

# Acidentes ofídicos em Angola

*Snakebite in Angola*

*Morsures de serpent en Angola*

**Paula Regina Simões de Oliveira**

Médica com mestrado em Educação Médica e Doutorado em Ciências Farmacêuticas, Investigadora Auxiliar do Centro Nacional de Investigação Científica (Luanda, Angola)

## Resumo

**Introdução:** Os acidentes ofídicos constituem um problema de saúde pública negligenciado, que afecta os países tropicais de África, Ásia e América Latina. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que a cada ano ocorram 5,4 milhões de mordeduras por serpentes que são responsáveis por 1,8 a 2,7 milhões de envenenamentos, que causam entre 81.000 e 138.000 mortes e o triplo de amputações e outras incapacidades permanentes. Em África calcula-se que ocorram mais de 500 mil acidentes e 20 mil mortes anualmente.

O cenário epidemiológico em Angola é, até ao momento, desconhecido. Os pacientes sobretudo nas áreas rurais, não buscam ou não têm acesso aos serviços de saúde, tornando difícil o registo oficial dos casos e consequente provisão de soros, que também é inexistente nos hospitais públicos e quando existem são de segurança e eficácia duvidosa. As serpentes causadoras dos acidentes mais frequentes no país são as *Naja spp*, *Bitis arietans* e *Dendroaspis spp*.

**Objetivos:** Abordar o espectro clínico de envenenamentos por serpentes de maior importância médica em Angola.

**Materiais e métodos:** Trata-se de um estudo descritivo e retrospectivo de três casos de mordeduras de serpentes de maior importância médica em Angola com desfechos clínicos distintos.

**Resultados:** No caso clínico ocorrido com a serpente da espécie *Bitis arietans*, foi necessário realizar-se fasciotomia, devido ao síndrome compartimental que desenvolveu e nove cirurgias realizadas, tendo o doente ficado internado por 92 dias.

O segundo caso clínico foi causado por *naja nigricollis*, a criança de 2 anos, acabou por falecer após 4 dias de internamento, devido à fasciíte necrotizante do pescoço e perna direita, choque séptico e anemia grave.

O terceiro caso clínico, causado pela espécie *Dendroaspis polylepsis*, a paciente evoluiu com envenenamento neurotóxico tardio, devido ao golpe autoinfligido logo após a picada desenvolveu um quadro clínico grave, que foi corrigido com a administração de seis unidades de soro antiofídico e internamento em unidade de cuidados intensivos.

**Conclusão:** O espectro multivariado de complicações clínicas desenvolvidas nos três casos clínicos, demonstram

que os acidentes ofídicos possuem características únicas que tornam a sua prevenção e controle desafiadores, por isso é importante que se continue a educar as populações em relação à crença do uso de terapia tradicional. É imperioso a disponibilização de soros nas unidades de saúde, para o tratamento oportuno e eficaz dos envenenamentos, evitando-se, desta forma, os internamentos prolongados, amputações e a morbimortalidade aumentada que constituem um custo elevado para o País.

**Palavras-chave:** Mordedura de serpente, viperidae, elapidae, envenenamento, Angola.

## Abstract

**Introduction:** Snakebites are still a neglected public health problem, affecting tropical countries in Africa, Asia and Latin America. The World Health Organization (WHO) estimates that each year there are 5.4 million snake bites, responsible for 1.8 to 2.7 million poisonings, causing between 81 thousand and 138 thousand deaths and three times more amputations, and other permanent disabilities. In Africa, it is estimated that over 500,000 accidents and 20,000 deaths occur annually. The epidemiological scenario in Angola is, to date, unknown. Patients, especially in rural areas, do not seek or have access to health services, making it difficult to officially register cases and consequently to provide serum, which is also non-existent in public hospitals and, when available, is of dubious safety and effectiveness. The snakes that cause the most accidents in the country are *Naja spp*, *Bitis arietans* and *Dendroaspis spp*.

**Objectives:** Address the clinical spectrum of poisonings by snakes of greatest medical importance in Angola.

**Materials and methods:** This is a descriptive and retrospective study of three cases of snake bites of greatest medical importance in Angola with outcomes from different clinicians.

**Results:** In the clinical case involving the snake of the species *Bitis arietans*, it was necessary to perform a fasciotomy, due to the compartment syndrome that developed nine surgeries

and was hospitalized for 92 days. In the clinical case caused by *naja nigricollis*, the 2-year-old child died after 4 days of hospitalization, due to necrotizing fasciitis of the neck and right leg, septic shock and severe anemia. The clinical case caused by the species *Dendroaspis polylepis*, the patient with delayed neurotoxic poisoning, due to the self-inflicted blow shortly after the bite, developed a serious clinical condition, which was corrected with the administration of 6 antivenom units and clinical handling with expertise from the medical team of intensive care.

**Conclusion:** The multivariate spectrum of clinical complications developed in the three clinical cases demonstrates that snakebites have unique characteristics that make their prevention and control challenging, so it is important to continue to educate our populations regarding the disbelief in the use of traditional therapy. It is imperative to make serum available in health units for the timely and effective treatment of poisonings, thus avoiding prolonged hospitalizations, amputations and increased morbidity and mortality, which constitute high expenses for the country.

**Keywords:** Snakebite, viperidae, elapidae, envenoming, Angola.

## Résumé

**Introduction:** Les morsures de serpent constituent un problème de santé publique négligé, qui touche les pays tropicaux d'Afrique, d'Asie et d'Amérique latine. L'Organisation mondiale de Santé (OMS) estime que chaque année, il y a 5,4 millions de piqûres de serpents par personne responsable pour 1,8 à 2,7 millions d'empoisonnements, ce qui cause entre 81 000 et 138 000 décès et trois fois plus d'amputations et autres handicaps permanents. En Afrique, on estime qu'il y a plus de 500 000 accidents et 20 000 décès par an. Le scénario épidémiologique en Angola est, à ce jour, inconnu. Les patients surtout dans les zones rurales, ne recherchent pas ou n'ont pas accès aux services de santé, ce qui rend difficile l'enregistrement officiel des cas et donc la fourniture de sérum, ce qui est également inexistant dans les hôpitaux publics et lorsqu'il est disponible, est d'une sécurité et d'une efficacité douteuses. Les serpents qui causent les accidents les plus fréquents dans le pays sont *Naja spp*, *Bitis arietans* et *Dendroaspis spp*.

**Objectifs:** Aborder le spectre clinique des intoxications par des serpents d'une plus grande pertinence médicale en Angola.

**Matériels et méthodes:** Il s'agit d'une étude descriptive et rétrospective de trois cas des morsures de serpent de la plus haute importance médicale en Angola avec des résultats cliniciens différents.

**Résultats:** Dans le cas clinique impliquant le serpent de l'espèce *Bitis arietans*, il a été nécessaire de réaliser

une fasciotomie, en raison du syndrome des loges qui développé et neuf interventions chirurgicales ont été réalisées, le patient étant hospitalisé pendant 92 jours. Le deuxième cas clinique a été provoqué par *naja nigricollis*, l'enfant de 2 ans a fini par mourir après 4 jours d'hospitalisation, des suites d'une fasciite nécrosante du cou et jambe droite, choc septique et anémie sévère. Le troisième cas clinique, provoqué par l'espèce *Dendroaspis polylepis*, le patient développé un empoisonnement neurotoxique tardif, dû au coup auto-infligé immédiatement après la morsure, il a développé un état clinique grave, qui a été corrigé par administration de six unités de sérum antivenin et admission dans un unité de soins intensifs.

**Conclusion:** Le spectre multivarié des complications cliniques développées dans les trois cas des études cliniques démontrent que les morsures de serpent ont des caractéristiques uniques ce qui rend sa prévention et son contrôle difficiles, il est donc important de continuer à éduquer les populations sur la croyance dans l'utilisation de la thérapie traditionnelle. Et il est impératif que des sérums soient mis à disposition dans les unités sanitaires pour le traitement rapide et efficace des intoxications, évitant ainsi les hospitalisations prolongées, amputations et morbidité et mortalité accrues, qui constituent des dépenses élevées pour le pays.

