebs D, Ownby CL. Myotoxic components of snake venoms: their biochemical and biological activities. *Pharmac Ther*. 1990; 48: 223-36.
14. Ownby CL. Locally acting agents: myotoxins, hemorrhagic toxins and dermonecrotic factors. In: Shier WT, Mebs D. (Eds.). *Handbook of toxinology*. New York: Marcel Dekker; 1990. p.601-54.
15. Lomonte B, Angulo Y, Rufini S, Chow W, Giglio JR, Ohno M, Daniele JJ, Geoghegan P, Gutiérrez JM. Comparative study of the cytolytic activity of myotoxic phospholipases A₂ on mouse endothelial (tEnd) and skeletal muscle (C2C12) cells in vitro. *Toxicon*. 1999; 37:145-58.
16. Sanchez EF, Costa MIE, Chavez-Olortegui C, Assakura MT, Mandelbaum FR, Diniz CR. Characterization of a hemorrhagic factor, LHF-I, isolated from the bushmaster snake (*Lachesis muta muta*) venom. *Toxicon*. 1995; 33:1653-67.
17. Sanchez EF, Magalhães A, Mandelbaum FR, Diniz CR. Purification and characterization of hemorrhagic factor II from the venom of the bushmaster snake (*Lachesis muta muta*). *Biochim Biophys Acta*. 1991; 1074: 347-56.
18. Sanchez EF, Cordeiro MN, de Oliveira EB, Juliano L, Prado ES, Diniz CR. Proteolytic specificity of two hemorrhagic factors, LHF-I and LHF-II, isolated from the venom of the bushmaster snake (*Lachesis muta muta*). *Toxicon*. 1995; 33:1061-9.
19. Melgarejo AR. Serpentes peçonhentas do Brasil. In: Cardoso JLC, França OSF, Wen FH, Málaque CMS, Haddad Jr V (orgs.). *Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes*. São Paulo: Sarvier, 2003. p. 33-61
20. Fernandes DS, Franco FL, Fernandes R. Systematic revision of the genus *Lachesis* Daudin, 1803 (Serpentes, Viperidae). *Herpetologica*. 2004; 60: 245-260.
21. McDiarmid RW, Campbell JA, Touré T. Snake species of the world: a taxonomic and geographic reference. Washington, D.C.: Herpetologists' League; 1999.
22. Warrell DA. Snakebites in Central and South America: epidemiology, clinical features, and clinical management. *Bothrops lanceolatus*. In: *The Venomous Reptiles of the Western Hemisphere*. Campbell JA, Lamar WW (Eds.). New York: Cornell University Press; 2004. pp. 743–4.
23. Resiere D, Mégarbane B, Valentino R, Mehdaoui H, Thomas L. *Bothrops lanceolatus* bites: guidelines for severity assessment and emergent management. *Toxins*. 2010; 2: 163-173.

