



**UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA VIDA - CAMPUS I
PROGRAMA PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS (PPGFARMA)**

JÁDER FERNANDO RIBEIRO DOS SANTOS

**AVALIAÇÃO DO USO DE SORO ANTIBOTRÓPICO E PRÉ-SOROTERAPIA POR
INDIVÍDUOS ATENDIDOS EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO DO NORDESTE DO
BRASIL**

SALVADOR/BA
2023

JÁDER FERNANDO RIBEIRO DOS SANTOS

**AVALIAÇÃO DO USO DE SORO ANTIBOTRÓPICO E PRÉ-SOROTERAPIA POR
INDIVÍDUOS ATENDIDOS EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO DO NORDESTE DO
BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto sensu* em Ciências Farmacêuticas (PPGFARMA) como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, pela Universidade do Estado da Bahia (UNEB).

Orientadora: Profa. Dra. Rosa Malena Fagundes Xavier.

Coorientadora: Profa. Dra. Polianna Lemos Moura Moreira Albuquerque

Linha de pesquisa: 2 - Avaliação de fármacos, biomarcadores e produtos naturais e sintéticos.

SALVADOR/BA
2023

FICHA CATALOGRÁFICA
Sistema de Bibliotecas da UNEB

S237a Santos, Jader Fernando Ribeiro dos

Avaliação do uso de soro antibotrópico e pré-soroterapia por indivíduos atendidos em um hospital terciário do nordeste do Brasil/ Jader Fernando Ribeiro dos Santos. – Salvador, 2023.

95 f.: il.

Orientador: Rosa Malena Fagundes Xavier.

Coorientadora: Polianna Lemos Moura Moreira Albuquerque.

Dissertação (Mestrado Acadêmico) – Universidade do Estado da Bahia.
Departamento Ciências da Vida. Campus I. Programa de Pós-Graduação Stricto Senso em Ciências Farmacêuticas – PPGFARMA, 2023.

Contém referências e anexos.

1. Mordedura de serpentes. 2. Intoxicação. 3. Antivenenos. 4. farmacoepidemiologia. 5. Envenenamento acidental – Ceará. 6. Mordedura e picadas – Tratamento. I. Xavier, Rosa Malena Fagundes. II. Albuquerque, Polianna Lemos Moura Moreira. III. Universidade do Estado da Bahia. Departamento de Ciências da Vida. Campus I. IV. Título.

CDD: 615

FOLHA DE APROVAÇÃO

"AVALIAÇÃO DO USO DE SORO ANTIBOTRÓPICO E PRÉ-SOROTERAPIA POR INDIVÍDUOS ATENDIDOS EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO DO NORDESTE DO BRASIL"

JÁDER FERNANDO RIBEIRO DOS SANTOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas – PPGFARMA, em 25 de julho de 2023, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade do Estado da Bahia, conforme avaliação da Banca Examinadora:

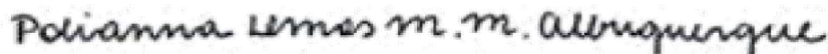


Professor(a) Dr.(a) ROSA MALENA FAGUNDES XAVIER

Universidade do Estado da Bahia - UNEB

Doutorado em Saúde Pública

Instituto de Saúde Coletiva



Professor(a) Dr.(a) POLIANNNA LEMOS MOURA MOREIRA ALBUQUERQUE

Universidade de Fortaleza - UNIFOR

Doutorado em Ciências Médicas

Universidade Federal do Ceará

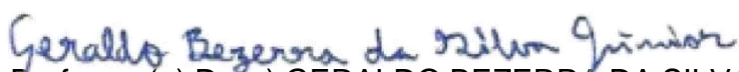


Professor(a) Dr.(a) ANDRE LACERDA BRAGA TELES

Universidade do Estado da Bahia - UNEB

Doutorado em Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia

Universidade Estadual de Feira de Santana



Professor(a) Dr.(a) GERALDO BEZERRA DA SILVA JUNIOR

Universidade de Fortaleza - UNIFOR

Doutorado em Ciências Médicas

Universidade Federal do Ceará

Ao amor

AGRADECIMENTOS

A todos e todas apoiadores que de forma direta e indireta ajudaram a construir esta minha dissertação e que me auxiliaram durante o processo do mestrado.

À minha orientadora pelas palavras de acolhimento e pelo acompanhamento durante os dois anos e além desses, que nossa parceria continue *ad infinitum*.

À Profa. Dra. Polianna Lemos pela parceria e por conceder a oportunidade de trabalhar com a toxicologia clínica.

As estagiárias e alunas de iniciação científica que apoiaram o projeto na coleta dos dados no CIATox CE.

Aos Profs. Dr. Geraldo Bezerra, Dr. Roberto Tosta, Dr. Rodrigo Dantas e Dr. André Teles pela participação na qualificação e defesa pela apreciação e grandes contribuições.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia pelo fomento.

À Universidade do Estado da Bahia e ao Departamento de Ciências da Vida pelo suporte estrutural.

Ao PPGFARMA e seus colaboradores.

Aos professores que ministraram aulas maravilhosas e que contribuíram com a construção do projeto e desta dissertação.

A minha Tia Raquel pela mão estendida sempre presente.

A Gabriel por todo apoio cujo valor é inefável.

Amo-os.

Vivendo, se aprende; mas o que se aprende,
mais, é só a fazer outras maiores perguntas.
João Guimarães Rosa.

RESUMO

Introdução - O acidente ofídico é um problema global de saúde que afeta principalmente moradores e trabalhadores rurais de baixa renda. No Brasil, o acidente botrópico é o mais comum, com cerca de 20 mil casos por ano. Os Centros de Assistência Toxicológica fornecem soro antibotrópico para o tratamento, contudo podem causar reações adversas nos pacientes, como reações febris e anafilaxia. A pré-soroterapia, que consiste na administração de glicocorticoide, anti-histamínico e/ou adrenalina, pode ser utilizada para reduzir essas reações, embora sua efetividade ainda seja debatida e nem todos os serviços de saúde a adotem. Ademais, a dose do soro antibotrópico é fixada de acordo com a classificação de gravidade. Desde 2014, devido a modificações nos laboratórios farmacêuticos oficiais, o Ministério da Saúde recomendou o racionamento de doses com uso de doses fixas.

Objetivo - Avaliar o uso de soro antibotrópico e pré-soroterapia por pacientes atendidos por acidente botrópico num hospital de referência do Nordeste do Brasil.

Materiais e Métodos - Estudo transversal, descritivo e analítico, com base nos registros de atendimentos de 2019 no Hospital Instituto Dr. José Frota, em Fortaleza, Ceará. Foram incluídos pacientes com diagnóstico de acidente botrópico, excluindo casos sem dados completos ou sem uso de soro. A gravidade foi classificada conforme critérios do Ministério da Saúde. Os dados foram tabulados no Microsoft Excel e no SPSS com análise estatística. Foram realizados testes de normalidade e testes de hipótese para análise das variáveis. **Resultados** - O estudo incluiu 186 casos, sendo a maioria do sexo masculino (154 casos, 82,2%), de idade entre 19 e 59 anos (115 casos, 61,8%). A maioria dos pacientes era de áreas rurais (177 casos, 95,1%) e os acidentes ocorreram principalmente em áreas externas (131 casos, 70,4%), com maior frequência entre os meses de maio e setembro, atingindo o pico em junho. Sobressaiu os casos leve (97 casos, 52,2%). Como desfecho, 131 casos, 70,4%, saíram curados. Os exames laboratoriais apresentaram valores médios dentro dos limites de referência. No entanto, o tempo de protrombina e o tempo de tromboplastina ativada mostraram-se prolongados em 97,1% e 85,7% dos casos, respectivamente. A pré-medicação foi utilizada por 152 pacientes (87,1%). O esquema preferido foi a combinação de hidrocortisona, prometazina e ranitidina (93 casos, 50,0%). Os pacientes utilizaram de 1 a 12 ampolas no tratamento inicial, de 2 a 8 na complementação, já a média total de ampolas, somando tratamento inicial e complementação, foi de 2 a 12. A média de ampolas para o tratamento inicial foi de 5,17 ($\pm 2,52$), sendo que 22 pacientes (12,9%) precisaram de doses complementares, com média de 5,86 ($\pm 1,95$) ampolas. No tratamento final, a média foi de 5,84 ($\pm 3,06$) ampolas. **Conclusão** - Os homens em idade ativa, trabalhadores rurais, foram os mais afetados pelos acidentes botrópicos. O soro antibotrópico desempenha um papel fundamental na resolução dos envenenamentos, sendo essencial que esteja disponível para aqueles mais vulneráveis a esses acidentes. A pré-soroterapia é frequentemente utilizada, mas há variação nos esquemas adotados. Estudos adicionais são necessários para avaliar se há melhora nos desfechos clínicos dos pacientes que sofreram acidentes botrópicos.

Palavras-chave: intoxicação; mordeduras de serpentes; antivenenos; farmacoepidemiologia.

ABSTRACT

Introduction - Snakebite envenomation is a global health problem that primarily affects low-income rural residents and workers. In Brazil, *Bothrops* snakebite is the most common, with approximately 20,000 cases per year. Toxicology Assistance Centers provide antiothropic serum for treatment, but it can cause adverse reactions in patients, such as febrile reactions and anaphylaxis. Premedication, which involves the administration of glucocorticoids, antihistamines, and/or adrenaline, can be used to reduce these reactions, although its effectiveness is still debated, and not all healthcare services adopt it. Furthermore, the dose of antiothropic serum is fixed according to the severity classification. Since 2014, the Ministry of Health (BR) recommended rationing doses using fixed doses. **Objective** - To evaluate the use of antiothropic serum and pre-serotherapy by patients treated for *Bothrops* snakebite at a reference hospital in Northeast Brazil. **Materials and Methods** - A cross-sectional, descriptive, and analytical study based on records from 2019 at Instituto Dr. José Frota in Fortaleza, Ceará. Patients diagnosed with *Bothrops* snakebite were included, excluding cases with incomplete data or no serum use. Severity was classified according to Ministry of Health criteria. Data were tabulated in Microsoft Excel and SPSS for statistical analysis. Normality tests and hypothesis tests were performed for variable analysis. **Results** - The study included 186 cases, with the majority being male (154 cases, 82.2%) and aged between 19 and 59 years (115 cases, 61.8%). Most patients were from rural areas (177 cases, 95.1%), and the accidents mainly occurred in outdoor areas (131 cases, 70.4%), with a higher frequency between May and September, peaking in June. Mild cases predominated (97 cases, 52.2%). As an outcome, 131 cases (70.4%) resulted in a cure. Laboratory tests showed mean values within reference limits. However, prothrombin time and activated partial thromboplastin time were prolonged in 97.1% and 85.7% of cases, respectively. Premedication was used by 152 patients (87.1%). The preferred regimen was a combination of hydrocortisone, promethazine, and ranitidine (93 cases, 50.0%). Patients received 1 to 12 vials in the initial treatment and 2 to 8 in supplementation. The total average of vials, including initial treatment and supplementation, ranged from 2 to 12. The mean vials for initial treatment were 5.17 (\pm 2.52), with 22 patients (12.9%) requiring additional doses, averaging 5.86 (\pm 1.95) vials. In the final treatment, the mean was 5.84 (\pm 3.06) vials. **Conclusion** - Active working-age men, rural workers, were the most affected by *Bothrops* snakebites. Antiothropic serum plays a fundamental role in resolving envenomations, and it is essential that it is available for those most vulnerable to these accidents. Premedication is frequently used, but there is variation in the adopted regimens. Further studies are needed to evaluate whether there is an improvement in the clinical outcomes of patients who have suffered *Bothrops* snakebites.

Keywords: poisoning; snake bites; antivenins; pharmacoepidemiology

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma de composição dos pacientes selecionados para o estudo. 63

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Distribuição dos casos de acidente botrópico por mês de 2019, pacientes atendidos em hospital terciário do Ceará, Brasil.

63

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Efeitos dos venenos ofídicos de serpentes de importância médica no Brasil, de acordo com suas atividades fisiopatológicas. 41

Quadro 2 - Quantidade de ampolas de antiveneno específico indicado para cada tipo e gravidade. 47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Notificações de acidente botrópico ao SINAN por região de notificação, segundo ano do acidente, 2017-2021. Brasil. 37

Tabela 2 - Dados sociodemográficos e clínicas dos pacientes atendidos por acidente botrópico no Instituto Dr. José Frota em 2019, Fortaleza, Ceará, Brasil. 62

Tabela 3 – Dados laboratoriais dos pacientes atendidos por acidente botrópico no Instituto Dr. José Frota, Fortaleza, Ceará, Brasil, em 2019. 64

Tabela 4 - Dados de uso de medicamentos como pré-soroterapia, em pacientes atendidos por acidente botrópico no Instituto Dr. José Frota, Fortaleza, Ceará, Brasil, em 2019. 65

Tabela 5 - Dados laboratoriais dos pacientes atendidos por acidente botrópico no Instituto Dr. José Frota, Fortaleza, Ceará, Brasil, em 2019. 66

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3FTx	Toxinas Três Dedos
ABRACIT	Associação Brasileira de Centros de Informação e Assistência Toxicológica e Toxicologistas Clínicos
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
amp.	Ampola
ATC	Sistema de Classificação Anatômico Terapêutico Químico (do inglês, <i>Anatomical Therapeutic and Chemical Classification System</i>)
Butantan	Instituto Butantan
CIATOX	Centros de Informação e Assistência Toxicológicas
DATATOX	Sistema Brasileiro de Registro de Intoxicações dos Centros de Informação e Assistência Toxicológica
EAM	Efeito Adverso a Medicamento
EA	Evento Adverso
EPI	Equipamento de Proteção Individual
EUM	Estudos de Utilização de medicamentos
Fab	Fragmentsos de União do Antígeno
Funed	Fundação Ezequiel Dias
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IgE	Imunoglobulina E
IgG	Imunoglobulina G
IJF	Instituto Doutor José Frota
IRA	Injúria Renal Aguda
IVB	Instituto Vital Brazil
kDa	Kilodaltons
LFO	Laboratórios Farmacêuticos Oficiais
LPS	Lipopolissacarídeos Bacterianos
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde (do inglês, <i>World Health Organization</i>)
PIB	Produto Interno Bruto
PLA ₂	Fosfolipase A2
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RNI	Razão Normalizada Internacional

SAB	Soro Antibotrópico
SABL	Soro Antibotrópico (pentavalente) e Antilaquético
SABC	Soro Antibotrópico (pentavalente) e Anticrotático
SES	Secretarias Estaduais de Saúde
SINAN	Sistema de Informação Nacional de Agravos de Notificação
SINITOX	Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas
SUS	Sistema Único de Saúde
SVMP	Metaloprotease de Veneno de Serpente (do inglês, <i>snake venom metalloproteinases</i>)
SVSP	Serina Protease de Veneno de Serpente (do inglês, <i>snake venom serine proteases</i>)
TC	Tempo de Coagulação
TP	Tempo de Protrombina
TTPa	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	27
1.1 Justificativa	28
2 OBJETIVOS	31
2.1 Objetivo Geral	31
2.2 Objetivos específicos	31
3 REFERENCIAL TEÓRICO	33
3.1 Acidentes ofídicos	33
3.1.1 Epidemiologia do acidente ofídico	34
3.1.2 Atendimento às vítimas de acidente ofídico	35
3.1.3 Serpentes de importância médica no Brasil	36
3.1.4 O veneno das serpentes peçonhentas	37
3.1.5 Manifestações clínicas do acidente ofídico	38
3.1.5.1 Manifestações clínicas e complicações do acidente botrópico	40
3.1.6 Diagnóstico dos envenenamentos por ofídios	41
3.2 Soro antiofídico	42
3.2.1 Soro antibotrópico	44
3.2.2 Efeitos adversos relacionados ao soro antiofídico	46
3.3 Pré-soroterapia	48
3.3.1 Medicamentos usados na pré-soroterapia	48
3.3.1.1 Anti-histamínicos	48
3.3.1.2 Glicocorticoides	49
3.3.1.3 Adrenalina	50
3.3.2 Estudos sobre a pré-soroterapia	50
4 MATERIAIS E MÉTODO	53
4.1 Delineamento do estudo	53
4.2 Local	53
4.3 Período dos dados do estudo	53

4.4 População do estudo	53
4.4.1 Critérios de inclusão	53
4.4.2 Critérios de exclusão	54
4.4.3 Critérios diagnósticos e identificação da espécie da serpente	54
4.4.3.1 Classificação da gravidade	54
4.5 Coleta de dados	55
4.6 Variáveis	55
4.7 Tratamento dos dados	56
4.7.1 Organização do estudo	56
4.8 Análise estatística	56
4.9 Vieses	57
4.9 Aspectos éticos	57
5 RESULTADOS	59
5.1 Características sociodemográficas	59
5.2 Sazonalidade	61
5.3 Características laboratoriais	61
5.4 Uso de pré-soroterapia	62
5.6 Uso de soro antiofídico	63
6 DISCUSSÃO	65
6.1 Características sociodemográficas	65
6.2 Classificação de gravidade	67
6.3 Sazonalidade nos acidentes ofídicos	68
6.4 Parâmetros laboratoriais	69
6.5 Uso de pré-soroterapia	71
6.6 Uso de soro antiofídico	72
7 CONCLUSÃO	75
REFERÊNCIAS	79
ANEXO 1	90
ANEXO 2	91

1 INTRODUÇÃO

O acidente ofídico (AO) é um agravo decorrente da mordedura de serpentes que representa um grave problema de saúde pública com grande impacto, sobretudo, sobre países tropicais e/ou em desenvolvimento e, em razão disso, está inserido na lista de doenças tropicais negligenciadas (CHIPPAUX, 2017b; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021). Estima-se que, global e anualmente, 2,7 milhões de pessoas sejam vítimas desses acidentes, com resultado de 81.000 a 138.000 mortes, afora mais de 400 mil amputações evitáveis e/ou complicações permanentes. O grupo mais vulnerável a essa condição são pessoas com baixa renda, baixa escolaridade, moradores de áreas rurais, principalmente indígenas, trabalhadores do campo, e com baixo acesso a serviços de saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019).