**Mots-clés:** Morsure de serpent, les vipéridés, les élapidés, empoisonnement, Angola.

## Introdução

A Organização Mundial da Saúde reportou uma incidência de acidentes ofídicos que ronda os 5,4 milhões de casos anualmente, com 2.7 milhões de envenenamentos, 81.000 a 138 mil mortes e 400 mil casos que apresentam sequelas físicas e psicológicas. São considerados um dos mais negligenciados e importantes problemas de saúde pública que afecta as comunidades das regiões onde existem serpentes venenosas [1].

A morbimortalidade resultante do envenenamento é relevante principalmente em regiões de clima tropical e subtropical do mundo [1]. Os acidentes ofídicos constituem-se um problema subestimado particularmente em países africanos onde a incidência e a letalidade destes envenenamentos não correspondem à realidade, representando um importante problema de Saúde Pública [2, 3].

Causam um número elevado de vítimas que podem evoluir para morte, principalmente nas áreas rurais,

onde as comunidades são as que mais sofrem por viverem longe dos serviços de saúde que geralmente estão, inadequadamente, equipados para atender estas emergências médicas [4]. A amputação de membros constitui uma das consequências graves dos envenenamentos, sendo as complicações locais e sistêmicas mais frequentes em crianças do que em adultos [5]. Os acidentes ofídicos resultam em debilidades permanentes e morte [6], afetando cerca de 3% das vítimas [7].

Das serpentes africanas, *Bitis arietans* é a espécie que mais causa mordeduras e mortes em humanos e cães quando comparada a todas outras espécies, que em ordem de importância são: *Najas*, *Echis*, *Mambas* (*Dendroaspis spp*) [8].

A *B. arietans* pertence à família *Viperidae*, apresenta corpo relativamente espesso com cabeça achatada e narina voltada para cima. É uma serpente com corpo pesado e com um comprimento que pode atingir 1,4 m, e pode apresentar várias cores que vão desde o preto, castanho, avermelhado ou mesmo laranja [9]. Em Angola podem ser encontradas com maior frequência em Cabinda e nas regiões a sul do rio Cuanza. No estudo de Oliveira et al. (2015) foi também registrada a existência desta em Mufuma, Selela (Calandula), Cuanza Sul [10].

Estudos referem que apresenta o veneno mais tóxico da família *Viperidae* em África, como avaliado pela dose média letal ( $LD_{50}$ ) [11] cujo valor em camundongos varia de 0,4-2 mg/kg intravenoso (iv) e 4,4-7,7 mg/kg subcutâneo (sc) [12].

Os componentes mais importantes do veneno de serpentes que causam efeitos clínicos graves são as toxinas polipeptídicas, enzimas pro-coagulantes, toxinas citolíticas, toxinas necróticas, hemolíticas, miolíticas e neurotoxinas pré e pós-sinápticas e toxinas hemorrágicas, tendo sido isoladas 79 proteínas do veneno desta espécie [13].

Do ponto de vista médico, a categorização da Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica-as como pertencendo à categoria 1, isto é de grande importância, altamente venenosas e que podem causar alta morbidade, incapacidade ou mortalidade [14].

Clinicamente após mordedura pela *B. arietans*, ocorre frequentemente edema acentuado que se estende ge-

ralmente por todo o membro e se espalha para o tronco. Há um extravasamento de plasma acentuado que pode causar choque hipovolémico uma apresentação comum desta situação. No local da mordedura, ocorre necrose que pode ser extensa exigindo, em alguns casos, a amputação de parte ou mesmo a totalidade do membro atingido [14].

Os sintomas sistêmicos podem ser precoces e dramáticos com anomalias cardiovasculares, incluindo hipotensão e choque, arritmias e alterações electrocardiográficas. As principais artérias podem tornar-se trombosadas no membro mordido e raramente em outros pontos [15]. Pode desenvolver-se uma síndrome compartimental, que é rara e caracteriza os casos graves, sendo de difícil manuseio clínico pela necessidade de medição da pressão intra tecidual, quando possível, constituindo uma causa frequente de amputação em várias regiões de África [5]. Esta síndrome decorre da compressão do feixe vaso-nervoso, como consequência do extenso edema que se desenvolve no membro atingido, causando a isquémia das extremidades. As manifestações mais importantes são a dor intensa, parestesia, diminuição da temperatura do segmento distal, cianose e déficit motor [16]. Desde que o antiveneno seja administrado adequada e o mais rapidamente possível após a mordedura, a fasciotomia raramente é necessária [14].

O sangramento sistémico espontâneo é comum e mediado por ação de metaloproteínases, zinco dependentes (SVMPs), enquanto as alterações hemostáticas incluem trombocitopenia e evidência de atividades semelhantes à trombina [8, 14].

O género *Naja* pertence à família *Elapidae* Atualmente, esta nomenclatura foi alterada para *AfroNaja nigricollis*, [17, 18].

Esta espécie foi considerada a segunda mais perigosa de África a seguir à *Dendroaspis polylepsis* [19]. Tal como a *Naja nigricicta* é uma serpente que aparenta estar bem adaptada às áreas povoadas e não ter medo dos humanos [10].

A *N. nigricollis* apresenta um comprimento médio entre 1 a 1,5 m (podendo atingir um máximo de 2,20 m). Existe, sobretudo, na África Ocidental. É cinza escura, preta ou castanha, com bandas vermelho-rosadas até à região cervical [18, 20, 21].

A espécie *N. nigricollis* está distribuída pelas localidades de Cabinda, Cuanza Sul no interior de Benguela, Huíla, Huambo e Malanje [18, 22, 23].

Tornou-se uma serpente particularmente temida pelas comunidades rurais, por ser noturna e encontrada dentro das habitações em busca de pequenos roedores. Embora raramente fatal, o veneno é altamente citotóxico sem sintomatologia neurotóxica observada [24].

Os pacientes queixam-se de dor imediata e apresentam inflamação, bolhas e necrose local, em 70% dos casos de envenenamentos. A necrose geralmente envolve apenas a pele e o tecido conjuntivo subcutâneo [1, 6, 25, 26]. A citotoxicidade intensa e as consequências debilitantes exigem um urgente tratamento da necrose que frequentemente leva a contraturas e desfigurações e perda de função dos membros afetados [24]. As mordeduras por serpentes cuspideiras produzem uma síndrome clínica diferente da causada por outras serpentes da família *Elapidae*, ou seja, necrose local sem neurotoxicidade [23].

A análise dos venenos de *Naja nigricollis* revelou um alto teor de fosfolipase  $A_{2(PLA2S)}$  que pode explicar a extensa necrose tecidual, característica dos envenenamentos, por esta espécie [27], interferindo sinergicamente com a integridade da membrana celular [26]. Um dos factores que leva à potenciação do efeito anticoagulante da PLA2s do veneno de *Naja nigricollis* é denominado (CM-IV) que interfere na formação de um complexo protrombinase, por via não enzimática [28, 29].

A hipotensão e choque hipovolémico são os efeitos sistêmicos que poderão ocorrer [30].

As *Dendroaspis polylepis* (mambas negras) popularmente denominadas de Ndala ou Lutangila em dialectos nacionais que significa “serpente que quando morde não deixa sair viva da lava” pertencem à família *Elapidae* e estão amplamente distribuídas por todas as províncias de Angola [31].

São serpentes territoriais, que têm as seguintes características: coloração cinza acastanhada, com tonalidade verde azeitona e cavidade bucal com coloração negra; têm um comprimento médio de 2,20 a 2,70 metros podendo atingir 4,20 metro [9].