24. Ribeiro LA, Jorge MT. Acidente por serpentes do gênero *Bothrops*: série de 3.139 casos. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1997; 30: 475-80.
25. Lira-Da-Silva RM, Mise YF, Casais-E-Silva L, Ulloa J, Hamdan B, Brazil TK. Serpentes de importância médica do Nordeste do Brasil. *Gazeta Médica da Bahia*. 2009; 79: 7-20.
26. Bernarde, PS. Mudanças na classificação de serpentes peçonhentas brasileiras e suas implicações na literatura médica. *Gazeta Médica da Bahia*. 2011; 81(01): 55-63.
27. Soares AAD. Dicionário de medicamentos homeopáticos. São Paulo: Santos; 2005.
28. Conant R. A Field guide to reptiles and amphibians of Eastern and Central North America. 2ª Ed. Boston: Houghton Mifflin Company; 1975.
29. ITIS - Integrated Taxonomic Information System. Report *Crotalus horridus* Linnaeus, 1758 Taxonomic Serial Nº: 174306 acesso em 11/11/2012 http://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=174306
30. Tsai IH. Phospholipase A₂ of Asian snake venoms. *J Toxicol Toxin Rev*. 1997; 16: 79–114.
31. Felsenstein J. Confidence limits on phylogenies: an approach using the bootstrap. *Evolution*. 1985; 39: 783–91.
32. Vijnovsky B. Tratado de matéria médica homeopática. São Paulo: Organon; 2003.
33. Cairo N. Guia de medicina homeopática. 24ª ed. São Paulo: Livraria Teixeira; 2007.
34. Vannier L, Poirier J. Tratado de matéria médica homeopática. 9ª ed. São Paulo: Andrei, 1987.
35. Boericke W. Matéria médica homeopática com índice terapêutico. Rio de Janeiro: Benjamin Fraenkel; 1993.
36. Barros ACS, Fernandes DP, Ferreira LCL, Santos MC. Local effects induced by venoms from five species of genus *Micrurus* sp (coral snakes). *Toxicon*. 1994; 32: 445-52.
37. Auto HJF. Animais peçonhentos. 2ª ed. Maceió: Edufal; 1999.
38. FUNASA. Ministério da Saúde. Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos. 2ª ed. Brasília: Fundação Nacional de Saúde; 2001.
39. Roodt AR, Lago NR, Stock RP. Myotoxicity and nephrotoxicity by *Micrurus* venoms in experimental envenomation. *Toxicon*. 2012; 59: 356–364.
40. Teixeira, MZ. Novos medicamentos homeopáticos: uso dos fármacos modernos segundo o princípio da similitude. *Revista de Homeopatia*. 2012; 75 (1): 39- 53.
41. Dias, AF. Homeopatia: manual de técnica homeopática. 2ª ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 1999.
42. Guermompmez M. Princípios fundadores da homeopatia atual. In: Tratado de homeopatia, Cornillot P. (org.) Porto Alegre: Artmed; 2005. p.59-70.
43. Nazareth ECG, Freitas FJ. Therapeutic possibilities of *Bothrops jararaca* in high dilution. *Int J High Dilution Res*. 2011; 10(36): 215-217.
44. Chippaux JP, Williams V, White J. Snake venom variability: methods of study, results and interpretation. *Toxicon*. 1991; 29(11):1279-303.
45. Araujo FAA, SantaLucia M, Cabral RF. Epidemiologia dos acidentes por animais peçonhentos. In: Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes, Cardoso JLC, Siqueira França FO, Wen FH, Sant'ana Malaque CM, Haddad VJ (eds). São Paulo: Sarvier; 2003. p. 6-9.
46. Junghanss T, Bodio M. Medically important venomous animals: biology, prevention, first aid, and clinical management. *Travel Medicine*. 2006; 43:1309-17.

47. Adukauskienė D, Varanauskienė E, Adukauskaitė A. Venomous snakebites. *Medicina (Kaunas)*. 2011; 47(8):461-7.
48. Jorge da Silva N, Bucarechi F. Mecanismo de ação do veneno elapídico e aspectos clínicos dos acidentes. In: *Animais Peçonhentos no Brasil*, Cardoso JL (org.) São Paulo: Sarvier; 2003. p. 99-107.
49. Marino R. Homeopathy and collective health: the case of dengue epidemics. *Int J High Dilution Res*. 2008; 7(25): 179-185.
50. Bordet MF, Colas A, Marijnen P, Masson JL, Trichard M. Treating hot flushes in menopausal women with homeopathic treatment: results of an observational study. *Homeopathy*. 2008; 97: 10–15.
51. Nayak C, Singh V, Singh K, Singh H, Gupta J, Lamba CD, et al. Management of distress during climacteric years by homeopathic therapy. *J Alt Compl Medicine*. 2011; 17(11): 1037–42.
52. Gutiérrez JM, Ownby CL. Skeletal muscle degeneration induced by venom phospholipases A₂: Insights into the mechanisms of local and systemic myotoxicity. *Toxicon*. 2003; 42:915-931.
53. Lomonte B, Angulo Y, Calderón L. An overview of lysine-49 phospholipase A₂ myotoxins from crotalid snake venoms and their structural determinants of myotoxic action. *Toxicon*. 2003; 42:885-901.
54. Teixeira CFP, Landucci ECT, Antunes E, Chacur M, Cury Y. Inflammatory effects of snake venom myotoxic phospholipases A₂. *Toxicon*. 2003; 42:947-962.
55. Alves CD. Estudo dos efeitos renais do veneno da serpente *Lachesis muta muta* [dissertação]. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará; 2010.
56. Manock SR, Suarez G, Graham D, Avila-Aguero ML, Warrell DA. Neurotoxic envenoming by South American coral snake (*Micrurus lemniscatus helleri*): case report from eastern Ecuador and review. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2008; 102: 519-27.
57. Cardoso JL, Haddad-Jr V, França FOS, Wen FH, Malaque CMS, editors. *Animais peçonhentos do Brasil: biologia, clínica e terapêutica*. 2ª ed. São Paulo: Sarvier; 2009.
58. Camey KU, Velarde DT, Sanchez EF. Pharmacological characterization and neutralization of the venoms used in the production of Bothropic antivenom in Brazil. *Toxicon*. 2002; 40: 501-9.
59. Laing GD, Moura-da-Silva AM. Jararhagin and its multiple effects on homeostasis. *Toxicon*. 2001; 45: 987-96.
60. Malbranque S, Piercecchi-Marti MD, Thomas L Barbey C, Courcier D, Bucher B, Ridarch A, Smadja D, Warrell DA. Case report: fatal diffuse thrombotic microangiopathy after a bite by the “fer-de-lance” pit viper (*Bothrops lanceolatus*) of Martinique. *Am J Trop Med Hyg*. 2008; 78: 856-61.