No Brasil o ofidismo é uma das principais causas de envenenamento por animais peçonhentos, sendo principalmente acidentes com serpentes dos gêneros *Bothrops* e *Bothropoides* (acidente botrópico), *Crotalus* (acidente crotálico), *Lachesis* (acidente laquétrico) e *Micrurus* e *Leptomicrurus* (acidente elapídico) (BRASIL, 2022b). Nesse cenário, acidente botrópico (AB) é o de maior incidência, aproximadamente 70% dos AO, seguido do acidente crotálico, 9% dos AO (BRASIL, 2021b; SCHNEIDER et al., 2020). De 2007 a 2021, foram notificados 307.383 casos de AB ao Sistema de Informação Nacional de Agravos de Notificação (SINAN), aproximadamente 20.000 casos por ano, com registro de 1.161 óbitos (BRASIL, 2022b).

As vítimas são atendidas pelos Centros de Informação e Assistência Toxicológica (CIATox), os quais disponibilizam informação, diagnóstico e tratamento (BRASIL, 2020a). Os dados dos serviços ofertados são lançados no Sistema Brasileiro de Registro de Intoxicações dos CIATox, o DATATOX, um sistema de registro, acompanhamento e recuperação de dados em toxicologia clínica (BRASIL, 2020a).

No atendimento a vítimas de acidente botrópico, há administração intravenosa de soro antibotrópico (SAB), que é o único antídoto eficaz, com dose de acordo com as manifestações clínicas e a gravidade do quadro clínico: leve (2 a 4 ampolas), moderado (4 a 8 amp.) e grave (12 amp.) (BRASIL, 2021c; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013). No entanto, desde 2014, o Ministério da Saúde (MS) orientou

racionamento das doses para casos leves e moderados, tornando-as fixas, respectivamente 3 e 6 amp., em razão de alterações nas indústrias produtoras (BRASIL, 2016).

O SAB brasileiro é um medicamento composto da fração F(ab')₂ de imunoglobulinas derivadas do plasma de cavalos, que foram hiperimunizados com veneno integral de cinco serpentes do gênero *Bothrops* (SÃO PAULO, 2021). Dessa forma, por ser heterólogo, há maior probabilidade de efeito adverso (EA), que pode ser precoce (reação pirogênica e anafilaxia) ou tardio (doença do soro), condições que podem agravar o quadro clínico e aumentar o internamento hospitalar. Apesar disso, as reações graves são pouco frequentes por causa dos processos de purificação serem cada vez mais eficientes (BRASIL, 2014; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013).

Nesse cenário, para prevenir os EA, ou seja, melhorar a segurança durante o uso do SAB, previamente são administrados medicamentos: corticoide, anti-histamínico e/ou adrenalina; prática denominada pré-soroterapia ou pré-medicação (BRASIL, 2021b). Essa estratégia é controversa, uma vez que não é padronizada pelos CIATox, seja no cumprimento da prática, seja na escolha dos medicamentos, além de não haver ensaios clínicos robustos que comprovem seu funcionamento na redução dos eventos adversos, tampouco qual o esquema preferido.

Diante disso, pergunta-se: como é feito o uso do SAB e da pré-soroterapia durante o atendimento do paciente vítima de acidente botrópico na prática clínica do Hospital Instituto Dr. José Frota em Fortaleza, Ceará, em 2019?

1.1 Justificativa

As regiões com maior incidência de acidente ofídicos são, em sua maioria, países de baixa e média renda. Em paralelo a isso, os países com maior produto interno bruto (PIB), índice de desenvolvimento humano (IDH), renda *per capita*, cujos representantes são maioria de países da América do Norte e da Europa, são os com menor exposição a serpentes peçonhentas e geralmente desconhecem a escala do problema de saúde pública causado pelo ofidismo em outros lugares (LONGBOTTOM et al., 2018; WHITE, 2023a).

Conseqüentemente, o envenenamento por ofídios historicamente recebe pouca atenção dos órgãos financiadores, indústrias farmacêuticas, autoridades de saúde pública, o que prejudica o desenvolvimento de intervenções efetivas para redução de seus impactos. Esse cenário implica em baixa prevenção e controle dessa condição de emergência, com alta mortalidade e morbidade (WHITE, 2023a; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

Além disso, os altos custos decorrentes do acidente ofídico para o cuidado às vítimas, por exemplo, atendimento de emergência, diagnóstico, monitorização, aquisição, armazenamento, distribuição e administração do soro antiofídico, e hospitalização, oneram os serviços de saúde (HAMZA et al., 2021).

Portanto, ao conhecer o uso do SAB e da pré-soroterapia é possível compreender o cenário atual dos acidentes ofídicos e como o tratamento específico está sendo aplicado. Essas informações poderão fundamentar estratégias para diminuir hospitalização, desfechos como amputação, IRA, e óbito, e melhorar a utilização desses medicamentos, por meio da racionalização.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar o uso de soro antibotrópico e pré-soroterapia por pacientes atendidos por acidente botrópico em um hospital terciário do Nordeste do Brasil.

2.2 Objetivos específicos

- Descrever as características sociodemográficas e clínicas dos pacientes atendidos por acidente botrópico em um hospital terciário do Nordeste do Brasil.
- Descrever as alterações laboratoriais dos pacientes atendidos por acidente botrópico em um hospital terciário do Nordeste do Brasil;
- Caracterizar a pré-soroterapia em relação ao cumprimento e ao esquema terapêutico administrado nos pacientes atendidos por acidente botrópico em um hospital de referência do Nordeste do Brasil.
- Caracterizar o uso do soro antibotrópico em relação à quantidade e à complementação de dose administrada nos pacientes atendidos por acidente botrópico em um hospital terciário do Nordeste do Brasil.
- Avaliar a gravidade dos pacientes atendidos por acidente botrópico em um hospital terciário do Nordeste do Brasil.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Acidentes ofídicos

O ofidismo decorre da inoculação em humanos, geralmente de forma acidental, do veneno, por via subcutânea ou intramuscular, por meio de especificidades anatômicas de determinadas serpentes, as presas, as quais estão ligadas a dutos que são associados a glândulas secretórias (WARRELL, 2018).

As serpentes são carnívoras e alimentam-se de uma variedade de animais terrestres e marinhos e seus ovos, entre eles anfíbios, peixes, aves, outros répteis e mamíferos, principalmente os roedores, por exemplo, ratos, camundongos e preás (WARRELL, 2010).

O contato com as serpentes acontece principalmente quando os humanos transitam próximos a áreas que contêm animais que servem de alimento para as serpentes. Isso se amplifica, sobretudo, em áreas de desequilíbrios ecológicos: desmatamentos, enchentes, queimadas e outros processos associados (BRASIL, 2021b).

Nesse contexto, no ambiente urbano, isso se intensifica em locais próximos a residências onde há depósitos de lixo e entulho (espaços em que usualmente há roedores), o que favorece a existência e circulação de serpentes nessas áreas e seus arredores. Em adição a isso, elas também podem ser encontradas em parques, matas, rios, córregos, lagos e áreas destinadas ao plantio e à criação de animais, e suas adjacências (BRASIL, 2009).

Frente ao encontro com os humanos, a principal atitude da maioria das serpentes é fugir, mas ao se sentirem ameaçadas podem realizar o bote e, conseqüentemente, inocular o veneno. O acidente ofídico ocorre, sobretudo, de forma acidental em razão da falta de atenção ao andar ou de colocar as mãos em regiões em que há serpentes, de atividade laboral sem equipamento de proteção pessoal e de manuseio descuidado de serpente venenosa. As principais áreas atingidas pela mordedura são as extremidades do corpo (SEIFERT; ARMITAGE; SANCHEZ, 2022).

3.1.1 Epidemiologia do acidente ofídico

Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) caracterizam os envenenamentos ofídicos como de alta incidência mundial; estima-se que anualmente 5,7 milhões de pessoas sofram mordeduras por serpentes; que desses, 1,8 a 2,7 milhões são envenenadas e entre 81.000 e 138.000 pessoas evoluem para óbito em consequência ao acidente. As maiores incidências estão demarcadas em regiões tropicais e subtropicais, principalmente em África Subsaariana, Sul e Sudeste Asiático, Papua Nova Guiné e América Latina (GUTIÉRREZ et al., 2017; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021). Isso pode ser justificado pela característica ectotérmica das serpentes, as quais são abundantes em regiões de clima mais quente (CHAVES et al., 2015).

A população mais afetada é aquela de baixa renda, com baixo/pouco acesso a serviços de saúde, que vive e trabalha em áreas rurais, principalmente os agricultores do sexo masculino (CHIPPAUX, 2017; LONGBOTTOM et al., 2018). Dados do Brasil demonstram que a população mais atingida pelo ofidismo, não difere de outros países, sendo mais expostos os homens jovens, trabalhadores agrícolas, residentes em áreas rurais e indígenas (SCHNEIDER et al., 2021).

No contexto brasileiro, os principais biomas envolvidos são Amazônia, Pantanal, Cerrado e Caatinga. Isso ocorre, como consequência, sobretudo, das mudanças estruturais que ocorreram nesses biomas nas últimas décadas por causa ação do homem sobre o território, isto é, grandes desmatamentos, implementação de plantações de soja, de atividade pecuária, extrativismo; ademais as mudanças climáticas (JUCÁ et al., 2021; MATOS; IGNOTTI, 2020).

Somado a isso, no contexto de implementação de monoculturas, há o uso indiscriminado de agrotóxicos, o qual ocasiona mudanças no ecossistema, com mudança na biodiversidade e redes alimentares. Ademais, diversas regiões brasileiras passaram pelo processo de urbanização cuja implementação faz duras mudanças no bioma. O somatório de mudanças e ações gera desequilíbrio ecológico e aumenta o risco de exposição a serpentes (BRASIL, 2019c; MISE; LIRA-DA-SILVA; CARVALHO, 2016).

Ainda no cenário brasileiro, observando os casos de 2017 a 2021, os acidentes botrópicos somaram mais de 104 mil casos, com mais de 40% desses provenientes

da região Norte, seguido do Nordeste, com aproximadamente 20% dos casos (Tabela 1). A taxa de incidência (por 100 mil habitantes) em 2020 foi de 14,84, e a taxa de letalidade foi de 0,39% (BRASIL, 2021b).

Tabela 1 - Notificações de acidente botrópico ao SINAN por região de notificação, segundo ano do acidente, 2017-2021. Brasil.

Região	Norte	Nordeste	Sudeste	Sul	Centro-oeste	Total
Ano						
2017	7.611	4.079	4.457	1.801	2.351	20.299
2018	8.084	3.910	4.640	1.502	1.996	20.132
2019	9.005	4.881	4.485	1.551	2.293	22.215
2020	8.942	5.200	3.908	1.434	2.184	21.668
2021	8.436	5.237	3.381	1.291	2.184	20.487
Total	42.112	23.323	20.914	7.587	10.991	104.927

Fonte: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). BRASIL, 2022.

3.1.2 Atendimento às vítimas de acidente ofídico

Dentre os serviços do Sistema Único de Saúde (SUS) para o atendimento dos indivíduos intoxicados/envenenados, têm-se os Centros de Informação e Assistência Toxicológica (CIATox), que são integrados à Rede de Atenção às Urgências e Emergências. Esses pontos de atenção são unidades de saúde de referência em Toxicologia Clínica (BRASIL, 2020a).

Os CIATox prestam serviço durante 24 horas, por meio de plantões, com atendimento tanto presencial quanto à distância e, dessa forma, fornecem informações toxicológicas, diagnóstico, tratamento e o registro dos casos de intoxicação e envenenamento. No momento do atendimento é feita a avaliação da gravidade, a prescrição soro antiofídico e o monitoramento do paciente (BRASIL, 2020a).

Todos as informações dos atendimentos realizados pelos CIATox são registradas, computadas e alocadas no Sistema Brasileiro de Registro de Intoxicações

dos Centros de Informação e Assistência Toxicológica (DATATOX), o qual apresenta acesso restrito aos profissionais dos CIATox do Brasil e pode ser acessado eletronicamente através do domínio: *datatox2.abracit.org.br/datatox-2*.

O DATATOX contempla dados sociodemográficos e clínicos dos pacientes e do soro antiveneno (SAV) usado, a saber: sexo, idade, município da exposição, área de ocorrência do acidente (rural ou urbana), ocupação da vítima, tempo decorrido entre a mordedura da serpente e a admissão hospitalar, tempo entre exposição e administração do soro SAV, número de frascos-ampolas de SAV administrado, bem como seu lote, data de validade, fabricante, assim como tempo de hospitalização, principais sintomas apresentados, presença ou ausência de comorbidades, e exames laboratoriais da admissão à alta hospitalar (ABRACIT, 2022).

3.1.3 Serpentes de importância médica no Brasil

Quatro tipos de acidente são considerados de interesse em saúde no Brasil: botrópico, crotálico, laquétrico e elapídico. O primeiro é representado pelos gêneros *Bothrops* e *Bothrocophias* (nomes populares: jararaca, jararacuçu, urutu, caiçaca). O segundo pelo *Crotalus* (nome popular: cascavel). O terceiro é constituído pelo gênero *Lachesis* (nomes populares: surucucu, pico-de-jaca). O quarto, caracterizado pelos gêneros *Micrurus* (coral verdadeira) e *Leptomicrurus*, sendo o primeiro o de maior representação da família Elapidae (BRASIL, 2009; BRASIL, 2021c).

Em adição a essas, a despeito de sua menor importância médica, outros gêneros de serpentes são causas comuns de acidentes: *Philodryas* (cobra-verde, cobra-cipó), *Clelia* (muçurana, cobra-preta), *Oxyrhopus* (falsa-coral), *Waglerophis* (boipeva) e *Helicops* (cobra-d'água). Há também acidentes causados por serpentes da família Boidae, como a sucuri e a jiboia, embora não causem envenenamento (BRASIL, 2009; BRASIL, 2021c).

O gênero *Bothrops* representa o grupo mais importante de serpentes peçonhentas. As principais espécies são: *Bothrops atrox*, principal serpente na Amazônia; *B. erythromelas*: principal serpente na região Nordeste; *B. jararaca*: espécie mais comum da região Sudeste; *B. jararacussu* e *B. jararaca*: predominante no Sul e Sudeste; *B. moojeni*: principal espécie dos cerrados; e *B. alternatus*: vive em

campos e outras áreas abertas, desde a região Centro-oeste até o Sul (BRASIL, 2009; JORGE et al., 2015)

As serpentes do gênero *Crotalus*, sendo representado apenas pela espécie *Crotalus durissus*, são identificadas pela presença de guizo ou chocalho na extremidade caudal, apresentam ampla distribuição geográfica, desde os cerrados do Brasil central, regiões áridas e semiáridas do Nordeste, campos e áreas abertas do Sul, Sudeste e Norte. Do gênero *Lachesis*, a espécie encontrada no Brasil é a *Lachesis muta* (BRASIL, 2009).

Do gênero *Micrurus*, as seis espécies principais para saúde pública no Brasil são *Micrurus corallinus* (regiões Sudeste e Sul e litoral da Bahia); *M. frontalis* (regiões Sul, Sudeste e Centro-oeste); *M. ibiboboca* (interior da região Nordeste); *M. lemniscatus* (presente na bacia Amazônica, cerrado central, litoral do Nordeste até o Rio de Janeiro); *M. spixii* (bacia Amazônica) e *M. surinamensis* (hábitos aquáticos, habita a bacia Amazônica). São serpentes de hábito fossorial, isto é, vivem enterradas, habitando preferencialmente buracos, têm presas inoculadoras de veneno de tamanho reduzido e pequena abertura bucal (BRASIL, 2009).

3.1.4 O veneno das serpentes peçonhentas

O veneno das serpentes peçonhentas é uma substância altamente especializada, que apresenta grandes variações na composição, na potência e nos locais de ação e são utilizados para fins predatórios e defensivos, ou seja, quando se veem em situação de risco ou para sua alimentação, injetam-no em suas vítimas (GUTIÉRREZ et al., 2017).

Quando ocorre um acidente ofídico e o veneno é liberado, algumas toxinas exercem efeitos patológicos locais em tecidos vizinhos à área afetada, enquanto outras são distribuídas de modo sistêmico por meio do acesso ao sistema linfático e aos vasos sanguíneos, permitindo que as toxinas atuem em vários órgãos. Desse modo, os efeitos podem ser locais, na região da mordedura, ou sistêmicos (GUTIÉRREZ et al., 2017).

O veneno é composto por centenas de proteínas, polipeptídios e outros componentes; análises proteômicas mostram que a maioria é composta por quatro famílias de proteínas: fosfolipase A2 (PLA₂), toxinas três dedos (3FTx), serina

protease de veneno de serpente (SVSP) e metaloprotease de veneno de serpente (SVMP). Por serem complexas e diversas, as manifestações clínicas são variadas (TASOULIS; ISBISTER, 2017; TASOULIS; PUKALA; ISBISTER, 2022).

Em relação às toxinas presentes nos venenos, elas podem ser diferenciadas de acordo com seu local de ação. Assim, as de ação local são predominantemente compostas por enzima com ação proteolítica, ou seja, causam lesão tecidual (por exemplo, PLA₂, fosfodiesterases, hialuronidases, peptidases e metaloproteases). Já as toxinas de ação sistêmica possuem diversos alvos: neurotoxinas, miotoxinas, toxinas de homeostasia sistêmica, cardiotoxinas, nefrotoxinas, e outras toxinas (WHITE, 2023a).

As miotoxinas podem agir local ou sistemicamente; são predominantemente baseadas em PLA₂ e possuem alvo principal o músculo esquelético e conseqüentemente pode ocorrer rabdomiólise mediante ação enzimática. Em razão disso pode ocorrer hipercalemia e IRA, se a lesão muscular for extensa (WHITE, 2023a).

As toxinas que agem na hemostasia sistêmica atuam principalmente na coagulação sanguínea, com tendência a sangramento causado por coagulopatia consumptiva. Em linhas gerais, isso pode ser revertido pela administração de soro antiofídico (GUTIÉRREZ et al., 2017; WHITE, 2023a).

As cardiotoxinas são em sua maioria secundárias à hemorragia ou à hipovolemia. Em menor grau, pode surgir hipotensão por ação de componentes do veneno como inibidores da enzima conversora de angiotensina e peptídeos natriuréticos (WHITE, 2023a).