Pertencem a categoria 1 da classificação da OMS das

espécies de maior importância médica na África Sub-sariana (serpentes que mordem com frequência e estão associadas a graves envenenamentos ou envenenamentos potencialmente fatais). Estas serpentes não possuem os receptores de calor encontrados nas outras famílias de serpentes, contando com a visão e o olfato para localizar as presas. Possuem ainda fileiras de dentes menores que podem produzir múltiplas punções na pele [9].

Acasalam no início da Primavera ou no Verão. O pico de mortes por mordedura de mambas acontece durante este período, quando a serpente é mais facilmente provocada. Por outro lado, as mortes caem drasticamente durante os meses mais frios, quando ela se retrai nos seus refúgios. São ovíparas e em cada postura colocam entre 12 e 16 ovos [9, 31].

O veneno das mambas apresenta efeitos neurotóxicos proeminentes que são atribuídos a um número de polipéptidos específicos, além da actividade da hialuronidase que facilita a propagação do veneno nos tecidos da vítima [9].

A glândula de veneno de uma mamba adulta pode armazenar entre 4 a 8 ml de veneno. A quantidade de 1 ml de veneno da espécie *Dendroaspis polylepis* é suficiente para matar uma pessoa adulta [32, 33].

Relativamente à bioquímica e a toxicidade dos seus venenos, as serpentes possuem o mais complexo dos animais peçonhentos. A análise proteómica do veneno revelou a existência de 41 diferentes proteínas e um nucleosídeo. Proteínas major como as dendrotoxinas, alfa neurotoxinas, toxinas muscarínicas, fasciculinas, calciseptine, toxina intestinal da mamba e mambalgina [32, 33].

As proteínas minor incluem metaloproteinasas, hialuronidase, prokinectin, factor de crescimento do nervo, fosfolipase A2, 5' nucleotídeo e fosfodiesterase [34]. As fosfolipases A2 sabe-se, no entanto, que há um número limitado de locais de ligação com alta afinidade localizados nos terminais nervosos pré-sinápticos, proteínas específicas das células dos órgãos alvo [32], [35] onde as fosfolipases pré-sinápticas neurotóxicas ligam-se causando uma alteração estrutural dos locais de libertação dos neurotransmissores, resultando numa fusão das vesículas sinápticas diminuída. As neurotoxinas pós sinápticas, são polipeptídeos que competem com a acetilcolina para a ligação na junção neuromuscular, causando

uma paralisia semelhante à do curare [36].

Produzem ainda um péptido inibidor da acetilcolinesterase (AChE), chamado fasciculina, o único peptídeo conhecido inibidor da AChE em venenos de serpentes. que leva a fasciculações graves, sendo semelhantes aos dos anticolinesterásicos, causando paralisia devido à acumulação da acetilcolina [25, 37, 38].

As neurotoxinas pós-sinápticas podem também ser antagonistas do receptor nicotínico da acetilcolina (nAChR), análogas às toxinas indutoras de bloqueio pós-sináptico classificadas como neurotoxinas (alfa, beta, delta e gama) que têm um papel fundamental na falência progressiva dos músculos respiratórios, por causarem um bloqueio neuromuscular directo, bem como conduzirem à paralisia flácida do músculo-esquelético resultando na dificuldade e paragem respiratória e morte [39].

Tem ainda, péptidos altamente letais, classificados como dendrotoxinas (DTX), que bloqueiam uma variedade de canais de potássio dependentes da voltagem específica do neurónio. Estas moléculas inibem a repolarização, causando prolongada libertação de neurotransmissores dos neurónios centrais e periféricos e têm uma actividade convulsiva em ratos, podendo contribuir para a paralisia do músculo respiratório observada em vítimas por mordedura de mamba, [40, 41].

O veneno da mamba negra *D. polylepis* contém um péptido com 60 aminoácidos denominado calciseptina que é um relaxante do músculo liso e um inibidor das contracções cardíacas [36, 41].

O envenenamento neurotóxico é caracterizado por um moderado ou ausente edema local, descendente e progressiva paralisia, começando com a ptose palpebral e paralisia dos movimentos oculares, causando visão dupla. O doente pode vomitar, apresentar salivação profusa e, eventualmente, queixar-se de dificuldade ao deglutir e respirar [14].

A parestesia no local do envenenamento pode ser o único sintoma inicial. Depois de uma paralisia flácida, a progressão da sintomatologia pode ser rápida ou retardada com paralisia progressiva dos músculos respiratórios que acaba por conduzir ao colapso cardiopulmonar e à morte [42].

**Objetivos:** Abordar o espectro clínico de envenena-

mentos por serpentes de maior importância médica em Angola (*Bitis arietans*, *Naja nigricollis* e *Dendroaspis polylepis*).

**Material e métodos:** Estudo descritivo e retrospectivo de três casos clínicos de envenenamento por mordeduras de serpentes de maior importância médica, em Angola com desfechos clínicos distintos.

## Resultados

### Caso clínico por *Bitis arietans*

Homem de 42 anos, negro, funcionário dos serviços prisionais de Calumbo (Província do Bengo), que foi vítima de mordedura de uma serpente identificada por fotografia como sendo (*Bitis arietans*) no dorso da mão direita entre o polegar e o indicador, por volta das 19h00 do dia 15/09/2022, com abordagem médica inicial no Hospital do Bengo, onde foi feita reposição volêmica com solução salina a 0,9% e posteriormente transferido para o banco de urgência do Hospital Militar Principal onde chegou por volta das 21h00.

À admissão, o doente, com Glasgow score de 15 pontos, referia dor de 8 pontos, na escala numérica de dor em toda extensão do membro superior direito (MSD). Ao exame objetivo, realce para cianose distal do MSD, ausência de pulso braquial, radial e cubital. Impotência funcional de todos os dedos e aumento de volume do MSD, desde a extremidade distal até ao 1/3 médio do braço, com ponto sangrante ao nível da face medial do polegar e doloroso a palpação.

Foi avaliado pelo serviço de Cirurgia que decidiu realizar fasciotomia alargada do antebraço direito, passando pela pele, tecido celular subcutâneo (TCS) até à fáscia palmar, com controlo da hemostasia, lavagem ampla com água oxigenada e solução salina fisiológica.

Posteriormente, ficou internado na Unidade de Cuidados Intensivos (16/09/2022). À admissão com Glasgow de 15 pontos, sem défice motor; Estabilidade hemodinâmica sem drogas vasopressoras PAM (95 mmHg); tórax assimétrico à custa de aumento de volume da região peitoral direita, doloroso a palpação e sem enfisema subcutâneo. Expansibilidade torácica conservada, respiração espontânea em ar ambiente, com SpO<sub>2</sub>: 100%, Fr: 12 cpm. AP e abdómen sem alterações;

Membros superiores, assimétricos a custa de aumento de volume do membro superior direito, com lesões flectenulares ao nível do antebraço, limitação dos movimentos e doloroso a palpação. Polegar com lesão puntiforme sangrante e pele enegrecida, penso cirúrgico repassado com secreção hemática (**Figura 1**).