Quadro 1: Comparativo das patogenias descritas para os medicamentos *Elaps corallinus*, *Bothrops lanceolatus*, *Crotalus horridus* e *Lachesis muta* [2, 32, 33, 34, 35].

Sistema/local/ órgão	<i>Elaps corallinus</i>	<i>Bothrops lanceolatus</i>	<i>Crotalus horridus</i>	<i>Lachesis muta</i>
a) Mental	Medo de que o deixem sozinho Terror à chuva Medo de doença fatal Imagina que ouviu vozes Aborrecido consigo mesmo	Prostração, moleza, incapacidade de articular palavras, sem qualquer perturbação na língua	Delírio loquaz Desejo de fugir da cama Pensamento contínuo na morte Tristeza, indiferença, choro fácil Alucinações Antipatia Memória pobre, incoerente, conversas desconexas Percepção enevoada Impaciente, falador Decadência cerebral	Desconfiança Ciúme intenso Excessiva loquacidade Fala muito e apressadamente Fala dormindo Ansiedade, delírio e esgotamento mental pela manhã Ilusões e alucinações: vê fantasmas Ansiedade e desespero por salvar sua alma Memória ativa e vivacidade ao anoitecer Mordaz, censura, crítica Crueldade, desejos de vingança, perversidade Sintomas de ordem erótica: lascívia, homossexualidade, ninfomania Bipolar quanto ao trabalho Avaria, fanfarras, inveja e ateísmo
b) Lateralidade	1. Direita	1. Direita / diagonal	1. Direita	Esquerda ou de esquerda para direita
c) Geral	1. Fraqueza, prostração, desfalecimento 2. Insônia 3. Intolerância a roupas apertadas 4. Sensação de frio interior 5. Calafrios Dores como se fosse pressão de armadura Palpitações com ansiedade e tremor	1. Grande fadiga e preguiça intelectual Aspecto embrutecido, fâcias de ébrio Rosto inchado e intumescido Hemorragia por todos os orifícios do corpo Tremores nervosos. Inchaço e mole. Expressão de estupefação	1. Prostração súbita e profunda das forças vitais 2. Insônia crônica 3. Intolerância a roupas apertadas 4. Superfície do corpo fria Range os dentes dormindo Bocejos e torpor Sonolência com incapacidade de dormir	1. Esgotamento físico e mental 3. Intolerância a roupas apertadas Dores ardentes e constrições 5. Calafrios que sobem pelas costas Constrição no pescoço Transtornos na menopausa com ondas de calor Febre tifoide Febres adinâmicas
d) Motor/ membros	1. Paralisia do lado direito 2. Dores reumáticas na perna direita 3. Tremor nas mãos 4. Membros do lado direito inchados, cianóticos e com manchas vermelhas Pontos vermelhos nas pontas dos dedos	1. Hemiplegia	1. Hemiplegia 2. Dores reumáticas Nevralgia nas extremidades Dores articulares 3. Mãos tremulas, extremidades inferiores facilmente ficam dormentes	1. Hemiplegia esquerda por hemorragia cerebral 5. Rigidez reumática na nuca e pescoço Peso nos membros inferiores
e) Cabeça	1. Vertigem com tendência a cair para frente 2. Cefaleia Congestão na cabeça	Nada descrito	1. Vertigem com fraqueza e tremores 2. Cefaleia pela manhã, enxaqueca com vertigens Epilepsia, convulsões e desmaios 3. Dor de cabeça, occipital, forte, acne, lábios inchados e dormentes, rosto cor de chumbo e amarelo 4. Meningite cérebro-espinal	1. Vertigem pela manhã 2. Cefaleias violentas, congestivas e profundas Apoplexia durante o sono