As nefrotoxinas podem levar à IRA por ação direta nos tecidos renais, geralmente acompanhada de hipotensão, coagulopatia ou rabdomiólise, ou seja, um efeito secundário a outras toxinas (GUTIÉRREZ et al., 2017; WHITE, 2023a).

3.1.5 Manifestações clínicas do acidente ofídico

Em decorrência do acidente ofídico, podem surgir efeitos tóxicos locais e sistêmicos. No primeiro momento pode surgir ansiedade derivada da mordedura da serpente, questões emocionais e subjetivas, com sintomas associados a elas (WARRELL, 2018).

Conforme a espécie envolvida, os acidentes abrangem espécies não venenosas ou em que não houve inoculação de veneno, conhecidas como mordeduras secas. Apesar de não haver veneno envolvido, pode ocorrer dor no local, sangramento e eritema na região da mordedura (PUCCA et al., 2020; WARRELL, 2018).

Os sintomas locais comuns de envenenamento por serpentes incluem hemorragia do local da mordida, dor, edema, hematomas que se espalham pelo membro picado, provocadas pela lesão tecidual local derivada das toxinas do veneno. Já os sintomas sistêmicos podem apresentar-se com náuseas, vômitos e síncope. As principais manifestações são oriundas da hiperatividade autonômica, da neurotoxicidade, da cardiotoxicidade; pode ocorrer IRA, rabdomiólise e distúrbios de coagulação. Apesar disso, há variações de sintomas tanto locais quanto sistêmicos, de acordo com a espécie envolvida, uma vez que há diferença de composição do veneno e por serem complexos (WARRELL, 2018).

As serpentes de importância médica no Brasil apresentam, por ação de seu veneno, diferentes mecanismos e manifestações clínicas diferentes, conforme o gênero da serpente (Quadro 1).

Quadro 1 - Efeitos dos venenos ofídicos de serpentes de importância médica no Brasil, de acordo com suas atividades fisiopatológicas.

Atividade	Veneno	Efeitos
Inflamatória aguda	Botrópico e laquético	Lesão endotelial e necrose no local da mordida; Liberação de mediadores inflamatórios
Coagulante	Botrópico, laquético e crotálico	Alterações na coagulação sanguínea
Hemorrágica	Botrópico, laquético	Sangramentos
Neurotóxica	Crotálico e elapídico	Bloqueio da junção neuromuscular (paralisia de grupos musculares)
Miotóxica	Crotálico	Rabdomiólise (mialgia generalizada, mioglobinúria)
“Neurotóxica” vagal	Laquético	Estimulação colinérgica (êmese, dor abdominal, diarreia, hipotensão, choque)

Fonte: adaptado de Guia de Vigilância Epidemiológica, 7ª ed. BRASIL, 2009.

3.1.5.1 Manifestações clínicas e complicações do acidente botrópico

O envenenamento por serpentes do gênero *Bothrops* apresenta-se com manifestações locais e sistêmicas, as principais delas são, respectivamente:

- dor, edema e equimose na região em que ocorreu a mordedura, que podem se estender por todo o membro; podem surgir bolhas com conteúdo seroso ou sero-hemorrágico cujo desenvolvimento pode originar lesões necróticas (BRASIL, 2021c);
- devido a anormalidades da coagulação provenientes do veneno, é comum hemorragia em pele e mucosas, podendo ocorrer gengivorragia, equimoses a distância do local da mordedura, assim como hematúria e hematêmese (ALBUQUERQUE et al., 2019; BRASIL, 2021c).

Além dessas manifestações, pode ocorrer hipotensão em decorrência da inflamação no membro da mordedura que pode acumular líquido, assim como devido à hipovolemia proveniente dos sangramentos. O acometimento tissular em companhia da possibilidade de infecção secundária à mordedura são as principais causas de amputação e/ou diminuição funcional do membro acometido (BRASIL, 2021c).

As principais complicações do acidente botrópico apresentam-se em diferentes tecidos, órgãos e sistemas. Na região da mordedura da serpente pode ocorrer síndrome compartimental cujo surgimento está estruturado no aumento da pressão do compartimento tecidual comprometido, o que afeta a circulação e a função dos tecidos desse espaço, em consequência do grande edema gerado (BRASIL, 2021c).

Também podem ser formados, secundário à ação proteolítica de toxinas do veneno, abscessos; com agentes etiológicos oriundos da mucosa da serpente, da microbiota da pele da vítima ou de contaminantes do ambiente (HAMMERBERG, 2021).

Além dessas complicações, pode haver formação de tecido necrótico, em decorrência e em associação às complicações anteriores, somado à isquemia local proveniente de lesão vascular e à possibilidade de trombose arterial ou uso indevido de torniquetes (BRASIL, 2021c).

Quanto às complicações sistêmicas, choque e IRA são as mais comuns, ambas com patogênese multifatorial. A primeira pode ser oriunda da liberação de substâncias

vasoativas, do sequestro de líquido para o edema e de perdas de volume sanguíneo por hemorragia. A segunda pode ser originada da ação direta do veneno sobre os rins, isquemia renal, desidratação ou hipotensão arterial e choque (BRASIL, 2021c).

3.1.6 Diagnóstico dos envenenamentos por ofídios

O diagnóstico do envenenamento por ofídios é, acima de tudo, realizado por avaliação clínica, com observação dos sinais e sintomas, somada à análise das características epidemiológicas, com vista às espécies de serpentes mais prevalentes em acidentes na região à qual a vítima está adstrita (WARRELL, 2012). Nesse sentido são buscadas informações sobre a localidade e o tempo decorrido do acidente até o atendimento; quais as circunstâncias do acidente, características da serpente para possível identificação da espécie.

A identificação da serpente envolvida no acidente auxilia o diagnóstico, uma vez que permite a diferenciação entre os acidentes com serpentes peçonhentas, e dispensa os pacientes mordidos por serpentes não peçonhentas, ainda viabiliza o registro das espécies mais envolvidas em acidentes na região e compõe uma das formas mais precisas para a escolha do antiveneno a ser administrado. Assim, é orientado que seja feita com fotografia ou vídeo da serpente, ou que a leve ao serviço, quando possível, para que se identifique sua espécie, através da análise por técnico habilitado e treinado (BRASIL, 2001).

Outro passo importante é a avaliação clínica dos sinais e sintomas locais e sistêmicos. No momento do atendimento, buscam-se informações do histórico clínico: medicamentos em uso, principalmente anticoagulantes e betabloqueadores, uso prévio de soro antiofídico e reação anafilática a ele, assim como alergia a animais que são envolvidos no processo da produção do soro (WHITE, 2023b).

Em decorrência da emergência no atendimento, não é empregado rotineiramente exames laboratoriais para confirmação da espécie da serpente (BRASIL, 2021c). Apesar disso, em acidentes botrópicos, laquéticos e crotálicos, devem ser realizados exames de coagulação para elucidação diagnóstica e, principalmente, acompanhamento após a administração do soro antiofídico (WHITE, 2023b; BRASIL, 2021c). Ademais, são solicitados hemograma, tempo de protrombina (TP), razão normalizada internacional (RNI), tempo de tromboplastina parcial ativada

(TTPa), fibrinogênio (direto), produtos de degradação de fibrinogênio e fibrina ou D-dímero (WHITE, 2020a).

Quando há suspeita de mordeduras seca, observam-se as marcas das presas, se não há sinais locais ou sistêmicos de envenenamento, orienta-se que o paciente fique em observação por no mínimo seis horas após o acidente e não é necessária a administração do antiveneno. Os parâmetros de coagulação são avaliados assim que o paciente é admitido e ao final do período de observação. Não havendo manifestações clínicas ou alteração dos parâmetros de coagulação sanguínea, o paciente pode receber alta com o diagnóstico de mordedura seca (ROCHA et al., 2022).

3.2 Soro antiofídico

A principal ferramenta primária utilizada para o tratamento de envenenamentos por ofídios é a administração de soro antiofídico, sua produção, distribuição e regulamentação ao redor do mundo segue uma diretriz da OMS. Apesar disso, não há ensaios clínicos controlados por placebo dos antivenenos para a maioria das espécies de serpentes (WHITE, 2023b; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

Esse medicamento consiste em imunoglobulinas animais, as quais são desenvolvidas para atuarem contra o veneno total, produzidas por imunização de animais, geralmente cavalos, ovelhas, cabras ou coelhos, com o veneno, que, após a resposta imune estabelecida, são extraídas do soro do animal e purificadas. Os soros podem ser disponibilizados tanto como imunoglobulina completa quanto como fragmentos de união do antígeno (Fab) (WHITE, 2023b).

As imunoglobulinas antiveneno agem ligando-se às toxinas do veneno que são responsáveis pelas alterações fisiopatológicas associadas aos envenenamentos das serpentes e neutralizando-as (GUTIÉRREZ et al., 2018).

Os soros antiofídicos podem ser desenvolvidos principalmente a serem de duas formas: monovalente ou polivalente. Na primeira, eles são criados usando apenas o veneno de uma única espécie de serpente, sendo, portanto, apenas eficazes para os envenenamentos decorridos dessa espécie. Apesar do uso restrito à espécie usada na produção, podem ser efetivos em espécies muito próximas cujo mecanismo de

neutralização se cruza, no entanto, deve haver confirmação pré-clínica ou clínica (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

Já os polivalentes são produzidos com o veneno de diferentes tipos de serpentes que compartilham uma mesma distribuição geográfica, ou seja, com diversidade de espécies ou gênero. Logo, podem ser utilizadas para tratamento de envenenamento por todo o grupo de serpentes usado em sua produção (WHITE, 2023b; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

A principal vantagem do uso de soros monovalentes é sua alta especificidade. Eles são mais utilizados em localidades em que os acidentes ofídicos de importância são ocasionados em sua maioria por uma única espécie ou que podem ser facilmente detectáveis pelas características da serpente e/ou das manifestações clínicas e dos exames laboratoriais. Dessa forma, seu uso é mais restrito (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

Quanto aos soros polivalentes, o uso principalmente ocorre em países tropicais e subtropicais com alta prevalência de envenenamentos ofídicos. No entanto, apresentam desvantagens significativas, principalmente por serem usadas toxinas de diferentes serpentes, tanto de espécies quanto de gêneros, é preciso usar mais volume de soro para haver efetividade, o que gera um maior custo para o serviço de saúde. Além disso, devido ao aumento do volume do soro e, conseqüentemente, da concentração de imunoglobulinas no soro, risco de efeitos adversos são aumentados (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

Embora sejam essenciais para o tratamento dos acidentes ofídicos, ensaios clínicos que envolvam soros antiofídico apresentam dificuldades para serem executados. Isso se deve, de modo geral, a questões éticas, como a aplicação de placebo, assim como, por usualmente, os estudos não serem ensaios cegos e por não haver um padrão ouro para comparação (WILLIAMS; HABIB; WARRELL, 2018).

Quanto à produção dos soros antiofídicos no Brasil, os cinco existentes e utilizados no tratamento dos acidentes ofídicos são produzidos por laboratórios farmacêuticos oficiais (LFO) conveniados ao MS, que os distribui às Secretarias Estaduais de Saúde (SES) de acordo com as necessidades e pontos estratégicos locais. Esses medicamentos estão presentes na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2022 e fazem parte do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (BRASIL, 2021c; BRASIL, 2022a).

3.2.1 Soro antiofídico

O soro antiofídico (pentavalente, isto é, usa-se veneno de cinco espécies na produção) brasileiro é uma solução injetável da fração F(ab')₂ de imunoglobulinas heterólogas específicas e purificadas. É produzido a partir do plasma de equinos hiperimunizados por intermédio da mistura de venenos de cinco espécies de serpentes do gênero *Bothrops* procedentes de diferentes regiões do Brasil, dos quais 50% são compostas por veneno de *Bothrops jararaca*, 12,5% por *B. alternatus*, 12,5%, por *B. jararacussu*, 12,5%, por *B. moojeni* e 12,5% por *B. neuwiedi*. Esse soro é desenvolvido em três versões: antiofídico (pentavalente) [SAB]; antiofídico (pentavalente) e antilinfocítico [SABL]; antiofídico (pentavalente) e antiofídico [SABC] (SÃO PAULO, 2021).

Segundo o Instituto Butantan, o SAB (pentavalente) é uma solução isotônica e apirogênica de imunoglobulinas heterólogas, do tipo IgG, específicas de origem equina, purificadas por digestão enzimática. Essa última é realizada pela ação da pepsina, que reduz o peso molecular do IgG de 160 kDa para entre 90 kDa e 100 kDa, eliminando a fração Fc da molécula de IgG, parte responsável pela ativação do sistema complemento. Dessa forma, é obtida uma molécula com menos efeitos alérgicos (SÃO PAULO, 2021).

Apesar disso, a atividade neutralizante dos sítios combinatórios das moléculas de imunoglobulina mantém-se inalterada, o que proporciona a sua atividade neutralizante do veneno ofídico. Há possibilidade de reações alérgicas em indivíduos hipersensíveis, embora existam os processos de purificação (SÃO PAULO, 2021).

As doses de soro antiofídico (pentavalente) são estabelecidas de acordo com a gravidade do envenenamento e independem de peso, massa corporal ou idade do paciente. A administração deve ser feita pela via intravenosa (BRASIL, 2021b). O soro deve ser preferencialmente diluído em soro fisiológico 0,9% ou solução glicosada a 5%, e infundido com velocidade entre 8 e 12 mL/min, com cuidado para que não haja sobrecarga de volume (SÃO PAULO, 2021).

A dose recomendada varia de acordo com a gravidade do quadro de envenenamento (Quadro 2), segundo recomendação do Ministério da Saúde (2021). A administração deve ser a mais precoce possível (SÃO PAULO, 2021).

Quadro 2 – Quantidade de ampolas de antiveneno específico indicado para cada tipo e gravidade.

ACIDENTE	ANTIVENENO	GRAVIDADE	Nº DE AMPOLAS
BOTRÓPICO	SAB ^b , SABL ^c ou SABC ^d	Leve: quadro local discreto, sangramento discreto em pele ou mucosas; pode haver apenas distúrbio na coagulação.	2 a 4
		Moderado: edema e equimose evidentes, sangramento sem comprometimento do estado geral; pode haver distúrbio na coagulação.	4 a 8
		Grave: alterações locais intensas, hemorragia grave, hipotensão/choque, insuficiência renal, anúria; pode haver distúrbio na coagulação.	12

Fonte: adaptado do Guia de Vigilância Epidemiológica (BRASIL, 2021c).

^b SAB = soro antitoxotrópico (pentavalente);

^c SABL = soro antitoxotrópico (pentavalente) e antilaquetico.

^d SABC = soro antitoxotrópico (pentavalente) e anticrotático.

Em paralelo ao uso do soro, os testes de coagulação auxiliam no diagnóstico e no acompanhamento após o tratamento com antiveneno. De acordo com avaliação da evolução do quadro clínico e dos testes de coagulação, podem ser necessárias doses de complementação. Por isso, se o sangue permanecer incoagulável 24 horas após a administração do SAB, é orientada a possibilidade de dose adicional (SÃO PAULO, 2021).

Quanto à fabricação do SAB, quatro LFO o produzem, a saber: o Instituto Butantan (Butantan), o Instituto Vital Brazil (IVB), a Fundação Ezequiel Dias (Funed) e o Centro de Produção e Pesquisa de Imunobiológicos (CPPI) (ABRACIT, 2023). No entanto, desde 2014, apenas o Butantan mantém o fabrico em quantidades normais, devido a alterações nos outros três LFO para adequação às Boas Práticas de Fabricação (BPF).

Diante disso, o MS em 2016 orientou para o ajuste da dose, a saber: casos leves 3 ampolas, casos moderados 6 ampolas e casos graves 12 ampolas. Isso se deu com fins de racionalizar o uso e não haver falta do SAB (BRASIL, 2016) (ANEXO 1).

3.2.2 Efeitos adversos relacionados ao soro antiofídico

Durante o uso do soro antiofídico, além do efeito terapêutico, podem ocorrer efeitos adversos. O mecanismo de ação desses efeitos adversos não está bem compreendido, embora haja outros fatores envolvidos no processo, tal como as características intrínsecas da produção, a contaminação por microrganismos e pirogênios, e o caráter imunogênico do soro (BRASIL, 2021a; LEÓN et al., 2013; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010).

De acordo com a OMS, em seu documento *Guidelines for the Production, Control and Regulation of Snake Antivenom Immunoglobulins* (em tradução direta, Diretrizes para produção, controle e regulação de imunoglobulinas antiveneno de serpentes), 2017, nos ensaios clínicos, as reações adversas ao soro são classificadas em agudas e tardias. As reações agudas/precoces acontecem durante a infusão ou em até 24 horas, são, de modo geral, reações anafiláticas e reações pirogênicas. As reações tardias, ocorrem entre 5 e 20 dias após a infusão, são conhecidas como doença do soro (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

No Brasil, as reações ao soro antiofídico são classificadas como imediatas, precoces e tardias. As reações imediatas são aquelas manifestadas imediatamente após a administração do soro, até 2h depois, ocorrem geralmente nos primeiros 30 minutos. Diferenciam-se das reações precoces porque essas se manifestam nas primeiras 24h após a administração do soro (BRASIL, 2014).

As reações pirogênicas são precoces e caracterizam-se por efeitos adversos provenientes da administração de medicamentos contaminados com pirogênios. Os lipopolissacarídeos bacterianos (LPS) são os pirogênios mais comuns em produtos farmacêuticos de origem biológica (LEÓN et al., 2013). Estas reações se apresentam com febre, cefaleia, náuseas, sudorese, mialgia, calafrios, aumento de frequência cardíaca e vasodilatação. Como tratamento é usado, de modo geral, antipirético e, quando há alterações hemodinâmicas, adrenalina (CAMPBELL, KELSO, 2021).

A reação precoce ou imediata mais grave é a anafilaxia, uma reação aguda de hipersensibilidade do tipo I, mediada por imunoglobulina E (IgE), com envolvimento agudo de múltiplos sistemas, com progressão rápida e severa, potencialmente letal, resultante de uma alta liberação de mediadores derivados de mastócitos e basófilos na circulação sanguínea. Sua gravidade implica envolvimento cardiovascular e

respiratório intenso, além do envolvimento de outros sistemas (BRASIL, 2014; KEMP, 2022).