**Figura 1:** Edema acentuado da mão e sangramento espontâneo do local da picada



**Figura 2:** Sangramento profuso após 72 h

**Quadro 1:** Resultados dos exames clínicos

<b>Gasometria à admissão na UCI (FiO2: 0,21%):</b>	pH: 7,46; p <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> : 36 mmHg; p <sub>a</sub> O <sub>2</sub> : 90 mmHg; SaO <sub>2</sub> : 97%; HCO <sub>3</sub> : 25,6 mmol/L; BE: 1,8 mmol/L; Na <sup>+</sup> : 133 mmol/L; K <sup>+</sup> : 4,9 mmol/L; Ca <sup>+</sup> : 1,08 mmol/L; Glicémia: 150 mg/dl; lactato: 0,8 mmol/L;
<b>Hemograma:</b>	Hb: 9,2 g/dL; Hto: 26,9%; Plaquetas: 297x10 <sup>9</sup> /L; Leucócitos: 20,1x10 <sup>9</sup> /L; Neutrófilos: 86,6%; Linfócitos: 8,6%.
<b>Bioquímica da função hepática e renal: B</b>	Bilirrubina total: 0,65 mg/dl; Bilirrubina directa: 0,22 mg/dl; TGO: 45.0U/L; TGP: 25.5U/L;
<b>Creatinina:</b>	1.0mg/dl;
<b>Uréia:</b>	44.94mg/dl;
<b>Tempo de sangramento</b>	15 min, <b>Tempo de coagulação</b> 25 mim, <b>TTPa</b> 65 seg, <b>INR</b> 8

Membros inferiores simétricos e sem edemas. Exames laboratoriais constantes no (**Quadro 1**). Medicado após 24h com soro antiveneno SAIMR – 40 ml); antibioterapia empírica com ceftriaxona 1g/2x/dia e vancomicina 1 g/2x/dia; ácido aminocaproico 7,5 g/dia; Analgesia com tramadol; hidratação com solução salina de acordo as necessidades; Doente permaneceu na UCI, por 11 dias. Manteve sangramento em toalha nas primeiras 96 horas, tendo evoluído com anemia de (Hb: 5,4 g/dl), com necessidade de transfusão de 2 unidades de concentrado de hemácias. Foi levado ao centro cirúrgico em 4 ocasiões para realização de curativo sob anestesia geral (**Figura 2**).

Evoluiu com estabilidade hemodinâmica e respiratória. Analiticamente com marcadores infecciosos decrescendo e sem sinais de infecção da ferida cirúrgica. Posteriormente evoluiu com tecido de granulação útil, encobrimento dos músculos do MSD, porém com presença de placa necrótica no dedo polegar, pelo que foi realizada necrectomia (**Figura 3 e 4**).



**Figura 3 e 4:** Fasciotomia do antebraço

Com o desenvolvimento de tecido de granulação útil, facilmente sangrante ao toque, sem esfacelos nem saída de secreção purulenta o mesmo ficou 92 dias internado, tendo sido submetido a 9 cirurgias, fez-se aproximação cirúrgica dos bordos da ferida cirúrgica e decidiu-se alta com seguimento em consulta de Cirurgia (**Figura 5, 6 e 7**).



**Figura 5:** Necrose acentuada do polegar



**Figura 6:** Crescimento de tecido de granulação



**Figura 7:** Aproximação dos bordos da fasciotomia

### Caso clínico por *Naja nigricollis*

Ocorrido na comuna do Dombe Grande município da Baía Farta, da Província de Benguela, uma criança de dois anos de idade do sexo feminino foi levada ao hospital 6 dias após a mordedura por uma serpente na região cervical esquerda e 5 dias depois de uma nova mordedura no pé direito. (**Figura 8 e 9**). Aquando da ocorrência, os seus pais referiram que a doente teve dor, calor, rubor e impotência funcional no pescoço e perna e que houve evolução para uma extensa ferida à mesma topografia. Nessa altura, foi levada a um curandeiro a fim de realizar o tratamento fitoterapêutico e que, com a piora da evolução da necrose nos dois locais e do seu estado, acorreram aos serviços de urgência do Hospital Geral de Benguela (HGB).



**Figura 8 e 9:** Lesão necrótica da perna e da região cervical da criança atendida no HGB

Ao exame físico à entrada dia 19/11/19 apresentava necrose geral da pele e tecido celular subcutâneo da região antero-lateral do pescoço com predomínio direito, com exposição de estruturas importantes como: Esternocleidomastoideo, Parótida, Sub-maxilar direito, músculo pré-traqueal com necrose total do Platisma e pavilhão auricular esquerdo com necrose de 2 cm da pele sem afetação cartilágnea (**Figura 10**).

Nos membros inferiores, apresentava uma necrose da perna direita que atingia o terço superior, médio e inferior da mesma (**Figura 11**).



**Figura 10 e 11:** Durante o desbridamento cirúrgico da região cervical e porção de tecido necrótico desbridado da perna da criança mordida por *Naja nigricollis* no HGB

O hemograma evolutivamente, apresentou leucocitose seguindo-se a leucopenia, tendo sido necessário a transfusão sanguínea de 150 ml de glóbulos vermelhos e 200 ml de plaquetas, devido a anemia severa e plaquetopenia, tendo-lhe sido indicado o internamento nos cuidados intensivos com diagnóstico de fascíte necrotizante do pescoço e perna direita, choque séptico e anemia grave por mordedura de serpente.

O tratamento administrado cingiu-se no repouso gástrico, hidratação, antibioterapia, analgesia, necrectomia do pescoço e da perna. Não se realizou a soroterapia por inexistência no hospital. Ao quarto dia do internamento a criança faleceu.

### Caso clínico por *Dendroapis polylepsis*

Doente de nacionalidade chinesa, do sexo feminino, de 49 anos de idade, previamente saudável, vítima de mordedura de serpente (posteriormente identificada como mamba negra – ocorrida por volta das 14 h do dia 27/05/2019). Os acompanhantes referiram que a doente, após a picada, auto infligiu-se cortes ao nível do local da picada (**Figura 12**).

Inicialmente foi atendida no Hospital do Bengo, tendo sido medicada com corticoídes e posterior-



**Figura 12:** Golpe auto infligido no dorso do pé logo após a picada por *dendroapis polylepsis*

mente transportada para Luanda (aproximadamente 62 km de distância) pelos familiares e responsáveis da empresa em que a doente trabalha, na província do Bengo.

Deu entrada ao serviço de urgência às 20h50 do dia 27/05/2019, apresentando-se obnubilada, com 13 pontos na escala de Glasgow (RV:3; AO:4; RM:6); pupilas centradas, isocóricas e isorreactivas; sem sinais de focalização neurológica ou rigidez da nuca; com razoável estado geral e bom estado nutricional, queixosa de náuseas, vômitos, dor no local da picada e desconforto respiratório; estável do ponto de vista hemodinâmico e respiratório. PA 114/77 mm Hg; FC 110 bpm; SaO<sub>2</sub> 98%; T<sup>a</sup>: 37°C; Sem edema da glote, AC: S1 e S2 rítmicos, normofonéticos, normocárdicos, sem sopros ou extrassons; AP: murmúrio vesicular mantido, sem ruídos adventícios.

Apresentava ferida incisa de aproximadamente 3 cm no dorso do pé direito, não sendo possível precisar o local de picada, associado a outras escoriações menores, sem hemorragia activa, sem edema, necrose e nem flictenas; pulso distal presente. Feito curativo e penso. Não foi administrado inicialmente o soro antiofídico por indisponibilidade. Nas primeiras horas de observação no serviço de urgência a doente evoluiu com sialórréia, dificuldade respiratória, estridor laríngeo e broncospasma, com necessidade de sedação, entubação orotraqueal e ventilação mecânica invasiva, seguido de transferência para a Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) por volta das 12h do dia 28/05/2019 (**Figura 13**).

Eram evidentes fasciculações e mioclonias generali-



Figura 13: Entubação da paciente na UTI

zadas. Na UCI, ficou sob sedoanalgesia em perfusão contínua com Midazolam e Fentanil. Iniciou o soro antiofídico polivalente, 2UN 12/12h, tendo feito um total de 6UN. Foi instituída cobertura antibiótica empírica com amoxicilina/ clavulanato 2.2 g EV 8/8h associada a Metronidazol no segundo dia para otimizar cobertura aos agentes anaeróbios. Curativos diários com iodopovidona feitos pelo cirurgião. Suporte hídrico. Hidrocortisona 100 mg 8/8h e Prometazina 50 mg 12/12h.

Na UCI, evoluiu com choque, apesar de suporte hídrico adequado e Noradrenalina, que deixou de necessitar após 24 horas, mantendo sempre bom perfil de perfusão tecidual. Apresentou picos de febre até 38°C após administração do soro nas três primeiras tomas. Manteve mioclonias no membro picado até às 48 horas de internamento.