Sistema/local/ órgão	<i>Elaps corallinus</i>	<i>Bothrops lanceolatus</i>	<i>Crotalus horridus</i>	<i>Lachesis muta</i>
f) Olhos	1. Pálpebras vermelhas, riscos vermelhos na esclerótica 2. Amaurose Fotofobia	1. Hemorragia na retina e conjuntiva. Amaurose. Cegueira diurna 3. Hemeralopia, dificilmente pode encontrar seu caminho depois do nascer do sol	1. Olhos amarelos, olhos que exsudam sangue, 3. Muitos sensíveis à luz, ilusões visuais, cores azuis, hemorragia não inflamatória da retina, Diplopia, dor dilacerante; incômoda	1. Escleróticas amarelas, equimose e hemorragia nos olhos
g) Ouvidos	1. Secreção fétida no ouvido direito 2. Zumbido Otagias	Nada descrito	1. Otorreia. Sangramento do ouvido 2. Surdez Vertigem auditiva Sensação de entupimento no ouvido direito	2. Ruídos e zumbidos nos ouvidos. Hipersensibilidade aos ruídos.
h) Pele	1. Secreções, eliminações e hemorragias pretas e incoaguláveis	1. Pele inchada, lívida fria com derrame hemorrágico, gangrena Antraz e erisipela maligna Pontos negros	1. Equimose Suores sanguinolentos Queda de cabelo Inchada e desbotada Sensível do lado direito Púrpura hemorrágica Freiras, cortes, erupções com pústulas, furúnculos, carbúnculos, erupções rodeadas por peles arroxeadas, salpicada e com edema	1. Sintomas de pele com cor escura ou azulada Feridas sépticas Face avermelhada com veias dilatadas Erisipela nos cotovelos Pele cianótica com inchaços preto-azulados Vesículas negras e úlceras escuras
i) Sistema respiratório	3. Hemoptise de sangue preto Afonía Coriza e catarro fétidos	Afasia Congestão pulmonar	1. Epistaxe de sangue líquido, escuro e incoagulável 2. Rouquidão 3. Hemoptise Laringite aguda Tosse seca Dispneia	1. Epistaxe com sangue escuro ou vermelho vivo 2. Rouquidão e constrição na laringe 3. Expectoração mucosa aderente e sanguinolenta
j) Sistema digestório	1. Deglutição dolorosa, ulceração na garganta Acidez estomacal 7. Gastralgia	1. Garganta vermelha e dificuldade de engolir 3. Vômitos negros e hematêmese 4. Hemorragias intestinais 7. Desconforto epigástrico	1. Sensação de constrição na garganta, não consegue engolir, seca vermelha escuro. Língua suja com pontos vermelhos e pequenos 2. Pouco apetite 3. Náuseas, vômito preto e hematêmese 4. Fezes pretas e líquidas 5. Sede extrema 6. Hepatomegalia dolorida. Icterícia generalizada	1. Garganta de cor púrpura e dificuldade de deglutição 2. Falta de apetite 8. Gengivas inchadas que sangram facilmente 9. Constipação; Fezes moles e fétidas 10. Constrição anal dolorosa Hemorragia anal Hemorroidas azuladas
k) Sistema genito-urinário	1. Hematúria Secreção uretral mucosa 2. Menstruação a cada dois à três semanas escuras ou pretas Impotência	Nada descrito.	1. Hematúria 2. Menstruações alongadas, rins inflamado, cilindros urinários; melena com sangue escuro incoagulável 3. Desejos sexuais aumentados Retenção de urina Nefrite com albuminúria	1. Urina de cor escura e espumosa 2. Menstruações regulares e negras Dor no ovário esquerdo 3. Desejos sexuais intensos, tendência a masturbação e desejos sexuais aumentados e violentos na mulher