Já a reação tardia induzida por soro antiofídico compreende comumente a síndrome conhecida como doença do soro e decorre de uma resposta do organismo às proteínas heterólogas presentes no soro, com subsequente resposta baseada em produção de imunoglobulina G (IgG). Em consequência disso, são formados imunocomplexos entre as proteínas heterólogas provenientes do soro e os anticorpos IgG produzidos contra elas (WENER, 2021).

Dessa forma, há acúmulo desses imunocomplexos em alguns tecidos, principalmente articulações. Uma vez depositados, ocorre uma resposta inflamatória, com geração de sintomas. Os principais sinais e sintomas são febre, mal-estar, dermatite e poliartralgia ou poliartrite (BRASIL, 2014; WENER, 2021). A condição é cessada quando o agente causador, ou seja, os imunocomplexos depositados, é removido do sistema (BRASIL, 2014).

A incidência de reações adversas tardias à administração do soro antiofídico é pouco conhecida, principalmente porque os pacientes não costumam retornar aos centros de saúde após a alta, sendo pouco relatada na literatura (BRASIL, 2014).

A frequência de eventos adversos, em especial alérgicos, varia de acordo com as diferentes preparações de soro antiveneno ao redor do mundo e depende do método de purificação utilizado na produção, assim como da carga total de proteínas estranhas e da sua composição (imunoglobulina total ou fragmentos Fab) (WHITE, 2023b). Há estudos que os associam principalmente à baixa qualidade do processo produtivo. Os pontos críticos são o momento da inoculação do veneno no animal produtor do soro, a coleta do sangue, o armazenamento, a purificação e outros processos relacionados. Por isso, são necessários ajustes frequentes e acompanhamento rigoroso do controle de qualidade tanto físico-químico quanto biológico (DE SILVA et al., 2011; LEÓN et al., 2018).

Quanto à observância da quantidade de EA notificação ao sistema de farmacovigilância, os dados são escassos. Isso pode ser exemplificado pelo estudo executado pelo Instituto Butantan, que com os dados de farmacovigilância de 2012 a 2017 do uso de soros antiveneno produzido por esse laboratório, analisou e observou apenas 11 notificações relacionadas ao SAB (GATTÁS et al., 2017).

Sendo assim, ao analisar isso, questiona-se se o SAB apresenta um perfil de segurança com baixa frequência de efeitos adversos ou se os serviços de saúde notificam pouco ao sistema de farmacovigilância. Dentre essas hipóteses, os autores discutem a possibilidade de haver subnotificação, um problema frequente na utilização de medicamentos, e justificam-na por haver baixo conhecimento sobre farmacovigilância, além de dificuldade de identificação dos eventos adversos, assim como déficit de profissionais para realizar as notificações (GATTÁS et al., 2017).

3.3 Pré-soroterapia

Como referido anteriormente, a prática da pré-soroterapia objetiva minimizar as reações adversas relacionadas à administração do soro antiofídico. Deve ser instituída principalmente quando o uso do soro está associado a frequentes taxas de reações alérgicas e quando há um risco significativo do desenvolvimento de outras reações adversas. Ela pode ser realizada por meio da administração de glicocorticoide, anti-histamínico e/ou adrenalina (BRASIL, 2019).

No Brasil, a bula do soro antiofídico (pentavalente) produzido no Butantan indica como facultativo ao profissional prescritor a realização dessa estratégia. Sugere-se o uso de anti-histamínicos (antagonistas H1 e H2) e glicocorticoides 15 minutos antes da administração do SAB para prevenção ou redução das manifestações alérgicas (SÃO PAULO, 2021).

3.3.1 Medicamentos usados na pré-soroterapia

3.3.1.1 *Anti-histamínicos*

A histamina é um mediador inflamatório intimamente relacionado a reações alérgicas imediatas e inflamatórias. Está predominante presente em grânulos de mastócitos e de basófilos. Sua liberação leva a reações locais, por exemplo, na pele gera urticária e quando sistêmica leva a alterações hemodinâmicas e cardiovasculares. A sua liberação ocorre velozmente após estimulação por IgE. Os mastócitos e basófilos apresentam receptores Fc de alta afinidade específicos para

essa molécula em sua superfície; também pode ocorrer ativação sem a mediação do IgE (SKIDGEL, 2019).

Existem quatro tipos de receptores de histamina: H1, H2, H3 e H4, que estão localizados em diferentes células-alvo, sendo os dois primeiros os mais associados à resposta inflamatória. Quanto ao receptor H1, este media ações de aumento da permeabilidade venosa, de contração do músculo liso brônquico e intestinal, de aumento da produção de muco nasal, de aumento da pressão de pulso, assim como de aumento da frequência cardíaca e do débito cardíaco, de rubor e de quimiotaxia de neutrófilos e eosinófilos (KATZUNG; TREVOR, 2017; SKIDGEL, 2019).

Quanto aos efeitos mediados pelo receptor H2, inclui-se aumento da permeabilidade venosa, aumento da secreção de ácido gástrico e produção de muco nas vias aéreas, entretanto inibe o influxo de neutrófilos e eosinófilos (KATZUNG; TREVOR, 2017; SKIDGEL, 2019).

Os antagonistas da histamina ligam-se aos receptores de forma competitiva e reversível, bloqueando a interação entre o mediador e seu receptor, impedindo os efeitos da histamina. São usados para reduzir proativamente os efeitos da histamina, um dos muitos mediadores liberados pelos mastócitos quando são ativados, embora não impeçam a ativação dos mastócitos e todos os seus outros efeitos resultantes (KATZUNG; TREVOR, 2017).

Há anti-histamínicos de primeira e segunda geração. Os primeiros agem majormente nos receptores H1 e atravessam a barreira hematoencefálica, causando efeitos sedativos. Já os de segunda geração não atravessam bem essa barreira, portanto, causam menos efeitos adversos (SKIDGEL, 2019).

3.3.1.2 Glicocorticoides

A utilidade dos glicocorticoides na pré-soroterapia ocorre em função de sua capacidade de suprimir as respostas inflamatórias e imunes e de alterar a função dos leucócitos, sendo úteis pois modulam as reações alérgicas. Eles se ligam a proteínas receptoras intracelulares específicas e produzem os mesmos efeitos do cortisol endógeno, assim como suprimem a ativação e as funções pró-inflamatórias de muitos tipos de células imunes, embora não possam prevenir a ativação de mastócitos ou anafilaxia (KATZUNG; TREVOR, 2017).

É usado para diversas condições e como pré-medicação de vários esquemas de tratamento que apresentam alta frequência de efeitos adversos, como quimioterapia, administração de imunoglobulinas e de contraste, entre outros. O principal medicamento dessa classe usado para pré-soroterapia é a hidrocortisona (NIEMAN, 2022).

3.3.1.3 Adrenalina

A adrenalina, ou epinefrina, é um agonista muito potente de receptores alfa (α) e beta (β). É a terapia primordial para anafilaxia e deve ser administrada imediatamente ao surgimento dos sintomas de anafilaxia a fim de evitar progressão dos efeitos anafiláticos. É usada tanto como pré-medicação quanto para tratamento de anafilaxia; na primeira é orientada administração por via subcutânea e na segunda por via intramuscular (CAMPBELL, KELSO, 2021).

Quando usada para pré-soroterapia devem ser observados critérios de indicação, primeiramente quando há altas taxas de reações alérgicas ao antiveneno e quando há risco significativo de reação alérgica ao antiveneno e o manejo da reação alérgica aguda é dificultoso (WHITE, 2023b).

Quanto ao mecanismo de ação do fármaco, este proporciona, por ação agonista nos receptores alfa-1-adrenérgicos, aumento da vasoconstrição, aumento da resistência vascular periférica e diminuição do edema da mucosa; por ação nos receptores beta-1-adrenérgicos, aumenta a força e a frequência da contração muscular, ou seja, efeito inotrópico e cronotrópico; já sobre os beta-2-adrenérgicos, aumenta a broncodilatação e diminui a liberação de mediadores da inflamação de mastócitos e basófilos. Assim, reverte a obstrução do fluxo de ar nos tratos respiratórios superior e inferior, previne ou reverte o colapso cardiovascular, revertendo a anafilaxia (KATZUNG; TREVOR, 2017).

3.3.2 Estudos sobre a pré-soroterapia

A prática da pré-soroterapia é questionada devido à baixa ou controversa eficácia de diminuição dos efeitos adversos do soro antiofídico, dado que o uso desses medicamentos não está bem estabelecido, ou seja, não há consenso. Alguns estudos

não observaram benefícios no uso desses medicamentos de forma isolada quando comparado com placebo (NUCHPRAYOON; GARNER, 2000; BHAUMIK et al., 2020).

Em consonância a isso, revisões sistemáticas demonstram benefícios, apesar de indicarem uma heterogeneidade nos dados dos ensaios clínicos randomizados, o que atrapalha a recomendação do uso dessa estratégia em diferentes cenários (HABIB, 2011; RODRIGO; GNANATHASAN, 2020). Dessa forma, hidrocortisona e anti-histamínicos são sugeridos como potencialmente benéficos quando coadministrados (CARON et al., 2009), embora não mostraram vantagens quando usados isoladamente (DE SILVA et al., 2011; FENG et al., 2022).

Ensaio clínicos e meta-análises demonstram benefícios do uso de adrenalina na prevenção de reações alérgicas (DE SILVA; RYAN; DE SILVA, 2015). Dados similares foram encontrados por Habib, 2011 e Nuchprayoon e Garner, 2000.

4 MATERIAIS E MÉTODO

4.1 Delineamento do estudo

O estudo é uma pesquisa de caráter observacional, de corte transversal, descritivo, analítico.

O corte transversal é caracterizado pela observação do fenômeno num único momento, quando é registrado um instantâneo, uma “fotografia”, dos fatos e não o decorrer deles, um “filme” de sua evolução. Tem como vantagens o fato de permitir a observação direta do fenômeno, de ser desnecessário acompanhar os participantes da pesquisa, de permitir a coleta de dados em menor tempo e de ser conseqüentemente menos oneroso em relação aos demais desenhos de pesquisa (ZANGIROLAMI-RAIMUNDO; ECHEIMBERG; LEONE, 2018).

4.2 Local

O estudo foi realizado por meio de dados coletados no Instituto Doutor José Frota (IJF). Esse hospital, em funcionamento desde 1936, integrado ao SUS, é o maior da rede de assistência de saúde da Prefeitura de Fortaleza/CE. Por ser especializado em emergência e urgência, é referência regional no socorro às intoxicações agudas e demais condições, como traumas, lesões vasculares graves e queimaduras.

4.3 Período dos dados do estudo

O período dos dados coletados compreende 01/01/2019 a 31/12/2019.

4.4 População do estudo

Vítimas de acidente botrópico atendidos no CIATox do Ceará, localizado no Hospital Instituto Dr. José Frota, em Fortaleza, Ceará, Brasil.

4.4.1 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão foram:

- indivíduos admitidos por acidente botrópico;
- ambos os sexos;
- todas as idades;

4.4.2 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram:

- dados sociodemográficos incompletos;
- sem administração de soro antiofídico.

4.4.3 Critérios diagnósticos e identificação da espécie da serpente

Para fins de diagnóstico foram avaliados:

- identificação da serpente: caso o acidentado tenha registrado por meio de fotografia do animal ou o trazido ao serviço, a espécie foi avaliada por intermédio das suas características físicas por profissional treinado;
- sinais clínicos: dor, edema e equimose na região da mordedura (principalmente) e bolhas com conteúdo seroso ou sero-hemorrágico. Hemorragia, hipotensão e busca por coagulopatia (podendo estar presente ou ausente);

Se o paciente não manifestou sinais clínicos de envenenamento, mas apresentou (ou não) marca da mordida, dor e edema (discretos ou ausentes, devido apenas à lesão da mordida), ele foi mantido em observação por 12 horas. Após esse período, analisaram-se os sinais clínicos, se houve evolução clínica para sinais de envenenamento botrópico, diagnosticou-se envenenamento botrópico.

4.4.3.1 Classificação da gravidade

A gravidade do acidente botrópico foi classificada segundo as orientações do Ministério da Saúde (2021) e nota Informativa nº 25, de 2016 do CGDT/DEVIT/SVS/MS, a saber:

- leve: quadro local discreto; dor e edema de até 1 segmento¹; sangramento discreto em pele ou mucosas; pode haver apenas distúrbio na coagulação.
- moderado: edema e equimose evidentes; dor e edema de 2 segmentos¹; sangramento sem comprometimento do estado geral; distúrbio na coagulação (presente ou ausente).
- grave: alterações locais intensas; dor e edema de 3 segmentos¹ ou pelo menos uma das seguintes complicações sistêmicas: hemorragia grave, hipotensão/choque ou IRA; distúrbio na coagulação presente ou não.

4.5 Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada por busca de informações no registro de atendimento do paciente no DATATOX.

4.6 Variáveis

As variáveis do estudo foram:

1. dados sociodemográficos:

idade; sexo; área municipal onde ocorreu o acidente; área em que ocorreu o acidente (interna ou externa).

2. dados do acidente ofídico:

mês em que ocorreu o acidente; gravidade do envenenamento;

3. uso de pré-soroterapia e soro antiofídico:

pré-soroterapia; soro antiofídico; dose do soro antiofídico; complementação de soro.

a. dados clínicos:

exames laboratoriais: creatinina, ureia, contagem de hemácias, hematócrito, hemoglobina, contagem de plaquetas, tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativada.

¹ O membro atingido pela mordedura da serpente é dividido em três segmentos. Membro superior: 1- Mão e punho; 2 - Antebraço; 3 - Braço. Membro inferior: 1 - Pé e tornozelo; 2 - Perna e joelho; 3 – Coxa (BRASIL, 2016).

4.7 Tratamento dos dados

Os dados foram tabulados no *software* Microsoft Excel. Os resultados foram expressos em tabelas, com frequência absoluta e relativa, quando qualitativos; se quantitativos, foram expressos em média e desvio padrão, mínimo e máximo.

Os medicamentos da pré-soroterapia foram classificados segundo o sistema de classificação anatômico químico terapêutico (ATC), um método de unificar as informações do uso de medicamentos preconizado pela Organização Mundial de Saúde nos estudos de utilização de medicamentos (WORDL HEALTH ORGANIZATION, 2020).

4.7.1 Organização do estudo

O presente estudo, para sua estruturação do material escrito, seguiu as orientações do *checklist* do *Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology* (STROBE) *Statement*. Modelo indicado para relatar estudos observacionais (ANEXO 2).

4.8 Análise estatística

A análise estatística foi feita por meio do *software* IBM SPSS v. 29.0.0, com análise exploratória e multivariada.

Para tanto, foram aferidas as normalidades de distribuição por meio do teste de Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov. Nas variáveis em que foi observada distribuição normal, sendo a variável qualitativa de duas categorias e a outra quantitativa, para comparação de médias foi aplicado o teste t-Student, já sendo a variável qualitativa de três ou mais categorias aplicou-se a análise de variância (ANOVA). Nos casos em que não houve distribuição normal, foram usados os testes não paramétricos de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis, no primeiro, quando duas categorias na variável qualitativa e no segundo, quando três ou mais categorias.

Para análise de variáveis categóricas foi usado Teste de Chi-quadrado.

4.9 Vieses

Os vieses nesse estudo foram divididos em dois grupos:

- viés de informação: decorrente de falhas de memória ou de registro inadequado ou ausente de informações pregressas, uma vez que os dados são registrados no DATATOX a cada atendimento.
- viés do entrevistador: pessoas diferentes que atendem e preenchem as informações no sistema DATATOX.

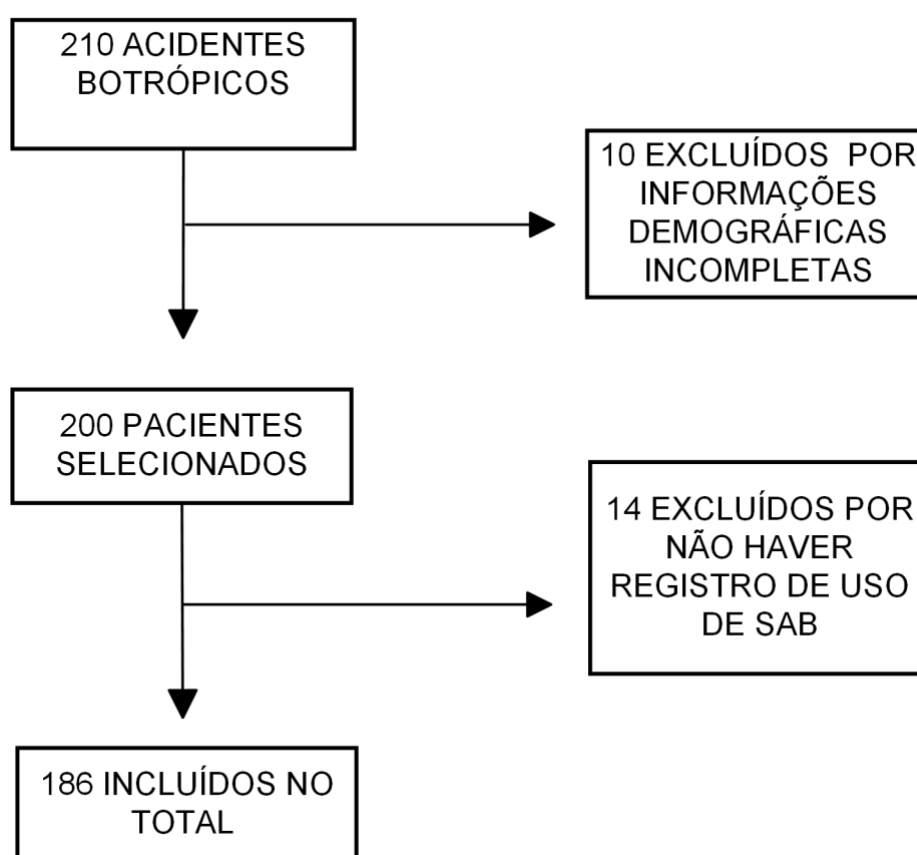
4.9 Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade de Fortaleza (CAAE: 41664214.5.0000.5052), sendo respeitados os itens da Declaração de Helsinque, as Diretrizes Brasileiras para estudo com seres humanos (resolução nº 466/2012) e a resolução nº 510, de 07 de abril de 2016 do Conselho Nacional de Saúde.