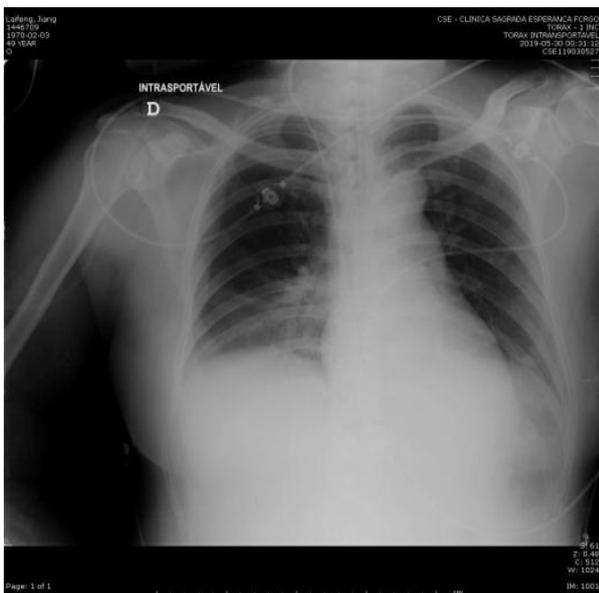


Figura 14: Edema pulmonar desenvolvido

Manteve estabilidade respiratória, tendo sido iniciado o desmame ventilatório e extubação ao terceiro dia, no entanto, poucas horas após o procedimento, evoluiu com edema pulmonar agudo, pelo que decidiu-se pela reintubação e ventilação mecânica sob sedação com propofol (Figura 14). O ECG mantinha ritmo sinusal, sem alterações sugestivas de isquemia; O Ecocardiograma revelou “dilatação ventricular esquerda com espessuras parietais dentro da normalidade; disfunção sistólica global do Ventrículo Esquerdo de grau importante por hipocinésia difusa, FEVE: 34%; sem sinais de Hipertensão da Artéria Pulmonar; Dilatação da Veia Cava Inferior e supra-hepáticas; pericárdio e aorta normais.” Os marcadores de necrose miocárdica foram negativos. Nessa altura foi associada Dobutamina, restrição hídrica e diurético de alça, com boa resposta, estabilidade clínica.

Apresentou, nesta altura, elevação dos leucócitos até 28.000, com neutrofilia 95%, PCR: 9.7 mg/dl, Raio X do tórax com infiltrado inflamatório hilobasal à direita pelo que, foi ampliado o espectro antibiótico para piperacilina/ tazobactam, mantendo Metronidazol. A ferida manteve sempre bom aspecto, sem edema local importante nem sinais de necrose, com boa perfusão regional.

Verificou-se aumento da creatinina sérica até 2.5 mg/dl e queda transitória dos débitos urinários, sem ter chegado a ficar oligúrica, pelo que foram retirados os fármacos com potencial nefrotóxico e feito o ajuste de piperacilina/ tazobactam em função da taxa de filtração glomerular.

Foi possível a progressão no desmame do suporte vasopressor e inotrópico bem como da ventilação mecânica, com extubação definitiva no dia 03/06/2019 e interrupção da Dobutamina no dia 04/06/2019. Teve alta, melhorada no dia 05/06/2019 (nono dia de internamento).

### Discussão do caso por envenenamento de *Bitis arietans*

O veneno da *B. arietans* leva a sérias complicações locais e sistêmicas, devido a existência de uma enzima trombolítica que causa necrose tecidual, hipotensão, coagulopatia, trombocitopenia e sangramento espontâneo [43, 44].

Contrariamente ao que ocorreu com o caso descrito

por Wakasugi et al, que se tratou de uma picada no dedo médio da mão esquerda que não apresentava sangramento activo local, no nosso caso a hemorragia activa prolongou-se por 72 horas após a realização da fasciotomia (**Figura 2**), No entanto, similarmente ao que ocorreu no nosso caso, observou-se edema acentuado no dorso da mão, com expansão para todos os dedos e progressão proximalmente ao cotovelo e axila e região peitoral em menos de 24 horas, tendo desenvolvido hemorragia subcutânea acentuada em seu braço para trás e parede torácica. Este último achado no nosso caso não era perceptível devido a cor negra da pele do nosso paciente, mas laboratorialmente apresentou sinais de coagulopatia com queda da hemoglobina de 9,2 g/dL à entrada para 5,4 g/dL, nas primeiras 72 horas pós mordedura, tendo havido a necessidade de transfusão de concentrado de hemácias.

Apesar da abordagem cirúrgica no momento adequado e o tratamento com o antiveneno, o tempo de internamento do doente foi superior a 90 dias, o que mostra o impacto económico dos acidentes ofídicos. No caso de Wakasugi et al, o edema atingiu o pico no 4º dia e durou 14 dias, tendo – se recorrido a seis sessões de 90 min cada de oxigenoterapia hiperbárica, o que contribuiu sobremaneira para a diminuição da circunferência do braço e conseqüentemente não desenvolveu síndrome compartimental e necrose tecidual, não tendo por isso havido necessidade de fasciotomia ou desbridamento cirúrgico [43].

Em Angola, actualmente nos hospitais não existem câmaras hiperbáricas para que se tentasse neste caso intervir como os colegas japoneses fizeram com o caso por eles descrito. A referida terapia coadjuvante é fortemente recomendada por outros autores em acidentes ofídicos para evitar resultados adversos [45].

No caso descrito por Lavonas EJ et. Al, que relataram um grave envenenamento caracterizado por edema acentuado, necrose tecidual local, hipotensão, trombocitopenia, coagulopatia grave e hemorragia, os autores referem a necessidade da administração de quinze frascos de antiveneno polivalente da África do Sul (150 ml de soro ) começando quatro horas após o envenenamento, com melhora gradual nas anormalidades hematológicas, contrariamente ao que ocorreu com o nosso caso, que se conseguiu administrar apenas 4 (40 ml) ampolas de soro por indisponibilidade intrahospitalar sendo a dose inicial recomendada de 50 a 100 ml para

os envenenamentos por *bitis arietans* (WHO 2010b)<sup>45</sup>.

Numa pesquisa com dez pacientes mordidos por esta espécie, realizada por David Warrell na Nigéria, o mesmo verificou que seis apresentaram sinais locais severos e quatro tinham também sinais sistémicos de envenenamento incluindo sangramento espontâneo com trombocitopenia, hipotensão e bradicardia, tendo recomendado que pacientes com sangramento local espontâneo, mais de metade do membro atingido com edema ou sinais de envenenamento sistémico deveriam receber pelo menos 80 ml de soro [8].

Da ampla literatura consultada sobre casos clínicos de envenenamento com esta espécie, chamou-nos a atenção a rápida evolução do edema que em aproximadamente 24 h pode evoluir do dedo para membro superior e parede torácica, exigindo um estrito controle para se evitar os síndromes compartimentais, assim como um período prolongado de recuperação, principalmente nos casos em que há necessidade de se realizar fasciotomia.

### **Discussão do caso por envenenamento de *Naja nigricollis***

Os casos bem documentas na literatura sobre mordida pela *Naja nigricollis*, descritos por David Warrell [19], observamos que tiveram sinais e sintomas semelhantes aos do caso em análise. Todos apresentavam edemas locais, envolvendo todo o membro, bolhas e necrose tecidual. O caso visto em Benguela, avaliado numa fase avançada, apresentava já necrose do membro. Isto ocorre sempre que são postergadas as medidas de tratamento adequadas, ou acontece quando se procura tratamento tradicional. É recomendável que a população seja instruída a buscar tratamento hospitalar oportuno.

Outro aspecto semelhante é o facto das mordeduras terem ocorrido de noite. As serpentes desta espécie tendem a causar acidentes no período noturno devido a sua actividade notívaga [24].