Sistema/local/ órgão	<i>Elaps corallinus</i>	<i>Bothrops lanceolatus</i>	<i>Crotalus horridus</i>	<i>Lachesis muta</i>
l) Sistema linfático/ imunológico	1. Amígdalas inchadas Gânglios supurados	Gânglios linfáticos inchados,	Febres baixas biliosas, febre amarela,	1. Amigdalite esquerda
m) Sistema cardiovascular	Nada descrito.	1. Hemorragias de sangue preto e fluido Trombose Rosto inchado	1. Tendência a hemorragia em qualquer orifício com sangue incoagulável 2. Edema em todo corpo 3. Dor precordial, fraqueza cardíaca e angina de peito Pulso fraco e tremulo Palpitações, principalmente no período menstrual Sensação de tremor no coração	1. Hemorragia em qualquer orifício do corpo com sangue escuro e incoagulável 2. Inchaço no lado esquerdo 3. Palpitações e cardiopatias Equimoses espontâneas

Quadro 2: Características e fisiopatologia dos acidentes ofídicos causados pelas serpentes *Micrurus corallinus*, *Bothrops jararaca*, *Crotalus horridus* e *Lachesis muta*, cujos venenos correspondem ao ponto de partida, respectivamente, dos seguintes medicamentos *Elaps corallinus*, *Bothrops lanceolatus*, *Crotalus horridus* e *Lachesis muta*. *Fisiopatologia experimental verificado em toxinas de diversos gêneros *Micrurus*.

Sistema/local /órgão	<i>Elaps corallinus</i>	<i>Bothrops lanceolatus</i>	<i>Crotalus horridus</i>	<i>Lachesis muta</i>
a) Mental	Nada relatado.	Nada relatado.	Sonolência ou inquietação [38]	Tonturas [38]
b) Lateralidade	Nada relatado.	Nada relatado.	Nada relatado.	Nada relatado.
c) Geral	Vômitos [38]	Atividade Inflamatória e dor [6, 52-54] Necrose de tecidos [7] Formação de abscessos [6] Dor e edema no local da picada, náuseas, vômitos, sudorese [6,7]	Mal-estar, prostração, sudorese, náuseas, vômitos, e secura da boca podem aparecer precocemente e estar relacionadas a estímulos de origem diversas, nos quais devem atuar o medo e a tensão emocional desencadeados pelo acidente, diminuição do reflexo do vômito, alterações do paladar e olfato [38]	Hipotermia, alterações sensoriais [55]
d) Motor/ membros	Fraqueza muscular progressiva, dificuldades para manutenção da posição ereta, mialgia localizada ou generalizada [38] Miotoxicidade [36]	Miotoxicidade [6, 52-54]	Incapacidade de movimentação, dores musculares generalizadas (mialgias) [6,7]	Alterações neurotóxicas [12]
e) Cabeça	Fácies miastênica ou neurotóxica [7, 38] Neurotoxicidade [11]	Hemorragia intracraniana [6]	Fácies miastênica (fácies neurotóxica de Rosenfeld) evidenciadas por ptose palpebral uni ou bilateral, flacidez da musculatura da face, alteração do diâmetro pupilar [7, 38]	Alterações neurotóxicas [12]
f) Olhos	Ptose palpebral [7,38]	Nada relatado	Oftalmoplegia, podendo existir dificuldade de acomodação (visão turva) e/ou visão dupla (diplopia) [7, 38]	Escurecimento da visão [38]