5 RESULTADOS

Os pacientes atendidos primariamente por acidente botrópico em 2019 somaram 210. Em razão de informações demográficas incompletas e por não terem sido diagnosticados com envenenamento botrópico, ou seja, foram reclassificados em outro acidente ofídico ou foram evidenciadas mordeduras secas, foram excluídos 24, totalizando 186 casos incluídos no estudo (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma de composição dos pacientes selecionados para o estudo atendidos no Instituto Dr. José Frota, Fortaleza, Ceará, em 2019.



Fonte: autoria própria, 2023.

5.1 Características sociodemográficas

Os grupos que mais sofreram envenenamentos botrópicos foram os homens, 154 casos (82,8%), os adultos na faixa etária entre 19 e 59 anos, 115 (61,8%), com idade de, em média, 40 anos. Os acidentes ocorreram em sua maioria na zona rural, 177 (95,1%) e em áreas externas, 131 (70,4%).

Quanto às características clínicas, os casos foram classificados principalmente como leves, 97 (52,2%), com desfecho para cura em 131 (70,4%). Houve 19, (10,2%), casos graves e 3 óbitos (1,6%).

Os atendimentos ocorreram após o acidente, em média, em 9,32 horas. A variação de tempo do acidente para infusão do SAB foi em média 11,04 horas e do atendimento para a infusão do SAB de 1,92 horas (Tabela 2).

Tabela 2 - Dados sociodemográficos e clínicas dos pacientes atendidos por acidente botrópico no Instituto Dr. José Frota em 2019, Fortaleza, Ceará, Brasil.

Dados	Distribuição (%)
Sexo	Feminino Masculino
	32 (17,2) 154 (82,8)
Idade (em anos) ^a	40,01 ± 20,4 (1- 85)
Faixa etária	≤ 18 anos 19 - 59 ≥ 60 anos
	35 (18,8) 115 (61,8) 36 (19,4)
Área municipal onde ocorreu o acidente	Zona Rural Zona Urbana Sem informação
	177 (95,2) 7 (3,8) 2 (1,1)
Ambiente em que ocorreu o acidente	Externa Interna Sem informação
	131 (70,4) 53 (28,5) 2 (1,1)
Tempo do acidente até o atendimento (horas) *	9,32 (1 – 36)
Tempo do atendimento até a infusão do SAB (horas) *	1,92 (0 – 28,4)
Tempo do acidente até a infusão do SAB (horas) *	11,04 (1,9 – 45,4)
Classificação da gravidade	Leve Moderado Grave
	97 (52,2) 70 (37,6) 19 (10,2)
Desfecho	Cura Óbito Ignorado Sem informação
	131 (70,4) 3 (1,6) 9 (4,8) 43 (23,1)
Total	186(100)

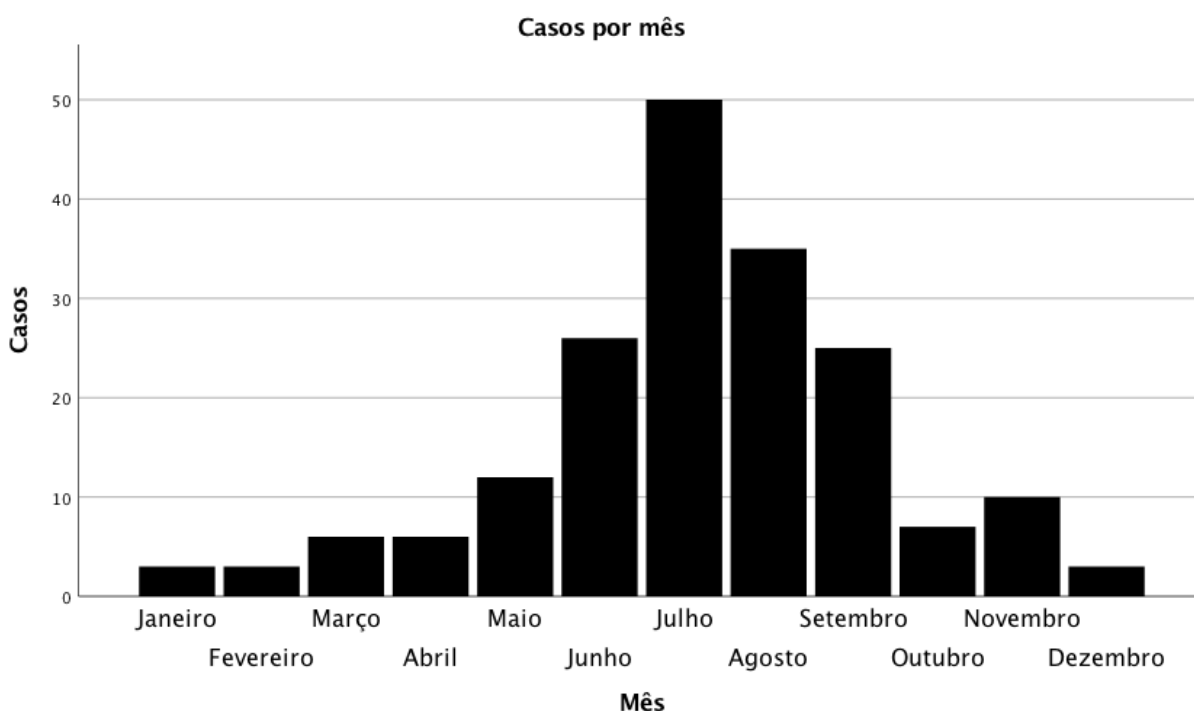
Fonte: autoria própria, 2023.

Notas: ^a Média ± Desvio padrão (mínimo – máximo); * Média (mínimo – máximo).

5.2 Sazonalidade

O período com maior incidência de casos abrangeu de maio a setembro, com mais de 10 casos por mês, sendo julho o mês com maior destaque, em que houve 50 acidentes (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Distribuição dos casos de acidente botrópico por mês de 2019, pacientes atendidos no Instituto Dr. José Frota, Fortaleza, Ceará, Brasil.



Fonte: autoria própria, 2023.

5.3 Características laboratoriais

Os indivíduos atendidos por acidente botrópico à admissão, em 70 casos foi possível obter dados de exames laboratoriais. Os resultados médios dos exames foram os seguintes: no eritrograma, contagem de hemácias de, em média, 4,61/mm³ (mín. 2,86, máx. 5,73); hemoglobina de, em média, 13,39 g/dL (mín. 8,3, máx. 16,5); hematócrito de, em média, 39,91% (mín. 24,7, máx. 47,4); no leucograma, contagem de leucócitos de, em média, 10.612,71/mm³ (mín. 5.050, máx. 19.790); no plaquetograma, contagem de plaquetas de, em média, 191.301,43 (mín. 13.000, máx. 478.00). Os valores médios de ureia e creatinina foram, respectivamente, 40,74 (mín. 17, máx. 91) e 1,13 (mín. 0,4, máx. 2,7). Na análise do coagulograma, observou-se

que a maioria dos indivíduos apresentou valores prolongados de TP (68 casos, 97,1%) e TTPa (60 casos, 85,7%), indicando alteração na coagulação sanguínea (Tabela 3).

Tabela 3. Dados laboratoriais dos pacientes atendidos por acidente botrópico no Instituto Dr. José Frota, Fortaleza, Ceará, Brasil, em 2019.

	MÉDIA	DP	MEDIANA	MIN	MAX
Hemácias (contagem/mm ³)	4,6140	0,52667	4,650	2,86	5,73
Hemoglobina (g/dL)	13,386	1,4864	13,750	8,3	16,5
Hematócrito (%)	39,911	4,3630	40,450	24,7	47,4
Leucócitos (contagem/mm ³)	10.612,71	2.866,771	10.230	5.050	19.790
Plaquetas (contagem/mm ³)	191.301,43	100.157,720	197.500	13.000	478.000
Ureia (mg/dL)	40,74	14,778	37	17	91
Creatinina (mg/dL)	1,133	0,4039	1,100	0,4	2,7
TP	Normal	2 (2,9%) ^a			
	Prolongado	68 (97,1%) ^a			
TTPa	Normal	10 (14,3%) ^a			
	Prolongado	60 (85,7%) ^a			
Total					70

Fonte: autoria própria, 2023.

Notas: DP: desvio padrão. Min: mínimo. Max: máximo.

TP: tempo de protrombina. TTPa: tempo de protrombina parcial ativada. ^a frequência absoluta e relativa.

5.4 Uso de pré-soroterapia

O uso de pré-soroterapia ocorreu em 152 casos (81,7%), todos os casos atendidos no IJF. Em 34 casos (18,3%) não foi possível obter a informação do uso de pré-soroterapia.

A terapia foi feita majoritariamente de forma combinada, utilizando-se mais de um medicamento, em 135 casos (72,6%). A hidrocortisona foi o medicamento mais

utilizado, em 150 casos (80,6%), seguido pela prometazina, utilizada em 129 casos (69,3%). O esquema mais comum de tratamento foi a combinação de hidrocortisona, prometazina e ranitidina, utilizada em 94 casos (50,5%), seguido pela combinação de hidrocortisona e prometazina, em 33 casos (17,7%) (Tabela 4).

Tabela 4. Dados de uso de medicamentos como pré-soroterapia, em pacientes atendidos por acidente botrópico no Instituto Dr. José Frota, Fortaleza, Ceará, Brasil, em 2019.

Dados	Distribuição (%)	
Uso de pré-soroterapia	Sim	152 (81,7)
	Não	0 (0,0)
	Sem informação	34 (18,3)
Composição da pré-soroterapia	Medicamento único	16 (8,6)
	Medicamentos combinados	136 (73,1)
	Sem informação	34 (18,3)
Medicamento usado na pré-soroterapia	Hidrocortisona (H02AB09) ^a	150 (80,6)
	Prometazina (R06AD02) ^a	129 (69,3)
	Ranitidina (A02BA02) ^a	105 (56,4)
Esquema da pré-soroterapia	Hidrocortisona	13 (7,0)
	Prometazina	1 (0,5)
	Ranitidina	2 (1,1)
	Hidrocortisona + Prometazina	33 (17,7)
	Hidrocortisona + Ranitidina	9 (4,8)
	Hidrocortisona + Prometazina + Ranitidina	94 (50,5)
	Sem informação	34 (18,3)
Total	186 (100)	

Fonte: autoria própria, 2023.

Nota: ^a Código ATC (5º nível).

5.6 Uso de soro antibotrópico

O SAB foi utilizado, de forma inicial, principalmente com administração de 4 amp. uso feito por 70 pacientes (37,6%); seguido do uso de 6 amp. por 37 pacientes (19,9%). Dentre os pacientes, 22 (11,8%) precisaram de complementação do tratamento, dos quais, 6 (27,3%) usaram mais 4 amp.; outros 6 (27,3%) usaram mais 6 amp. e 8 (36,4%) usaram 8 amp. adicionais. Em relação ao tratamento total, os

pacientes usaram sobretudo 4 amp., uso por 61 (32,8%), e 3 e 6 amp., em ambas usadas por 32 pacientes (17,2%); e 12 amp. que foi usado por 27 pacientes (14,5%) (Tabela 5).

Foram usados, em média, 5,17 (DP 2,52) ampolas de SAB como tratamento inicial. Houve complementação de, em média, 5,86 ampolas, com mínimo 2 ampolas e máximo 8. Em relação à soroterapia completa, ou seja, somando terapia inicial com complementação, a média utilizada de ampolas foi de 5,84 (DP 3,06), mínimo de 2 ampolas e máximo de 12 (Tabela 5).

Tabela 5. Quantidade de ampolas de soro antitoxínico usado no tratamento inicial, na complementação, e o total utilizado por pacientes atendidos no Instituto Dr. José Frota Fortaleza, Ceará, Brasil, em 2019.

Quantidade de ampolas	Tratamento Inicial - n (%)	Complementação - n (%)	Tratamento Total - n (%)
1	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
2	8 (4,3)	1 (4,5)	6 (3,2)
3	33 (17,7)	1 (4,5)	32 (17,2)
4	70 (37,6)	6 (27,3)	61 (32,8)
5	3 (1,6)	0 (0,0)	4 (2,2)
6	37 (19,9)	6 (27,3)	32 (17,2)
8	19 (10,2)	8 (36,4)	20 (10,8)
9	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
10	2 (1,1)	0 (0,0)	3 (1,6)
12	13 (7,0)	0 (0,0)	27 (14,5)
Média ± DP ^a	5,17 ± 2,52	5,86 ± 1,95	5,84 ± 3,06
Complementação	Sim ^a	22 (11,8) ^b	
o	Não ^a	164 (88,2) ^b	
Total	186 (100)	22 (100)	186 (100)

Fonte: autoria própria, 2023.

Notas: n: distribuição absoluta; DP: desvio padrão ^a Dados da variável. ^b Distribuição absoluta e relativa.

6 DISCUSSÃO

6.1 Características sociodemográficas

Com os resultados desse estudo é possível identificar os grupos mais afetados pelos acidentes botrópicos e, com isso, quais são mais vulneráveis a esse tipo de acidente. Entre esses grupos, destacaram-se os homens, as pessoas com faixa etária entre 19 e 59 anos e pessoas que vivem em áreas rurais. Esses dados são similares aos encontrados numa análise epidemiológica de acidentes botrópicos na Paraíba (PB), conduzida por Oliveira et al. (2010), em que 75% dos casos foram homens e 95% foram em áreas rurais.

Em consonância a isso, em estudos realizados em outros estados do Nordeste brasileiro, como Rio Grande do Norte (RN), Piauí (PI) e Paraíba (PB), também foi observada predominância masculina, bem como a ocorrência em pessoas em idade ativa e em áreas rurais, porém esses estudos abarcaram todos os quatro acidentes ofídicos de importância médica no Brasil (COSTA et al., 2019; LEITE et al., 2013; OLIVEIRA et al., 2015; TAVARES et al., 2017). Em outras regiões do Brasil, Sudeste e Norte, esses mesmos grupos foram os mais atingidos, em estados como São Paulo e Minas Gerais, Acre e Rondônia (BERTOLOZZI; SCATENA; FRANÇA, 2015; FEITOSA et al., 2015; RORIZ et al., 2018; SILVA et al., 2020; SOUZA et al., 2021).

Em outros países sul-americanos, como Argentina e Colômbia, dados parecidos também foram identificados, apesar de as espécies envolvidas nos acidentes ofídicos serem diferentes das encontradas no Brasil (DOLAB et al., 2014; SARMIENTO et al., 2018).

A maior ocorrência neste grupo pode ser explicada pela presença majoritária de homens em atividades agrícolas. Segundo dados do censo demográfico de 2010, 71,37% dos trabalhadores no setor agrícola são homens (BRASIL, 2010). Associado a isso, a maior vulnerabilidade à AB pode estar combinada ao papel social de gênero masculino dito como provedor e mantenedor de suas famílias, e à influência de aspectos culturais, como estereótipo de gênero, nos quais os homens tendem a se considerar menos vulneráveis a riscos de saúde (BRASIL, 2009). Esse conjunto de fatores pode levar à menor adesão a estratégias de prevenção.

Quanto à faixa etária mais atingida, isso pode ser atribuído ao fato de serem pessoas em faixa economicamente ativa. Dados do IBGE trazem que na área rural do

Ceará, no último resultado disponível, de 2015, as taxas nas faixas de 20 aos 60 anos são maiores (BRASIL, 2015)

A maior frequência dos AB em áreas rurais pode ser em razão da maior probabilidade de encontro entre moradores e trabalhadores dessas regiões com serpentes, uma vez que essas áreas podem estar próximas a áreas de degradação ambiental, como regiões desmatadas, onde a vegetação nativa, que serve como abrigo para as serpentes, é escassa. Isso aumenta a circulação das serpentes em busca de alimento e refúgio, levando-as às áreas de produção agrícola (BRASIL, 2019c).

Além disso, fatores como a diversidade da fauna e flora nas áreas rurais, altos índices pluviométricos, condições precárias de trabalho e baixa escolaridade também podem contribuir para essa maior frequência (BRASIL, 2020d).

Identificar os principais atingidos pode auxiliar no planejamento de estratégias para o enfrentamento dos acidentes ofídicos. Um dos principais pilares para esse fim é a prevenção. Ações educativas podem ser realizadas em colaboração entre serviços de saúde e educação, envolvendo educadores em saúde, profissionais da saúde, biólogos, com ação conjunta da sociedade com as Unidades Básicas de Saúde (UBS). Essas ações visam fornecer informações sobre áreas de maior risco de acidentes ofídicos, períodos de maior incidência, como distinguir serpentes peçonhentas e características das serpentes mais comuns no bioma/território à qual a comunidade está inserida. Além disso, é importante orientar sobre a importância e o uso dos equipamentos de proteção individual (EPI) (BRASIL, 2021).

Nesse sentido, os EPI desempenham um papel extremamente importante na prevenção dos acidentes ofídicos, uma vez que as mordeduras das serpentes afetam majoritariamente as extremidades do corpo, como membros inferiores e superiores. Portanto, ao percorrer e manipular áreas rurais ou quaisquer outros locais em que há uma ampla distribuição de serpentes, é essencial usar luvas feitas de material resistente e sapato fechado, como botas de cano longo ou perneira (BRASIL, 2021). Usar bota com altura mínima de 40 cm poderia ter evitado acidentes ofídicos em aproximadamente 85% dos casos em um estudo realizado em áreas fluviais da Amazônia (WALDEZ; VOGT, 2009).

É importante salientar que, de acordo com a Portaria nº 22.677 de 22 de outubro de 2020 do Ministério da Economia/Secretaria Especial de Previdência e

Trabalhos, os empregadores rurais são obrigados a fornecer gratuitamente EPI a seus empregados (BRASIL, 2020c). Dessa forma, é de suma importância que o Ministério Público do Trabalho fiscalize o cumprimento dessa regulamentação.

6.2 Classificação de gravidade

A maioria dos AB registrados durante o período analisado foi classificada como leve, seguido por casos moderados. Essa distribuição de gravidade dos acidentes assemelha-se ao padrão observado nos últimos anos. No entanto, dados anteriores a 2010 indicaram tendência de aumento de casos moderados e graves ao longo do tempo (BRASIL, 2023).