Relativamente ao tratamento digno de realçar é que enquanto quer no caso clínico aqui apresentado que ocorreu ao hospital após 6 dias do acidente, bem como, das comunidades rurais da Nigéria a primeira atitude dos familiares foi a de utilizarem medicamentos tradicionais, torniquetes e incisões realizadas antes de acorrerem aos cuidados hospitalares [19].

Esta realidade já não ocorre na Namíbia, onde os casos apresentados todos ocorreram precocemente aos hospitais de referência, tendo-lhes sido possível a administração de soro polivalente que, apesar de não ter limitado a progressão da necrose uma vez instalada, limitou os efeitos hematológicos de um dos pacientes atingido na face. O facto da nossa paciente ter sido mordida no pescoço poderá igualmente ter sido um factor agravante do envenenamento, tendo-se em conta a vascularização da região e pronta distribuição pela circulação sistémica, o que poderá explicar a anemia intensa e plaquetopénia que ela apresentou.

Especula-se que quando uma mordedura ocorre numa extremidade, o veneno geralmente é injectado na camada subdérmica entre a pele e o músculo e que devido a baixa vascularização dessa área, ocorre uma absorção sistémica mínima ou inexistente e como consequência apenas sinais necrotizantes se desenvolvam [24]. As mordeduras na face, intravasculares directas ou casos de alta relação veneno/corpo (por exemplo bebés e crianças pequenas) resultam na absorção para a circulação com envenenamento sistémico consequente [24], provavelmente este facto associado ao atraso em acorrerem aos serviços hospitalares especializados (após seis dias do acidente) estarão na base da gravidade do caso da nossa paciente e consequentemente a evolução para a morte.

### **Discussão do caso por envenenamento de *Dendroaspis polylepsis***

A velocidade da evolução do envenenamento e as suas características distintivas são bem ilustradas por um caso clínico atendido em Harare, Zimbábue. A vítima, um minuto após ter sido mordida por uma mamba negra de 3 metros de comprimento, começou a sentir formigueiro na língua e nos lábios que rapidamente se generalizou, seguiram-se dores abdominais e tonturas. Após 20 minutos, apresentava sudorese profusa, náuseas e fraqueza generalizada, midríase e logo de seguida ptose palpebral detectável. Quarenta minutos após a mordedura, apresentava calafrios e fasciculações generalizadas. Foi-lhe administrado soro antiofídico após 75 minutos e, 4 horas e meia após a mordedura foi sedado, entubado e ventilado durante 40 horas, tendo posteriormente recuperado [43].

Outras características descritas na literatura incluem dor local intensa, diarreia, sialorreia, contrações mus-

culares involuntárias e episódios recorrentes de paralisia, apesar do tratamento com o antiveneno. O edema local é variável e por vezes ausente após as vítimas serem mordidas por esta espécie [31].

A insuficiência respiratória eminente por paralisia dos músculos respiratórios, é sugerida pela dispnéia, angústia, inquietação, sudorese, respiração abdominal acentuada, cianose central e coma. O coma normalmente resulta da insuficiência respiratória ou circulatória. A demora na procura de cuidados médicos resulta num mau prognóstico e morte [46]. Há casos em que a picada foi seca (sem injeção de veneno), pelo que, nem sempre a presença de marcas das presas poderá ser usado como critério de envenenamento [14].

O caso clínico apresentado tem a particularidade de que, ao contrário do que é descrito na literatura, em que a sintomatologia começa após 15 a 30 min do momento da mordedura [31, 47, 48]. O espectro de sintomas começou 10h após o acidente, provavelmente devido à automutilação infligida pela própria doente no seu pé logo após a picada. Provavelmente esta acção terá funcionado como a técnica de imobilização por pressão que foi desenvolvida na Austrália, tendo-se provado que limita efectivamente a absorção das toxinas de alto peso molecular, como a fosfolipase A2, presente no veneno de serpentes da família das *Elapidae*. Esta técnica é indicada para este tipo de envenenamento neurotóxico, devido ao risco potencial de se desenvolver paralisia respiratória, durante o trajecto do local do incidente até ao hospital.

Não obstante, a aplicação da técnica de imobilização pode aumentar o risco de desenvolvimento da síndrome de compartimento, bem como acentuar os efeitos locais de alguns venenos que causam necrose. Em África, este método não é apropriado se a mordedura for causada por uma serpente da família das *Viperidae* ou do tipo cuspidreira citotóxica [18, 49].

A dose inicial recomendada do soro Polyvalent Antivenom South African Vaccine Producers (SAIMIR) é de 2 ampolas de (20 ml), sendo necessário mais doses até controlar-se a síndrome clínica de envenenamento por mamba negra [18, 53].

A fluidoterapia é importante para estabilizar a pressão arterial [52] que também poderá ser controlada administrando-se norepinefrina [50, 51]. Em caso de

edema agudo do pulmão a administração de manitol e furosemida e a subsequente administração de hidrocortisona e vacina antitetânica têm-se mostrado muito benéficos, devendo a entubação e ventilação ser feita com sedoanalgesia, de preferência numa unidade de cuidados intensivos tal como ocorreu no caso clínico apresentado [50, 51]. Para o controle das fasciculações que aumentam a saturação de dióxido carbono e hipertermia a sedação com diazepam, midazolam, tiopental e sulfato de magnésio foram igualmente benéficos tal como descreve a literatura [51].

As reações adversas ao soro SAIMIR são de hipersensibilidade do tipo I imediatas, mas resultam da ativação do complemento por agregados IgG ou dos seus fragmentos presentes no antiveneno e quando ocorrem apresentam-se com, rubor facial, obstrução nasal, urticária difusa, formigueiro, angioedema, taquicardia, tosse, broncoespasmo e hipotensão, devendo-se suspeitar da contaminação por pirogênios durante o fabrico quando após a administração do mesmo o paciente apresentar picos febris [18, 49].

## Conclusões

No caso clínico ocorrido com a serpente da espécie *Bitis arietans*, foi necessário realizar-se fasciotomia, devido ao síndrome compartimental que desenvolveu e nove cirurgias realizadas, tendo ficado internado 92 dias.

No caso clínico causado por *Naja nigricollis*, a criança de 2 anos, acabou por falecer após 4 dias de internamento, devido à fascíte necrotizante do pescoço e perna direita, choque séptico e anemia severa.

No caso clínico causado pela espécie *Dendroaspis polylepis*, a paciente com envenenamento neurotóxico tardio o mesmo não foi fatal pelas seguintes razões; o tratamento inicial hospitalar com ventilação mecânica e acesso venoso; a utilização de 6 ampolas de soro SAIMIR polivalente; experiência da equipa médica no manuseio do caso e interação com toxicologista em venenos de serpentes nas diferentes

etapas da evolução do caso.

Concluímos que é pertinente que se enfatize o manuseio dos envenenamentos por serpentes nos currículos das escolas médicas de Angola e que se tenha disponibilidade dos soros antivenenos eficazes, para o tratamento de envenenamento das espécies de maior importância médica no nosso país isto é, *Bitis arietans*, *Dendroaspis polylepis*, *Naja nigricollis*.

## Sugestões

O espectro multivariado de complicações clínicas desenvolvidas pode ser evitada se educássemos as nossas populações em relação à crença do uso de terapia tradicional nos acidentes ofídicos em Angola.

É imperioso a disponibilização de soros nas unidades de saúde, para o tratamento oportuno e eficaz dos envenenamentos, evitando-se desta forma os internamentos prolongados, amputações e a morbimortalidade aumentada que constituem um custo elevado para o País.

Ao contrário de muitas doenças infecciosas os acidentes ofídicos não podem ser erradicados, mas a sua incidência e impacto social podem ser reduzidos por meio de programas eficazes de prevenção, acesso e disponibilidade do tratamento.

Imperioso é igualmente o engajamento das comunidades para melhorar a convivência dos humanos, animais domésticos e cobras nos agroecossistemas rurais.