Sistema/local /órgão	<i>Elaps corallinus</i>	<i>Bothrops lanceolatus</i>	<i>Crotalus horridus</i>	<i>Lachesis muta</i>
g) Ouvidos	Nada relatado	Nada relatado	Nada relatado	Nada relatado
h) Pele	Nada relatado.	Sangramentos em ferimentos cutâneos [38]	Nada relatado.	Vesículas de conteúdo seroso ou sero-hemorrágico [57]
i) Sistema respiratório	A paralisia flácida da musculatura respiratória [56] compromete a ventilação, podendo haver evolução para insuficiência respiratória aguda, apneia [38] e parada respiratória	Hemorragia [6]	As neurotoxinas agem como antagonistas da acetilcolina e, portanto, como bloqueadores da união neuromuscular, incluindo os músculos respiratórios [7].	Nada relatado.
j) Sistema digestório	Dificuldade para deglutir em virtude da paralisia do véu palatino [38]		Paralisia velo palatina, com dificuldade de deglutição [38]	Cólicas abdominais e diarreia [12,38] Vômito [12,57]
k) Sistema gênito-urinário	Dano renal indireto devido à deposição de hemoglobina e e mioglobina, comprometendo a função e estrutura renal [39]*	Insuficiência Renal com necrose tubular [6,7,38] Hematúria e oligoanúria [38]. Mioglobinúria [7]	Mioglobinúria conferindo-lhe um a urina uma cor avermelhada ou de tonalidade mais escura, até o marrom [6,7,38] Oligúria e ou anúria [7]	Distúrbios renais [57] Insuficiência renal [48] Citotoxicidade direta sobre células renais [55]
l) Sistema linfático/ imunológico	Nada relatado.	Nada relatado.	Nada relatado.	Nada relatado.
m) Sistema cardiovascular	Cardiotoxicidade, atividade edematogênica, hemolítica e hemorrágica [36]	Atividade Coagulante e hemorrágica [6,17,38,58,59] Hipotensão [6,17,38,58,59] Trombose em artérias cerebral, miocárdica e pulmonar [60] Equimoses e sangramentos, gengivorragias, epistaxe, hematêmese [7,38]	Incoagulabilidade sanguínea, observando-se raramente sangramentos restritos às gengivas [7]	Hipotensão bradicardia [7,12,38] Choque cardiovascular, incoagulabilidade sanguínea, hemólise [48,57]

Quadro 3: Resumo da ação dos venenos ofídicos de *Micrurus corallinus*, *Bothrops jararaca*, *Crotalus horridus* e *Lachesis muta* [16].

<i>Elaps corallinus</i>	<i>Bothrops lanceolatus</i>	<i>Crotalus horridus</i>	<i>Lachesis muta</i>
Neurotóxica	Proteolítica Coagulante Hemorrágica	Neurotóxica Miotóxica Coagulante	Proteolítica Coagulante Hemorrágica Neurotóxica

Quadro 04: Indicação/utilização terapêutica dos medicamentos *Elaps corallinus*, *Bothrops lanceolatus*, *Crotalu shorridus* e *Lachesis muta* [33, 34, 35].

<i>Elaps corallinus</i>	<i>Bothrops lanceolatus</i>	<i>Crotalus horridus</i>	<i>Lachesis muta</i>
Acidez no estômago com sensação de fraqueza Espasmos seguidos de paresia Gastralgia súbita; Hemorragia Coriza crônica Ozena Doença dos ouvidos Hemoptise Náuseas e vômitos Paralisia do lado direito Tuberculose pulmonar	Congestão pulmonar Hemorragias: retinianas, gástricas, intestinais Petéquias Tromboses e suas consequências Hemiplegia Afasia, disartria Septicemia Tremores nervosos	Cancro Epistaxe nos idosos Estados adinâmicos e tíficos Escarlatina maligna Febre amarela Hemofilia Hemorragia, sangue escuro sem coágulos Púrpura Icterícia Infecções cutâneas sépticas Infecção puerperal Septicemia Problemas nutritivos da idade avançada Septicemia; Tendência a carbúnculo	Acufenos Adinamia Amenorreia; ondas de calor; menopausa (perturbações psíquicas e simpáticas); metrorragia Angiocolite; colecistite; cólica biliar Apendicite Aterosclerose; hipertensão; endocardite Estado cancerígeno; Celulite Cefaleia; enxaqueca Respiração de Cheyne-Stones Coreia; convulsões Coccigodínia Cianose; Delírio Hemorragias; equimoses; hematúria; hemofilia; púrpura Erisipela Faringoamigdalite; difteria; disfagia Febre amarela; febre tifoide; escarlatina Flebite; gangrena; úlcera varicosa; varizes Glossite Bócio exoftálmico Icterícia grave Melancolia; Paralisia Septicemia; peritonite; peritífite