A tendência de predominância de casos leves a moderados também foi observada em outro estudo realizado no Ceará, o qual analisou dados de acidentes ofídicos no período de 2003 a 2009, os casos foram classificados quanto à gravidade, sendo registrados 27,9% como leves, 35,4% como moderados e 36,6% como graves (ALBUQUERQUE et al., 2013).

Em consonância aos dados encontrados no presente estudo, as notificações dos AB em 2019 ao SINAN de todo o Brasil, trazem a maioria dos casos como leve, 50,8%, moderado 38,2% e grave 7,2% e ignorado (ou seja, quando não é preenchido esse campo), 3,8%, grupos parecidos com este estudo (BRASIL, 2023).

Dados semelhantes também foram encontrados em estudos feitos com dados de acidentes ofídicos em outros estados. No RN, Tavares et al. (2017) observaram gravidade leve em 50,4% dos casos e moderado em 31,1%. Na Paraíba, nos estudos feitos por Leite et al. (2013) e Oliveira et al. (2010) houve também predominância de casos leves e moderados nos acidentes botrópicos. No estudo feito por Silva et al. (2020), com dados do Amazonas, os acidentes botrópicos foram classificados como leve 50,0%, moderado 36,5% e grave 13,5%

Pode-se supor que a mudança no perfil dos casos em relação ao período anterior a 2010 está associada à melhora no reconhecimento da gravidade do acidente ofídico pelo paciente, com acesso ao serviço de emergência com mais agilidade, ou seja, diminuição do intervalo de tempo do acidente até a infusão do soro antiofídico, assim como melhora na distribuição do SAB, com mais locais de disponibilidade, e melhora na sua prescrição. Outros estudos relatam a mudança de

perfil de gravidade e a associam à melhora no tempo de atendimento e infusão do soro antiofídico (MISE; LIRA-DA-SILVA; CARVALHO, 2018).

No presente estudo a maioria das vítimas foram atendidas, em média, em 9,71 horas, com associação positiva entre tempo de atendimento e gravidade, ou seja, pessoas que demoraram mais a buscarem atendimento ou demoraram a obtê-lo apresentaram maior gravidade (teste de Kruskall-Wallis, $p < 0,001$). Por meio do teste de Kruskall-Wallis foi possível verificar a diferença entre os níveis de gravidade em relação ao tempo do acidente até o atendimento [$\chi^2 (2) = 7,654$; $p = 0,022$];

Outro ponto importante para a melhora no quadro clínico é a presença de locais com disponibilidade do SAB nas áreas rurais, locais em que ocorrem a maioria dos acidentes. O aumento da gravidade se deve à maior exposição das comunidades rurais a áreas de risco e dificuldade de acesso aos centros de saúde responsáveis pelo abastecimento antiveneno. Com isso, aproximar os pontos estratégicos para o diagnóstico e tratamento dos SAB é importante para melhores resultados do tratamento.

6.3 Sazonalidade nos acidentes botrópicos

Os meses de maior frequência dos AB no período do estudo compreenderam maio a setembro, com pico de casos em julho. Frente a isso, ao examinar dados de 2019 da Fundação Cearense de Meteorologia e Chuvas Artificiais (FUNCEME), órgão que dentre outras responsabilidades monitora o índice pluviométrico do Ceará, apontam os meses no período que vai de janeiro a maio como chuvoso, com restante dos meses do ano com baixa ou nenhuma chuva. Essa característica é do bioma Caatinga, o de maior distribuição no território desse estado (CEARÁ, 2023).

Dessa forma, a associação entre período chuvoso e o aumento da frequência de AB pode ser justificada pela maior atividade das serpentes nesse período. Com o aumento da vegetação, devido à chuva, as áreas que fornecem abrigo para as serpentes se ampliam com aumento na disponibilidade de presas. Conforme o período chuvoso altera-se para seca, as serpentes aumentam a movimentação em busca de novos esconderijos e fontes de alimento. Com isso o risco de encontro com humanos é aumentado (SIQUEIRA; RODRIGUES; MARQUES, 2021).

Em relação a essa tendência, dados de outro estudo conduzido no Ceará também apresentaram movimento crescente no número de casos entre janeiro e maio, durante o período chuvoso, com o pico ocorrendo em julho, início do período de seca, e uma posterior tendência de declínio no decorrer dos meses até dezembro (JUCÁ et al., 2021). Esses achados são semelhantes aos resultados do presente estudo, onde também foi observado um pico em julho, seguido de declínio, embora não tenha sido identificado um aumento nos primeiros meses do ano.

Em contraponto, a menor frequência de acidentes botrópicos nos primeiros meses do ano, apesar da tendência observada no estudo de Jucá et al. (2021) durante o período chuvoso, pode ser explicada pela baixa necessidade de transferência de pacientes do interior para o IJF nesses meses, uma vez que esse estudo utilizou apenas dados dos acidentes botrópicos atendidos por esse hospital.

Atrelado aos fatores climáticos, durante o período chuvoso também cresce a atividade agrícola, com plantio e colheita de culturas como algodão, amendoim, arroz, feijão, girassol, mamona e milho, atividades que ocorrem entre maio e setembro (BRASIL, 2019a).

Em resumo, a junção desses fatores incrementa a possibilidade encontro entre serpentes e trabalhadores rurais. De tal modo, o pico de ocorrência em julho pode ser justificado pelo aumento da atividade das serpentes no início do período de seca, impulsionado pela busca por alimento e pela época de colheita agrícola.

Em busca de resultados de estudos feitos próximos ao Ceará, Costa et al. (2019), com dados do Rio Grande do Norte (RN), encontrou frequência de acidentes ofídicos associados à temperatura média e à taxa pluviométrica, com pico de ocorrência também em julho.

6.4 Parâmetros laboratoriais

Dentre os parâmetros laboratoriais avaliados na admissão, os valores, em média, se encontraram próximos aos valores de referência. Apesar disso, os valores do coagulograma, TP e TTPa, estavam em sua maioria alterados, demonstrando a ação do veneno botrópico sobre a coagulação sanguínea.

A coagulopatia é um dos indicadores de envenenamento botrópico, o uso do coagulograma como forma de acompanhamento da evolução da condição clínica e

para avaliação da necessidade de nova infusão de SAB, faz com que sua aplicação seja primordial a fim de melhorar o cuidado ao paciente que sofreu o AB (BRASIL, 2021).

O veneno botrópico é complexo, há diversas proteínas que atuam em diferentes locais, as principais, das que operam sobre a coagulação, são SVMP, SVSP e proteína tipo lectina-C (CTL), em menores ou maiores concentrações de acordo com a espécie da serpente (LARRÉCHÉ et al., 2021). A composição do veneno, e conseqüentemente o grau de coagulopatia, variam de acordo com diferentes fatores como sexo, alimentação, distribuição geográfica, ontogenia (estágio de vida da serpente) e cativeiro (LARRÉCHÉ et al., 2021; MONTERO et al., 2020).

A coagulopatia se manifesta por ação nos diferentes mecanismos da hemostasia: lesão vascular: degrada-se a membrana basal dos microvasos; problemas na ação das plaquetas: trombocitopenia e hipoagregação plaquetária; coagulopatia consumptiva: os fatores de coagulação são ativados assim como as enzimas tipo trombina, toxinas anticoagulantes; ocorre fibrinogénólise e fibrinólise: tanto fibrinólise/fibrinogénólise primária, tanto fibrinólise secundária (LARRÉCHÉ et al., 2021).

Outros estudos também observaram alterações na coagulação sanguínea, Tavares et al. (2017) apontaram alteração no tempo de coagulação alterado (de 10 a 30 minutos) em 982 (32,5%), TC foi normal (<10 minutos) em 694 (23%) pacientes. Em um estudo feito em Minas Gerais sobre o perfil epidemiológico de acidentes ofídicos, com predominância de AB (97, 70,8%, botrópicos), 77 (55,5%) apresentaram alteração de coagulação (SOUZA et al., 2021), lembrando que o veneno crotálico também age sobre a coagulação sanguínea.

Em outro estudo, esse feito na Guiana Francesa, no qual foi observado o efeito do tempo até a administração do antiveneno na recuperação da coagulopatia relacionada ao envenenamento ofídico, os autores relataram que o grupo que recebeu o soro antiveneno com atraso (>6 horas) apresentou maior tempo para corrigir os distúrbios de coagulação além de acréscimo de risco de sangramento e complicações (HOUCKE et al., 2023).

6.5 Uso de pré-soroterapia

O uso de pré-soroterapia se mostrou amplo pelo CIATox, com emprego de diferentes esquemas de tratamento, em especial a associação de um glicocorticoide com um anti-histamínico. Isso demonstra atenção por parte serviço para prevenção de eventos adversos no uso do SAB.

Como essa prática não está descrita como obrigatória, tampouco o esquema estabelecido é estrito, por conseguinte, depende da escolha médica no momento da prescrição e também da disponibilidade dos medicamentos no serviço. Esses fatores podem justificar a diferença de esquema de pré-soroterapia estabelecido para cada paciente.

Em consonância a isso, verificou-se sete variações de pré-soroterapia, com predominância do uso combinado de hidrocortisona, prometazina e ranitidina, seguido de hidrocortisona e prometazina, o que aponta para o seguimento do orientado pelo MS e pela bula do medicamento (BRASIL, 2021; SÃO PAULO, 2021).

A despeito disso, foi identificado a prescrição de apenas um anti-histamínico ou de apenas um glicocorticoide. Estudos apontam redução de eventos adversos somente quando há coadministração dos dois medicamentos (HABIB, 2011; RODRIGO; GNANATHASAN, 2020). Um ensaio clínico randomizado com placebo realizado para avaliação da prometazina na diminuição de EA não demonstrou melhora na quantidade, tampouco no tipo de EA (FAN et al., 1999).

Convergente a esses dados, a metanálise feita por Feng et al. (2022) avaliou a efetividade da pré-soroterapia com uso único de hidrocortisona na diminuição de EA, seus resultados trazem que esse medicamento sozinho não demonstrou efetividade na redução de EA; apesar disso, não exclui o benefício do uso combinado de hidrocortisona com um anti-histamínico.

A adrenalina, o único medicamento com evidências fortes de redução de EA, não foi administrada nos pacientes do presente estudo, este dado pode estar relacionado à alta qualidade de produção do SAB brasileiro em todas as etapas: inoculação do veneno no equino, coleta do plasma, purificação e envase; às características da população; ou à efetividade da pré-soroterapia estabelecida. No entanto são necessários novos estudos como ensaios clínicos robustos a fim de esclarecer melhor essa questão.

Quanto à falta de informações de alguns pacientes sobre o uso de pré-soroterapia, isto pode estar relacionado ao viés de informação cujo registro no DATATOX não ocorreu, por exemplo, o paciente que reside no interior do estado necessita de suporte mais especializado, seja por falta de estoque suficiente do SAB ou complicação clínica, é transferido ao IJF onde subsequente é feita uma nova infusão do SAB; por falha na comunicação entre os serviços de saúde esse campo não foi preenchido no DATATOX.

Ao analisar dados de outros trabalhos, num estudo observacional realizado em um hospital de referência em Belo Horizonte/MG, que investigou a segurança dos soros antiofídicos, foi constatada a ocorrência de reação precoce à infusão em 47% dos casos, sendo a erupção cutânea difusa a reação mais comum. Nesse hospital, não é adotada a prática de pré-soroterapia, mas são administrados antipiréticos em caso de reações febris, e em casos de erupções cutâneas e/ou outras reações alérgicas, são utilizados glicocorticoides, antagonistas da histamina e/ou adrenalina em situações de reação anafilática (NOGUEIRA et al., 2021).

Nesse contexto, uma vez que não é realizada a pré-soroterapia, mas sim a administração dos mesmos medicamentos utilizados na pré-medicação, porém com o objetivo de tratar as reações, é válido questionar a relação entre a menor frequência de reações ao soro antiofídico e a ausência de pré-soroterapia.

6.6 Uso de soro antibotrópico

O SAB atualmente é o único tratamento efetivo para os AB e sua infusão é de suma importância para a reversão do quadro de envenenamento. Nesse estudo os AB tiveram desfechos na maioria de cura e apenas 3 casos de óbito, o que pode indicar a importância, junto a outros fatores do cuidado, do SAB.

Em relação à quantidade de ampolas usadas inicialmente para o tratamento, as doses variaram de 1 a 12, o que demonstra diversificação na quantidade prescrita. Quanto à complementação de doses, a maior diferença entre a quantidade de inicial e após a adição de novas doses, foi a de 12 ampolas. Isso pode ter ocorrido por causa da reavaliação do quadro clínico, em que se observou evolução para quadro mais grave. Além da não melhora dos parâmetros de coagulação sanguínea após 24 horas da primeira infusão e do baixo estoque de SAB no local de origem do paciente, com a regulação para a capital, e, portanto, necessidade de nova infusão.

Em relação a quantidade de ampolas disponíveis para os serviços de saúde, de acordo com Filho et al. (2022), no estado do Ceará, as ampolas de soros antiofídicos são recebidas pela Secretaria de Saúde e distribuídas para cinco pontos de referência, com quantidades baseadas nas notificações ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) do último ano, ajustadas de acordo com as orientações de 2016 do MS.

Os autores do estudo supracitado relatam que, no período de 2016 a 2019, não houve perdas de SAB, apesar de o fornecimento dos soros antivenenos estar em situação parcialmente delicada. Eles também apontaram que essa situação foi causada pelas constantes reprogramações apresentadas pelos laboratórios produtores, que buscavam cumprir as normas definidas por meio das Boas Práticas de Fabricação. Essas reprogramações tiveram impacto direto na distribuição desses imunobiológicos às Unidades Federadas (FILHO et al., 2022). Nesse contexto, a redução da produção pelos LFO relaciona-se com isso, o que resulta em um rearranjo na distribuição das doses para os serviços de saúde.

Por isso, a variação nas doses utilizadas pode ter ocorrido devido à escassez de SAB, o que levou à necessidade de prescrever doses menores do que o preconizado, ou seja, subdoses. Isso pode ter ocorrido devido ao baixo estoque disponível naquele momento e ao aumento no número de pessoas necessitando do soro, mesmo que abaixo das recomendações estabelecidas pelo Ministério da Saúde. A falta de disponibilidade adequada de soros antiofídicos pode ter levado à utilização de doses menores do que o necessário para o tratamento adequado dos pacientes.

A administração de subdoses é um problema relacionado a medicamentos que pode comprometer a efetividade do tratamento e, por conseguinte, o desfecho clínico dos pacientes (STORPITIS, 2008). Isto é, pode resultar, se não contornada, em complicações graves, como amputação do membro atingido pela mordedura, injúria renal com necessidade de terapia renal substitutiva, hipertensão, prolongamento do tempo de internação, e até mesmo óbito (BRASIL, 2021c). Portanto, a escassez de SAB pode ter impactos negativos tanto para o SUS quanto para os pacientes.

Com base nisso, é evidente que a normalização da produção do soro antibotrópico pelos LBO é crucial para melhorar a distribuição e garantir a disponibilidade adequada nos serviços de saúde. A produção e distribuição eficazes do soro são fundamentais para garantir que as prescrições sejam feitas nas doses

recomendadas pelo MS. Esses laboratórios desempenham um papel essencial no fornecimento de soros de qualidade, com tecnologia e conhecimento científico adequados (FAN et al. 2019).

É importante ressaltar que o ciclo de distribuição do SAB deve ser constantemente analisado e aprimorado para garantir que estejam disponíveis de forma descentralizada, especialmente para a população mais vulnerável, principalmente nas áreas rurais. Essa abordagem visa minimizar a necessidade de deslocamento das pessoas que sofreram acidentes envolvendo serpentes venenosas, especialmente os acidentes botrópicos (FAN; MONTEIRO, 2018; OLIVEIRA; SILVA; SILVA, 2022).

Ao descentralizar sua distribuição, reduz-se a necessidade de regulação ao IJF, o que evita sobrecarregar a administração dos municípios com o transporte dos pacientes. Além disso, descentralizar também reduz a demanda por internamentos hospitalares e minimiza as complicações decorrentes de atrasos na infusão adequada do SAB.

7 CONCLUSÃO

Nesse estudo foi possível descrever o segmento populacional que apresentou maior frequência nos acidentes botrópicos em 2019 e que foi atendido pelo IJF: homens adultos em locais rurais e externos, seguindo uma tendência nacional e em outros países. Os casos apresentaram uma tendência crescente nos primeiros meses do ano atingindo o pico em julho, época de plantio e colheita de diferentes culturas no estado do Ceará. A maioria dos casos foi classificada como leve, com desfecho de cura.

Nos exames laboratoriais os resultados de tempo de protrombina e tempo de tromboplastina ativada foram avaliados como prolongados, o que demonstra alteração na coagulação sanguínea.

O uso de pré-soroterapia é frequente, presente em todos os casos em que houve registro no DATATOX. Quanto ao esquema empregado, houve variação em sete esquemas, com predominância do uso combinado de hidrocortisona, prometazina mais ranitidina, seguido de hidrocortisona mais prometazina, como orienta o Ministério da Saúde e a bula do SAB, embora também tenha ocorrido o uso de apenas hidrocortisona ou só ranitidina. Ensaios clínicos são necessários para fundamentar melhor a prescrição dessa prática, assim como a criação de um protocolo nacional a fim de os CIATox fazerem uso.

No uso do SAB as doses variaram de 1 a 12 ampolas e a complementação de dose foi registrada em 22 pacientes. A variação de doses pode ter decorrido por falhas na classificação de gravidade durante o atendimento, na falta de soro suficiente para o tratamento completo e no preenchimento da ficha do SINAN no ano anterior, atividade essencial para a organização do envio das ampolas pelo MS à Secretaria Estadual de Saúde.

Dessa forma, construir e organizar estratégias de produção, programação para compra, distribuição, locais adequados e próximos à população mais vulnerável, prescrição adequada e acompanhamento do seu uso, são cruciais para o enfrentamento dos AB.

O tempo entre o acidente e o atendimento pelas unidades de saúde é crucial para a melhora do quadro clínico. Logo, é importante educar a população quanto à urgência dos AB e garantir que os serviços de urgência estejam com organizados para

o atendimento hábil, com estoque de SAB, além de serviços mais descentralizados a fim de que esteja presente nas doses adequadas e suficientes para os pacientes.