## Agradecimentos

Ao Prof. Dr Emanuel Catumbela pelo apoio na revisão final deste artigo e referência com recurso ao programa ZOTERO.

## Conflitos de interesse

A autora declara que não existem conflitos de interesse relacionados com o presente artigo.

## Bibliografia

- [1] I. Méndez, J. María, Y. Angulo, J. J. Calvete, and B. Lomonte, "Toxicon Comparative study of the cytolytic activity of snake venoms from African spitting cobras (*Naja spp.*, Elapidae) and its neutralization by a polyspecific antivenom," *Toxicon*, vol. 58, no. 6–7, pp. 558–564, 2011, doi: 10.1016/j.toxicon.2011.08.018.
- [2] J. P. Chippaux, "Estimate of the burden of snakebites in sub-Saharan Africa: A meta-analytic approach," *Toxicon*, vol. 57, no. 4, pp. 586–599, 2011, doi: 10.1016/j.toxicon.2010.12.022
- [3] J. M. Gutiérrez *et al.*, "The Need for Full Integration of Snakebite Envenoming within a Global Strategy to Combat the Neglected Tropical Diseases: The Way Forward," *PLoS Negl. Trop. Dis.*, vol. 7, no. 6, p. e2162, Jun. 2013, doi: 10.1371/journal.pntd.0002162.
- [4] S. Ainsworth *et al.*, "The medical threat of mamba envenoming in sub-Saharan Africa revealed by genus-wide analysis of venom composition, toxicity and antivenomics pro fi ling of available antivenoms," *J. Proteomics*, vol. 172, no. August 2017, pp. 173–189, 2018, doi: 10.1016/j.jpro.2017.08.016.
- [5] K. J. E. Kouassi *et al.*, "Amputation de membre secondaire à une morsure de vipère," *Arch. Pédiatrie*, vol. 24, no. 4, pp. 350–352, Apr. 2017, doi: https://doi.org/10.1016/j.arcped.2016.12.013.
- [6] L. de S. Tahis, C. M. Fabio, and D. da S. Wilmar, "Characterization of a hemorrhage-inducing component present in *Bitis arietans* venom," *Afr. J. Biotechnol.*, vol. 14, no. 12, pp. 999–1008, Mar. 2015, doi: 10.5897/AJB2014.14319.
- [7] R. G. Guidolin *et al.*, "Polyvalent horse F(Ab')<sub>2</sub> snake antivenom: Development of process to produce polyvalent horse F(Ab')<sub>2</sub> antibodies anti-african snake venom," *Afr. J. Biotechnol.*, vol. 9, no. 16, pp. 2446–2455, 2010.
- [8] D. A. Warrell, L. D. Ormerod, and N. M. Davidson, "Bites by puff-adder (*Bitis arietans*) in Nigeria, and value of antivenom.," *Br Med J*, vol. 4, no. 5998, pp. 697–700, 1975.
- [9] J. Marais, *A complete guide to the snakes of southern Africa*. Penguin Random House South Africa, 2022. Accessed: Nov. 25, 2023. [Online]. Available: <https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=PSCIEAAQA&oi=fnd&pg=PT14&dq=A+Complete+Guide+to+the+Snakes+of+Southern+Africa+%5BInternet%5D.+South+frican+Travel+%26+Field+Guides.+Cape+Town:+Southern+Book+Publishers%3B&ots=yqbdmpIagJ&sig=UK4tCXecL-jRdKwvplFlvUu8hY>
- [10] P. R. S. de Oliveira, "Venenos e envenenamentos por Serpentes de Importância Médica em Angola," 2018, Accessed: Nov. 25, 2023. [Online]. Available: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/113297/2/274945.pdf>
- [11] D. Paixão-Cavalcante, A. K. Kuniyoshi, F. C. V. Portaro, W. D. da Silva, and D. V. Tambourgi, "African Adders: Partial Characterization of Snake Venoms from Three Bitis Species of Medical Importance and Their Neutralization by Experimental Equine Antivenoms," *PLoS Negl. Trop. Dis.*, vol. 9, no. 2, p. e0003419, Feb. 2015, doi: 10.1371/journal.pntd.0003419.
- [12] J. J. Calvete, C. Marcinkiewicz, and L. Sanz, "Snake Venomics of *Bitis gabonica* gabonica . Protein Family Composition , Subunit Organization of Venom Toxins , and Characterization of Dimeric Disintegrins Bitisgabinin-1 and Bitisgabinin-2 research articles," *J. Proteome Res.*, vol. 6, no. 1, pp. 326–336, 2007, doi: 10.1021/pr060494k.
- [13] E. J. Dingwoke *et al.*, "Venom proteomic analysis of medically important Nigerian viper *Echis ocellatus* and *Bitis arietans* snake species," *Biochem. Biophys. Rep.*, vol. 28, p. 101164, 2021.
- [14] WHO, "Guidelines for the prevention and clinical management of snakebite in Africa." Accessed: Dec. 09, 2023. [Online]. Available: <https://www.who.int/publications/i/item/9789290231684>
- [15] R. T. Kodama *et al.*, "New proline-rich oligopeptides from the venom of African adders: Insights into the hypotensive effect of the venoms," *Biochim. Biophys. Acta BBA - Gen. Subj.*, vol. 1850, no. 6, pp. 1180–1187, Jun. 2015, doi: 10.1016/j.bbagen.2015.02.005.
- [16] W. H. O. Africa, "Guidelines for the prevention and clinical management of snake bite in Africa," *Httpwww AfroWho Intindex Php Option Comdocmantask Docdownloadgid 5529*, 2010, Accessed: Nov. 25, 2023. [Online]. Available: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1572261549929871360>
- [17] B. I. Crother, "Snakes of the World: A Catalogue of Living and Extinct Species by Van Wallach, Kenneth L. Williams, and Jeff Boundy," *Q. Rev. Biol.*, vol. 90, no. 1, pp. 101–102, Jan. 2015, doi: 10.1086/679952.
- [18] P. Oliveira, *Serpentes em Angola Visão Toxinológica e Clínica dos Envenenamentos*, 2<sup>o</sup>. Lisboa: Glaciari, 2018.
- [19] P. C. Warrell DA, Greenwood BM, Davidson NMCD, Ormerod LD, "Necrosis, haemorrhage and complement depletion following bites by the spitting cobra (*Naja nigricollis*)," vol. 45, no. 177, pp. 1–22, 1976, doi: https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.qjmed.a067448.
- [20] B. I. Crother, "Snakes of the World: A Catalogue of Living and Extinct Species . By Van Wallach, Kenneth L. Williams, and Jeff Boundy. Boca Raton (Florida): CRC Press (Taylor & Francis Group). \$149.95. xxvii + 1209 p.; index. ISBN: 978-1-4822-0847-4. 2014.," *Q. Rev. Biol.*, vol. 90, no. 1, pp. 101–102, Mar. 2015, doi: 10.1086/679952.
- [21] P. Oliveira, "Venenos e envenenamentos por Serpentes de Importância Médica em Angola," Porto, 2018.
- [22] B. du Bocage, *Herpétologie d'Angola et du Congo : ouvrage publié sous les auspices du Ministère de la marine et des colonies*. Lisboa: Imprensa Nacional, 1895.
- [23] W. H. O. World Health Organization, "Guidelines for the management of snake-bite: South East Asia," WHO.
- [24] E. L. Saaiman, M. B. Chb, M. Anaesth, P. J. C. Buys, M. B. Chb, and M. Orl, "IN PRACTICE Spitting cobra (*Naja nigricincta nigricincta*) bites complicated by rhabdomyolysis , possible intravascular haemolysis , and coagulopathy Case studies," vol. 109, no. 10, pp. 736–740, 2019.
- [25] D. A. Warrell, "Snake bite," *The Lancet*, vol. 375, no. 9708, pp. 77–88, 2010, doi: 10.1016/S0140-6736(09)61754-2.
- [26] M. Rivel *et al.*, "Pathogenesis of dermonecrosis induced by venom of the spitting cobra, *Naja nigricollis*: An experimental study in mice.," *Toxicon Off. J. Int. Soc. Toxinology*, vol. 119, pp. 171–179, Sep. 2016, doi: 10.1016/j.toxicon.2016.06.006.
- [27] D. Petras *et al.*, "Snake Venomics of African Spitting Cobras: Toxin Composition and Assessment of Congeneric Cross-Reactivity of the Pan-African EchiTAB-Plus-ICP Antivenom by Antivenomics and Neutralization Approaches," *J. Proteome Res.*, vol. 10, no. 3, pp. 1266–1280, Mar. 2011, doi: 10.1021/pr101040f.
- [28] T. Tasoulis and G. K. Isbister, "A Review and Database of Snake Venom Proteomes," *Toxins*, vol. 9, no. 9, p. 290, Sep. 2017, doi: 10.3390/toxins9090290.
- [29] M. A. Bittenbinder, C. N. Zdenek, B. Den Brouw, and N. J. Youngman, "Coagulotoxic Cobras : Clinical Implications of Strong Anticoagulant Actions of African Spitting Naja Venoms That Are Not Neutralised by Antivenom but Are by LY315920 (Varespladib)," vol. 315920, 2018, doi: 10.3390/toxins10120516.
- [30] J. Slagboom, J. Kool, R. A. Harrison, and N. R. Casewell, "Haemotoxic snake venoms: their functional activity , impact on snakebite victims and pharmaceutical promise," *Br. J. Haematol.*, vol. 177, no. February, pp. 947–959, Jun. 2017, doi: 10.1111/bjh.14591.
- [31] P. Oliveira, *Serpentes em Angola Visão Toxinológica e Clínica dos Envenenamentos*. Lisboa: Glaciari, 2018.
- [32] A. H. Laustsen, B. Lomonte, B. Lohse, J. Fernández, and J. M. Gutiérrez, "Unveiling the nature of black mamba (*Dendroaspis polylepis*) venom through venomics and antivenom immunoprofiling: Identification of key toxin targets for antivenom development," *J. Proteomics*, vol. 119, pp. 126–142, 2015.
- [33] D. Petras, P. Heiss, R. A. Harrison, R. D. Süßmuth, and J. J. Calvete, "Top-down venomics of the East African green mamba, *Dendroaspis angusticeps*, and the black mamba, *Dendroaspis polylepis*, highlight the complexity of their toxin arsenals," *J. Proteomics*, vol. 146, pp. 148–164, 2016.
- [34] D. A. Cook, T. Owen, S. C. Wagstaff, J. Kinne, U. Wernery, and R. A. Harrison, "Analysis of camelid IgG for antivenom development: Serological responses of venom-immunised camels to prepare either monospecific or polyspecific antivenoms for West Africa," *Toxicon*, vol. 56, no. 3, pp. 363–372, 2010.
- [35] T. Tasoulis and G. K. Isbister, "A Review and Database of Snake Venom Proteomes," *Toxins*, vol. 9, no. 9, Art. no. 9, Sep. 2017, doi: 10.3390/toxins9090290.
- [36] P. Gopalakrishnakone, H. Inagaki, A. K. Mukherjee, T. R. Rahmy, and C.-W. Vogel, *Snake Venoms*. Springer Berlin, Germany., 2017. Accessed: Nov. 25, 2023. [Online]. Available: <https://www.academia.edu/download/63553791/Toxinologia20200607-91465-11a9kp8.pdf>
- [37] L. P. Lauridsen, A. H. Laustsen, B. Lomonte, and J. M. Gutiérrez, "Toxicovenomics and antivenom profiling of the Eastern green mamba snake (*Dendroaspis angusticeps*)," *J. Proteomics*, vol. 136, pp. 248–261, Mar. 2016, doi: 10.1016/j.jpro.2016.02.003.
- [38] E. Karlsson, P. Mbugua, and D. Rodriguez-Ithurralde, *Fusculins, anticholinesterase toxins from the venom of the green mamba Dendroaspis angusticeps*, vol. 79. 1984.
- [39] C.-I. A. Wang *et al.*, "Isolation and Structural and Pharmacological Characterization of  $\alpha$ -Elapitoxin-Dpp2d, an Amidated Three Finger Toxin from Black Mamba Venom," *Biochemistry*, vol. 53, no. 23, pp. 3758–3766, Jun. 2014, doi: 10.1021/bi5004475.
- [40] A. L. Harvey and A. J. Anderson, "Dendrotoxins: snake toxins that block potassium channels and facilitate neurotransmitter release," *Pharmacol. Ther.*, vol. 31, no. 1–2, pp. 33–55, 1985.
- [41] D. Petras *et al.*, "Snake Venomics of African Spitting Cobras: Toxin Composition and Assessment of Congeneric Cross-Reactivity of the Pan-African EchiTAB-Plus-ICP Antivenom by Antivenomics and Neutralization Approaches," *J. Proteome Res.*, vol. 10, no. 3, pp. 1266–1280, Mar. 2011, doi: 10.1021/pr101040f.
- [42] P. S. Hodgson and T. M. Davidson, "Biology and treatment of the mamba snakebite.," *Wilderness Environ. Med.*, vol. 7, no. 2, pp. 133–145, 1996.

- [43] M. Wakasugi, T. Kawagishi, T. Hatano, T. Shibuya, H. Kuwano, and K. Matsui, "Case Report: Treatment of a Severe Puff Adder Snakebite Without Antivenom Administration," *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 105, no. 2, p. 525, 2021.
- [44] E. J. Lavonas, C. A. Tomaszewski, M. D. Ford, A. M. Rouse, and W. P. Kerns II, "Severe Puff Adder (*Bitis arietans*) Envenomation with Coagulopathy," *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, vol. 40, no. 7, pp. 911–918, Jan. 2002, doi: 10.1081/CLT-120016963.
- [45] P. P. Rainer, P. Kaufmann, F. M. Smolle-Juettner, and G. J. Krejs, "Case report: hyperbaric oxygen in the treatment of puff adder (*Bitis arietans*) bite," *Undersea Hyperb. Med.*, vol. 37, no. 6, p. 395, 2010.
- [46] D. A. Warrell, "Snake bite," *The Lancet*, vol. 375, no. 9708, pp. 77–88, Jan. 2010, doi: 10.1016/S0140-6736(09)61754-2.
- [47] V. E. Erulu, M. O. Okumu, F. O. Ochola, and J. K. Gikunju, "Revered but poorly understood: a case report of Dendroaspis polylepis (black mamba) envenomation in watamu, malindi Kenya, and a review of the literature," *Trop. Med. Infect. Dis.*, vol. 3, no. 3, p. 104, 2018.
- [48] N.-H. Tan and G. Ponnudurai, "A comparative study of the biological properties of some sea snake venoms," *Comp. Biochem. Physiol. B*, vol. 99, no. 2, pp. 351–354, 1991.
- [49] C. Management, "Guidelines for the Prevention and Clinical Management of Snakebite in Africa".
- [50] V. Erulu, M. Okumu, F. Ochola, and J. Gikunju, "Revered but Poorly Understood: A Case Report of Dendroaspis polylepis (Black Mamba) Envenomation in Watamu, Malindi Kenya, and a Review of the Literature," *Trop. Med. Infect. Dis.*, vol. 3, no. 3, p. 104, Sep. 2018, doi: 10.3390/tropicalmed3030104.
- [51] J. Valenta, "Black Mamba Dendroaspis Polylepis Bite: A Case Report," 2011.
- [52] D. P. Naidoo *et al.*, "Myocardial infarction after probable black mamba envenomation A case report," 1987.
- [53] P. S. Hodgson<sup>1</sup> and T. M. Davidson<sup>2</sup>, "Biology and treatment of the mamba snakebite," 1996. doi: 10.1580/1080-6032(1996)007[0133:BATOTM]2.3.CO;2.