Há poucos estudos sobre o uso do SAB e da pré-soroterapia, apesar de sua relevância. Nesse sentido, este estudo pode iniciar novas discussões, principalmente pela falta de padronização do esquema de pré-soroterapia.

Houve limitações para a operacionalização do estudo. Esse por ser retrospectivo e com diferentes profissionais que alimentam os dados, ocorreu perda de dados que seriam relevantes para a inclusão de mais casos no estudo. Além disso, a distância geográfica com o IJF, porém foi contornado com reuniões remotas periódicas e constantes.

São necessários estudos com outros desenhos de estudo, mais amplos e robustos, como ensaios clínicos randomizados duplo-cegos, para investigar a efetividade da pré-soroterapia na redução de efeitos adversos do soro antiofídico brasileiro e, havendo eficácia comprovada, determinar o melhor esquema. Assim como novos estudos sobre medicamentos para o tratamento dos acidentes ofídicos são fundamentais para a melhora dos resultados clínicos, há em curso ensaios com medicamentos direcionados para as proteínas presentes no veneno ofídico objetivando maior especificidade e gerando menos reações adversas.

REFERÊNCIAS

- ABRACIT. Associação Brasileira de Centros de Informação e Assistência Toxicológica e Toxicologistas Clínicos. **Lista de Centros**. Florianópolis: ABRACIT, 2022. Disponível em: <https://abracit.org.br/centros/>. Acesso em: 13 set. 2022.
- ABRACIT. Associação Brasileira de Centros de Informação e Assistência Toxicológica e Toxicologistas Clínicos. **Soros antivenenos e antídotos**. Florianópolis: ABRACIT, 2023. Disponível em: <https://abracit.org.br/soros-anti-venenos-e-antidotos/>. Acesso: 05 jan. 2023.
- ALBUQUERQUE, P. L. M. M. et al. Acute Kidney Injury Induced by Bothrops Venom: Insights into the Pathogenic Mechanisms. **Toxins**, Basileia, v. 11, n. 3, p. 148, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6468763/>. Acesso em: 5 jul. 2022.
- ALBUQUERQUE, P. L. M. M. et al. Clinical assessment and pathophysiology of Bothrops venom-related acute kidney injury: a scoping review. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, São Paulo, v. 26, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32704246/>. Acesso em: 5 jul. 2022.
- ALBUQUERQUE, P. L. M. M. et al. Epidemiological Profile of Snakebite Accidents in a Metropolitan Area of Northeast Brazil, **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 55, n. 5, p. 347–351, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24037290/>. Acesso em: 28 jan. 2023.
- BERTOLOZZI, M. R.; SCATENA, C. M. da C.; FRANÇA, F. O. de S. Vulnerabilities in snakebites in Sao Paulo, Brazil. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 49, n. 0, 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/JZqST5qSPGrxmrHXpXcRgkP/?lang=en>. Acesso em: 23 jan. 2023.
- BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Rede Nacional de Centros de Informação e Assistência Toxicológica (Renaciat)**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020a. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/renaciat>. Acesso em: 13 jan. 2022.
- BRASIL. Ministério da Justiça e Segurança Pública. Conselho Nacional de Políticas sobre Drogas. Subsistema do Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas. **3º Informe do Subsistema de Alerta Rápido sobre Drogas (SAR)**. Brasília: Ministério da Justiça e Segurança Pública, 2022c. Disponível em: <https://www.gov.br/mj/pt-br/assuntos/sua-protecao/politicas-sobre-drogas/subsistema-de-alerta-rapido-sobre-drogas-sar/terceiro-informe-sar-3nov.pdf>. Acesso em 21 out. 2022.
- BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Perguntas frequentes – Farmacovigilância**. Brasília: ANVISA, 2020b. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/2895429/Perguntas+frequentes+ E2 80>

93+Farmacovigil C3 A2ncia/f8935efb-7ba4-404e-96a7-271871f5f9d2. Acesso em 09 dez. 2021.

BRASIL. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Distribuição da população ocupada nos grandes setores de atividade econômica: agricultura, indústria e serviços**. Brasília: IBGE, 2010. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/apps/snig/v1/index.html?loc=0&cat=1,2,-2,112,128&ind=4740>. Acesso em: 3 fev. 2023.

BRASIL. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Séries históricas e estatísticas. **Mercado e força de trabalho: população economicamente ativa: Grupos de idade - Área Rural**. Brasília: IBGE, 2015a. Disponível em: <https://serieestatisticas.ibge.gov.br/series.aspx?no=7&op=0&vcodigo=PD294&t=grupos-idade-area-rural>. Acesso em: 3 fev. 2023.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Companhia Nacional de Abastecimento (Conab). **Calendário de Plantio e Colheita de Grãos no Brasil**. Brasília: Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, 2019a. Disponível em: https://www.conab.gov.br/outras-publicacoes/item/download/28424_34d371f808b23d9bd37b9101c8ed5094. Acesso em: 2 fev. 2023.

BRASIL. Ministério da Economia. Secretaria Especial de Previdência e Trabalho. Portaria nº 22.677, de 22 de outubro de 2020 [Aprova a nova redação da Norma Regulamentadora nº 31 - Segurança e Saúde no Trabalho na Agricultura, Pecuária, Silvicultura, Exploração Florestal e Aquicultura]. **Diário Oficial da União**: edição 206, seção 1, p. 37, 27 out. 2020c. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-22.677-de-22-de-outubro-de-2020-285009351>. Acesso em: 6 fev. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria Nº 1.678, de 2 de outubro de 2015**. [Institui os Centros de Informação e Assistência Toxicológica (CIATox) como estabelecimentos de saúde integrantes da Linha de Cuidado ao Trauma, da Rede de Atenção às Urgências e Emergências no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS]. Brasília: Ministério da Saúde, 2015b. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2015/prt1678_02_10_2015.html. Acesso em: 19 de jan. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Portaria GM/MS nº 1944, em 27 de agosto de 2009**. Política Nacional de Atenção Integral à Saúde do Homem. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_atencao_homem.pdf. Acesso em 17 de fev. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - Rename**. Brasília: Ministério da Saúde, 2022a. Disponível em:

http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_2022.pdf. Acesso em 25 jan. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Informação e Saúde Digital. DATASUS. Departamento de Informática do SUS. **Acidente por Animais Peçonhentos - Notificações Registradas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2022b. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinannet/cnv/animaisbr.def>. Acesso em: 09 dez. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Informação e Saúde Digital. DATASUS. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. **Acidente por Animais Peçonhentos - Notificações Registradas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Notificações por classificação final segundo Ano/acidente**. Brasília: Ministério da Saúde, 2023. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/animaisbr.def>. Acesso em: 19 fev. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. **Boletim Epidemiológico. Acidentes de trabalho por animais peçonhentos entre trabalhadores do campo floresta e águas Brasil 2007 a 2017**. Vol. 50, mar. 2019. Brasília: Ministério da Saúde, 2019b. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/animais-peconhentos/acidentes-por-abelhas-1/arquivos/boletim-epidemiologico-11-vol-50-mar-2019-acidentes-de-trabalho-por-animais-peconhentos-entre-trabalhadores-do-campo-floresta-e-aguas-brasil-2007-a-2017.pdf/view>. Acesso em: 22 mar. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. **Boletim Epidemiológico Especial set. 2019 - Vigilância em saúde no Brasil 2003-2019 Acidentes por Animais Peçonhentos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2019c. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/animais-peconhentos/acidentes-por-abelhas-1/arquivos/boletim-epidemiologico-especial-set-2019-vigilancia-em-saude-no-brasil-2003-2019-acidentes-por-animais-peconhentos.pdf/view>. Acesso em: 22 mar. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis. **Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação**. 4ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2021a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. **Boletim Epidemiológico 09**. Vol. 51, mar. 2020. Brasília: Ministério da Saúde, 2020d. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/animais-peconhentos/acidentes-por-abelhas-1/arquivos/boletim-epidemiologico-09-vol-51-mar-2020-acidentes-ofidicos-no-brasil-2018.pdf/view>. Acesso em: 22 mar. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. **Série Histórica, casos de ofidismo no Brasil, 2000-2020**. Brasília: Ministério da Saúde, 2023.

Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/animais-peconhentos/acidentes-ofidicos/materiais-e-multimedia/serie-historica-de-acidentes-ofidicos-2000-a-2022/@_@download/file/S%C3%A9rie%20hist%C3%B3rica%20de%20acidentes%20of%C3%ADdicos%20-%202000%20a%202022.pdf. Acesso em: 03 Mar. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. **Boletim Epidemiológico: Doenças tropicais negligenciadas**, número especial, mar. 2021b. Brasília: Ministério da Saúde, Brasília, 2021b. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/t/tracoma/publicacoes/boletim-epidemiologico-doencas-tropicais-negligenciadas/view>. Acesso em: 08 dez. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde**. 5. ed. Ed.: Ministério da Saúde, Brasília, 2021c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de vigilância das doenças transmissíveis. Coordenação-geral de doenças transmissíveis. **Nota Informativa nº 25, de 2016 - CGDT/DEVIT/SVS/MS**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/files/vigilancia/toxicologica/NI-N%C2%BA-25-NOVA-ABORDAGEM-TRATAMENTO-BOTHROPS-E-ESCORPI%C3%95ES.pdf>. Acesso em: 08 ago. 2022.

CALVETE, J. J. Snake venomics: From the inventory of toxins to biology. **Toxicon**, Oxford, v. 75, p. 44–62, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23578513/>. Acesso em: 11 fev. 2022.

CAMPBELL, R. L.; KELSO, J. M. **Anaphylaxis: Accute diagnosis**. Waltham: Uptodate, 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/anaphylaxis-acute-diagnosis?search=anafilaxia&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3. Acesso em: 22 mar. 2022.

CAMPBELL, R. L.; KELSO, J. M. **Anaphylaxis: Emergency treatment**. Waltham: Uptodate. 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/anaphylaxis-emergency-treatment?search=anafilaxia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Acesso em: 7 jul. 2022.

CEARÁ. Secretaria dos Recursos Hídricos. Funceme. Fundação Cearense de Meteorologia e Chuvas Artificiais. **Chuva Média Mensal do Estado - 2019**. Fortaleza: Ceará, 2022. Disponível em: <http://funceme.br/app-calendario/mensal/ceara/media/2019>. Acesso em: 7 jan. 2023.

CHAVES, L. F. et al. Snakebites are associated with poverty, weather fluctuations, and El Niño. **Science Advances**, Estados Unidos da América, v. 1, n. 8, 2015.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26601254/>. Acesso em: 11 fev. 2022.

CHIPPAUX, J.-P. Incidence and mortality due to snakebite in the Americas. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 11, n. 6, 2017a. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28636631/>. Acesso em: 11 fev. 2022.

CHIPPAUX, J.-P. Snakebite envenomation turns again into a neglected tropical disease! **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, São Paulo, v. 23, n. 1, 2017b. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5549382/>. Acesso em: 9 mar. 2022.

COSTA, M. K. B. et al. Ethnozoology of snakebite victims in a risk area in Northeast Brazil. **Toxicon**, Oxford, v. 201, p. 155–163, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34454970/>. Acesso em: 9 mar. 2022.

COSTA, M. K. B. et al. Snakebite accidents in Rio Grande do Norte state, Brazil: Epidemiology, health management and influence of the environmental scenario. **Tropical medicine & International Health**, Oxford, v. 24, n. 4, p. 432–441, 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/tmi.13207>. Acesso em: 9 mar. 2022.

DE SILVA, H. A. et al. Low-Dose Adrenaline, Promethazine, and Hydrocortisone in the Prevention of Acute Adverse Reactions to Antivenom following Snakebite: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. **PLoS Medicine**, San Francisco, v. 8, n. 5, p. e1000435, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21572992/>. Acesso em: 9 mar. 2022.

DE SILVA, H. A.; RYAN, N. M.; DE SILVA, H. J. Adverse reactions to snake antivenom, and their prevention and treatment. **British Journal of Clinical Pharmacology**, London, v. 81, n. 3, p. 446–452, 16 set. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4767202/>. Acesso em: 9 mar. 2022.

DOLAB, J. A. et al. Epidemiology of snakebite and use of antivenom in Argentina. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 108, n. 5, p. 269–276, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24619585/>. Acesso em: 18 jan. 2023.

FAN, H. W. et al. Sequential randomised and double blind trial of promethazine prophylaxis against early anaphylactic reactions to antivenom for bothrops snake bites. **BMJ**. v. 318, n. 7196, p. 1451–1452, 1999. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10346769/>. Acesso em: 12 mar. 2023.

FAN, H. W. et al. Situación de los laboratorios públicos productores de antivenenos en América Latina. **Revista Panamericana de Salud Pública**, Washington, v. 43, p.

1, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6863067/>. Acesso em: 18 jan. 2023.

FAN, H. W.; MONTEIRO, W. M. History and perspectives on how to ensure antivenom accessibility in the most remote areas in Brazil. **Toxicon**, Oxford, v. 151, p. 15–23, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29908262/>. Acesso em: 18 jan. 2023.

FEITOSA, E. S. et al. Snakebites as a largely neglected problem in the Brazilian Amazon: highlights of the epidemiological trends in the State of Amazonas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, v. 48, n. suppl 1, p. 34–41, 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/zpDPfvxmm9BYc35N4X6xfvC/?lang=en>. Acesso em: 18 jan. 2023.

FENG, J. et al. Hydrocortisone for Preventing Adverse Drug Reactions to Snake Antivenom: A Meta-Analysis. **Emergency Medicine International**, London, v. 2022, p. 1–9, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35498377/>. Acesso em: 9 mar. 2022.

FILHO, F. T. S. et al. Análise dos gastos com soro antiofídico após modificação do fluxo de distribuição no estado do Ceará, 2014 - 2019. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 5, n. 1, p. 441–453, 2022. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/42492>. Acesso em: 30 jan. 2023.

GATTÁS, V. L. et al. Perfil de segurança dos soros heterólogos produzidos pelo Instituto Butantan, São Paulo-SP, no período de 2012 a 2015. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 26, n. 3, p. 639–647, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ress/a/rS4nzTQX8ZyZhCVPwsXxBfH/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 7 jul. 2022.

GERARDO, C. J. et al. Does This Patient Have a Severe Snake Envenomation? **JAMA Surgery**, Estados Unidos da América, v. 154, n. 4, p. 346, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30758508/>. Acesso em: 9 mar. 2022.

GUTIÉRREZ, J. M. et al. Snakebite envenoming. **Nature Reviews Disease Primers**, Reino Unido, v. 3, n. 1, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28905944/>. Acesso em: 5 abr. 2022.

HABIB, A. G. Effect of Pre-Medication on Early Adverse Reactions Following Antivenom Use in Snakebite: a systematic review and meta-analysis. **Drug Safety**, Auckland, v. 34, n. 10, p. 869–880, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21879781/>. Acesso em: 5 abr. 2022.

HAMMERBERG, E. M. **Acute compartment syndrome of the extremities**. Waltham: Uptodate, 2021. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/acute-compartment-syndrome-of-the->

extremities?search=s%C3%ADndrome%20compartmental&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Acesso em: 13 jan. 2022.

HAMZA, M. et al. Clinical management of snakebite envenoming: Future perspectives. **Toxicon**, *[s. l.]*, v. 11, p. 100079, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34430847/>. Acesso em: 5 abr. 2022.

HOUCKE, S. et al. Effect of the time to antivenom administration on recovery from snakebite envenoming-related coagulopathy in French Guiana. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 17, n. 4, p. e0011242, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37093856/>. Acesso em: 02 mai. 2023.

JORGE, R. J. B. et al. Differences between renal effects of venom from two Bothrops jararaca populations from southeastern and southern Brazil. **Toxicon**, Oxford, v. 125, p. 84–90, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27867094/>. Acesso em: 5 abr. 2022.

JUCÁ, T. L. et al. Drought, desertification and poverty: A geospatial analysis of snakebite envenoming in the Caatinga biome of Brazil. **The International Journal of Health Planning and Management**, Chichester, v. 36, n. 5, p. 1685–1696, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34037270/>. Acesso em: 22 jan. 2022.

KEMP, S. F. **Pathophysiology of anaphylaxis**. Waltham: Uptodate, 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-of-anaphylaxis?search=anafilaxia&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4. Acesso em: 11 mar. 2022.

LARRÉCHÉ, S. et al. Bleeding and Thrombosis: Insights into Pathophysiology of Bothrops Venom-Related Hemostasis Disorders. **International Journal of Molecular Sciences**, Suíça, v. 22, n. 17, p. 9643, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34502548/>. Acesso em: 9 jan. 2023.

LEITE, R. S. et al. Epidemiology of snakebite accidents in the municipalities of the state of Paraíba, Brazil. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 5, p. 1463–1471, 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/Sb6zPPgywRM4bgFNpvPGGxP/?lang=en>. Acesso em: 1 fev. 2023.

LEÓN, G. et al. Pathogenic mechanisms underlying adverse reactions induced by intravenous administration of snake antivenoms. **Toxicon**, Oxford, v. 76, p. 63–76, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24055551/>. Acesso em: 7 jan. 2022.

LEÓN, G. et al. Current technology for the industrial manufacture of snake antivenoms. **Toxicon**, Oxford, v. 151, p. 63–73, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29959968/#:~:text=Industrial%20production%20of%20snake%20antivenoms,of%20in%2Dprocess%20and%20final>. Acesso em: 1 fev. 2023.

LONGBOTTOM, J. et al. Vulnerability to snakebite envenoming: a global mapping of hotspots. **The Lancet**, Reino Unido, v. 392, n. 10148, p. 673–684, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30017551/>. Acesso em: 6 fev. 2022.

MATOS, R. R.; IGNOTTI, E. Incidência de acidentes ofídicos por gêneros de serpentes nos biomas brasileiros. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 7, p. 2837–2846, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/5vmd4rwxqHZbGbjb67J7QVL/abstract/?lang=pt&format=html#>. Acesso em: 24 mai. 2022.

MISE, Y. F.; LIRA-DA-SILVA, R. M.; CARVALHO, F. M. Agriculture and snakebite in Bahia, Brazil – An ecological study. **Annals of Agricultural and Environmental Medicine**, Lublin, v. 23, n. 3, p. 416–419, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27660860/>. Acesso em: 24 mai. 2022.

MISE, Y. F.; LIRA-DA-SILVA, R. M., CARVALHO F. M. Time to treatment and severity of snake envenoming in Brazil. **Revista panamericana de salud pública (Impresa)**, Washington, p. 1–6, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6386102/>. Acesso em: 24 fev. 2023.

MONTEIRO, W. M. et al. Bothrops atrox, the most important snake involved in human envenomings in the amazon: How venomics contributes to the knowledge of snake biology and clinical toxinology. **Toxicon: X**, [s. l.], v. 6, p. 100037–100037, 23 abr. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32550592/>. Acesso em 24 fev. 2022.

NEGRIN, A. et al. Reports of Doses Administered and Adverse Reactions to Snake Antivenom Used in Uruguay in 2018. **Frontiers in Toxicology**, Estados Unidos da América, v. 3, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35295149/>. Acesso em: 4 mai. 2022.

NIEMAN, L. K. **Pharmacologic use of glucocorticoids**. Waltham: Uptodate, 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pharmacologic-use-of-glucocorticoids?search=corticoide%20&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2. Acesso em: 15 fev. 2023.

NOGUEIRA, D. C. S. et al. A phase IV, prospective, observational study of the clinical safety of snake antivenoms. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 63, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rimtsp/a/gbLKhWF8LPtSC5WFsvtWG3J/?lang=en>. Acesso em: 7 nov. 2022.

NUCHPRAYOON, I.; GARNER, P. Interventions for preventing reactions to snake antivenom. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, 1999. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7017854/>. Acesso em: 4 mai. 2022.

OGA, S.; CAMARGO, M. M. A.; BATISTUZZO, J. A. **Fundamentos de toxicologia**, 4 ed. Atheneu Editora São Paulo: São Paulo, 2014.

OLIVEIRA, F. N. et al. Accidents caused by Bothrops and Bothropoides in the State of Paraíba: epidemiological and clinical aspects. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, v. 43, n. 6, p. 662–667, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/5NQMPd5WsLpjTCS8M7FwHr/?lang=en>. Acesso em: 18 jan. 2023.

OLIVEIRA, N. R. et al. The epidemiology of envenomation via snakebite in the State of Piauí, Northeastern Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, v. 48, n. 1, p. 99–104, 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/kwJM53xxDVxqcTxrqSRj7WH/?lang=en#>. Acesso em: 28 jan. 2023.

OLIVEIRA, R. A. D.; SILVA, D. R. X.; SILVA, M. G. Geographical accessibility to the supply of antiophidic sera in Brazil: Timely access possibilities. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 17, n. 1, p. e0260326–e0260326, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35025873/>. Acesso em: 9 mai. 2023.

OLSON, K. R. **Manual de toxicologia clínica**. 6ª edição. Porto Alegre: AMGH Editora, 2014.

ROCHA, G. S. et al. Validation of a Culturally Relevant Snakebite Envenomation Clinical Practice Guideline in Brazil. **Toxins**, Basileia, v. 14, n. 6, p. 376, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6651/14/6/376>. Acesso em: 27 jan. 2023.

RODRIGO, C.; GNANATHASAN, A. Adjunct treatment in snakebite envenoming: a systematic review of randomised controlled trials. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 114, n. 11, p. 847–857, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32780827/>. Acesso em: 4 mai. 2022.

RORIZ, K. R. P. S. et al. Epidemiological study of snakebite cases in Brazilian Western Amazonia. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, v. 51, n. 3, p. 338–346, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/HwKFK7WHwGZqLzrrNgs39Bg/?lang=en#:~:text=Approximately%2095.6%25%20of%20the%20snakebites,sequelae%20in%20the%20lower%20limb>. Acesso em: 28 jan. 2023.

SÃO PAULO (Estado). Secretaria Estadual de Saúde. Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos de Saúde. Instituto Butantan. **Bula do soro antibotrópico (pentavalente)**. São Paulo: Instituto Butantan, 2021. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=SORO%20ANTIBOTR%3%93PICO>. Acesso em: 17 jan. 2022.

SARMIENTO, K. et al. Epidemiological characterization of ophidian accidents in a Colombian tertiary referral hospital. Retrospective study 2004-2014. **Revista de la Facultad de Medicina**, Colômbia, v. 66, n. 2, p. 153–158, 2018. Disponível em: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-00112018000200153. Acesso em: 28 jan. 2023.

SCHNEIDER, M. C. et al. Overview of snakebite in Brazil: Possible drivers and a tool for risk mapping. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 15, n. 1, p. e0009044, 2021a. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33513145/>. Acesso em: 1 fev. 2022.

SCHNEIDER, M. C. et al. Snakebites in Rural Areas of Brazil by Race: Indigenous the Most Exposed Group. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, Basileia, v. 18, n. 17, p. 9365, 2021b. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34501955/>. Acesso em: 1 fev. 2022.

SEIFERT, S. A.; ARMITAGE, J. O.; SANCHEZ, E. E. Snake Envenomation. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 386, n. 1, p. 68–78, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34986287/>. Acesso em: 15 fev. 2022.

SHEIKH, A. Glucocorticosteroids for the treatment and prevention of anaphylaxis. **Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology**, Hagerstown, v. 13, n. 3, p. 263–267, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23507835/>. Acesso em: 3 fev. 2022.

SIQUEIRA, L. C.; RODRIGUES, K.; MARQUES, V. Seasonal Activity of Bothrops jararaca (Serpentes, Viperidae): Optimizing Foraging while Avoiding Predator. **South American Journal of Herpetology**. v. 20, n. 1, 2021. Disponível em: [https://bioone-org.ez86.periodicos.capes.gov.br/journals/south-american-journal-of-herpetology/volume-20/issue-1/SAJH-D-19-00117.1/Seasonal%20Activity%20of%20Bothrops%20jararaca%20\(Serpentes,%20Viperidae\):%20Optimizing%20Foraging%20while%20Avoiding%20Predators/10.2994/SAJH-D-19-00117.1.full](https://bioone-org.ez86.periodicos.capes.gov.br/journals/south-american-journal-of-herpetology/volume-20/issue-1/SAJH-D-19-00117.1/Seasonal%20Activity%20of%20Bothrops%20jararaca%20(Serpentes,%20Viperidae):%20Optimizing%20Foraging%20while%20Avoiding%20Predators/10.2994/SAJH-D-19-00117.1.full). Acesso em: 9 mar. 2023.

SANTANA, C. R.; OLIVEIRA, M. G. Avaliação do uso de soros antivenenos na emergência de um hospital público regional de Vitória da Conquista (BA), Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 3, p. 869–878, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/CnqHC9fbBMxkZxzfSP36kmr/?lang=en>. Acesso em: 1 fev. 2023.

SILVA, A. M. et al. Epidemiological and clinical aspects of snakebites in the upper Juruá River region, western Brazilian Amazonia. **Acta Amazonica**, Manaus, v. 50, n. 1, p. 90–99, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/aa/a/HZg8rc7nDwshpNFGf7mDd9M/?lang=en>. Acesso em: 1 fev. 2023.

SKIDGEL, R. A. Histamina, bradiginina e seus antagonistas. *In*: BRUNTON, Laurence L. (Org.). *As Bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman*. 13. ed. Porto Alegre: Artmed, 2

SOUZA, L. A. et al. Profile of snakebite victims reported in a public teaching hospital: a cross-sectional study. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, São Paulo, v. 55, 2021. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/reeusp/a/z4rQYynthN7Hk5ytmgLn3Xy/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 1 fev. 2023.

STONE, S. F. et al. Immune Response to Snake Envenoming and Treatment with Antivenom; Complement Activation, Cytokine Production and Mast Cell Degranulation. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 7, n. 7, p. e2326, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23936562/>. Acesso em: 3 fev. 2022.

TAN, C. H. Snake Venomics: Fundamentals, Recent Updates, and a Look to the Next Decade. **Toxins**, Basileia, v. 14, n. 4, p. 247, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35448856/>. Acesso em: 3 fev. 2022.

TASOULIS, T.; ISBISTER, G. A Review and Database of Snake Venom Proteomes. **Toxins**, Basileia, v. 9, n. 9, p. 290, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28927001/>. Acesso em: 26 fev. 2022.

TASOULIS, T.; PUKALA, T. L.; ISBISTER, G. K. Investigating Toxin Diversity and Abundance in Snake Venom Proteomes. **Frontiers in Pharmacology**, Suíça, v. 12, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35095489/>. Acesso em: 26 fev. 2022.

TAVARES, A. V. et al. The epidemiology of snakebite in the Rio Grande do Norte State, Northeastern Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 59, n. 0, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rimtsp/a/BdbZndphCNnJVdZMwJCn47J/abstract/?lang=en>. Acesso em: 26 fev. 2022.

WALDEZ, F.; VOGT, R. C. Aspectos Ecológicos e Epidemiológicos de Acidentes Ofídicos em Comunidades Ribeirinhas do Baixo Rio Purus, Amazonas, Brasil. **Acta Amazonica**, Manaus, v. 39, n. 3, p. 681-692, 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/asoc/a/KSqwgQQDjbTGHZy88WHvH6q/?lang=pt>. Acesso em: 15 ago. 2023.

WARRELL, D. A. **Envenoming and injuries by venomous and nonvenomous reptiles worldwide**. In: *Wilderness Medicine*, 6ª Edição, Auerbach P. S. (Ed.), Elsevier Mosby, Filadélfia, 2012.

WARRELL, D. A. **Snake bite**. *The Lancet*, Reino Unido, v. 375, n. 9708, p. 77–88, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20109866/>. Acesso em: 03 jan. 2023.

WARRELL, D. A. Venomous Bites, Stings, and Poisoning. **Infectious Disease Clinics of North America**, Filadélfia, Pensilvânia v. 33, n. 1, p. 17–38, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30712761/>. Acesso em: 5 mar. 2022.

WENER, M. H. **Serum sickness and serum sickness-like reactions**. Waltham: Uptodate, 2022. Disponível em:

https://www.uptodate.com/contents/serum-sickness-and-serum-sickness-like-reactions?search=doen%C3%A7a%20do%20soro&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Acesso em: 7 fev. 2022.

WHITE, J. **Snakebites worldwide: Clinical manifestations and diagnosis**. Waltham: Uptodate, 2023a. https://www.uptodate.com/contents/snakebites-worldwide-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=snakebite%20worldwide&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2. Acesso em: 10 abr. 2023.

WHITE, J. **Snakebites worldwide: Management**. Waltham: Uptodate, 2023b. https://www.uptodate.com/contents/snakebites-worldwide-management?search=snakeite&source=search_result&selectedTitle=1~53&usage_type=default&display_rank=1. Acesso em: 10 abr. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO: Guidelines for establishing a poison centre**. Geneva, Suíça: WHO, 2021a. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/18-01-2021-who-guidelines-for-establishing-a-poison-centre>. Acesso em: 22 jun. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Pharmacovigilance**. Geneva, Suíça: WHO, 2021b. Disponível em: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/. Acesso em 09 jun. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global snakebite burden**. Geneva, Suíça: WHO, 2018. Disponível em: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA71/A71_17-en.pdf. Acesso em: 22 mar. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global snakebite burden**. Geneva, Suíça: WHO, 2019. Disponível em: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA71/A71_17-en.pdf. Acesso em: 22 Mar. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for the production, control and regulation of snake antivenom immunoglobulins, Annex 5, TRS No 1004**, Geneva, Suíça: WHO, 2013. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/snake-antivenom-immunoglobulins-annex-5-trs-no-1004>. Acesso em: 22 Mar. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Snakebite envenoming -- A strategy for prevention and control**. Geneva, Suíça: WHO, 2021b. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241515641>. Acesso em: 22 Mar. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Snakebite envenoming**, Geneva, Suíça: WHO, 2021c. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/snakebite-envenoming>. Acesso em: 22 Mar. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO issues new recommendation on antivenom for snakebites**, Geneva, Suíça: WHO, 2018. Disponível em:

<https://www.who.int/news/item/19-08-2018-who-issues-new-recommendation-on-antivenom-for-snakebites>. Acesso em: 22 Mar. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Guidelines for the Production, Control and Regulation of Snake Antivenom Immunoglobulins**. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization. 6ª ed. WHO: Geneva. 2017. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255657/9789241210133-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y#page=217>. Acesso em 25 jan. 2022.

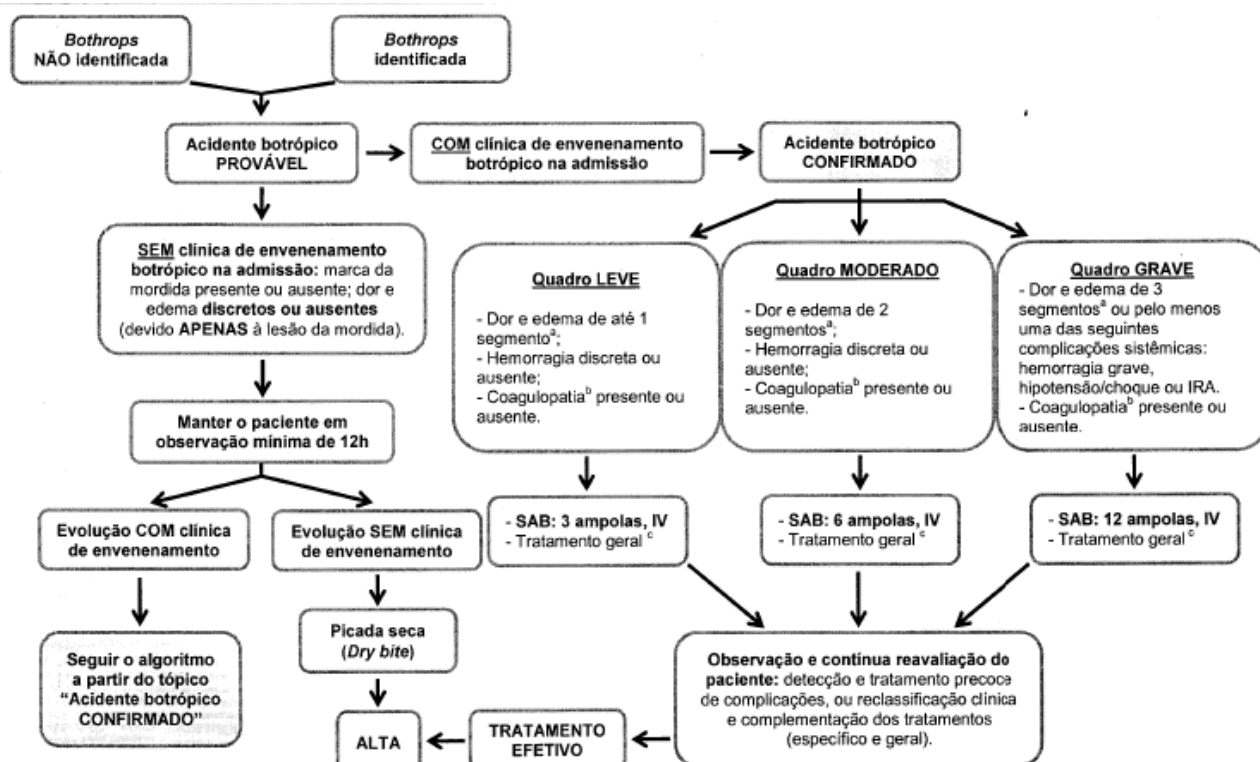
WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Purpose of the ATC/DDD system**. Geneva, Suíça: WHO, 2022. Disponível em: https://www.whocc.no/atc_ddd_methodology/purpose_of_the_atc_ddd_system/ Acesso em 25 jan. 2022.

WILLIAMS, H. F. et al. The Urgent Need to Develop Novel Strategies for the Diagnosis and Treatment of Snakebites. **Toxins**, Basileia, v. 11, n. 6, p. 363, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31226842/>. Acesso em: 18 jan. 2023.

WILLIAMS, D. J.; HABIB, A. G.; WARRELL, D. A. Clinical studies of the effectiveness and safety of antivenoms. **Toxicon**, Oxford, v. 150, p. 1–10, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29746978/>. Acesso em: 18 jan. 2023.

ZANGIROLAMI-RAIMUNDO, J.; ECHEIMBERG, J. de O.; LEONE, C. Research methodology topics: Cross-sectional studies. **Journal of Human Growth and Development**, São Paulo, v. 28, n. 3, p. 356–360, 2018. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/pdf/rbcdh/v28n3/pt_17.pdf. Acesso em: 05 jan. 2023.

ANEXO 1 – Fluxograma do atendimento do acidente botrópico



^a O membro picado é dividido em 3 segmentos: em relação ao membro superior: 1. Mão e punho; 2. Antebraço e cotovelo; 3. Braço. Do mesmo modo, divide-se o membro inferior em 3 segmentos: 1. Pé e tornozelo; 2. Perna e joelho; 3. Coxa.

^b Coagulopatia: pode ser detectada através da realização do Tempo de Coagulação (TC), do Coagulograma ou da dosagem do Fibrinogênio.

^c Tratamento geral: abordagem da dor, hidratação adequada, drenagem postural, analgesia e profilaxia do tétano.

IMPORTANTE: Todo paciente submetido a tratamento soroterápico deve ficar em observação por, no mínimo, 24h.

Legenda: SAB: Soro antibotrópico (pentavalente); IV: Intravenoso; IRA: Insuficiência Renal Aguda.

OBS.: Na falta do SAB, utilizar o SABC [soro antibotrópico (pentavalente) e anticrotálico] ou o SABL [soro antibotrópico (pentavalente) e antilaquetico].

Fonte: Nota Informativa nº 25, de 2016 do CGDT/DEVIT/SVS/MS.

ANEXO 2 – Lista de verificação da iniciativa STROBE para estudos transversais

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at

Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	<p>(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding</p> <p>(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions</p> <p>(c) Explain how missing data were addressed</p> <p>(d) If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy</p> <p>(e) Describe any sensitivity analyses</p>
Results		
Participants	13*	<p>(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed</p> <p>(b) Give reasons for non-participation at each stage</p> <p>(c) Consider use of a flow diagram</p>
Descriptive data	14*	<p>(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders</p> <p>(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest</p>
Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included

		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
Discussion		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
Other information		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

*Give information separately for exposed and unexposed groups.