



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE FARMÁCIA**

MARIA REJANE DE SOUSA SILVINO

**ANÁLISE DOS ACIDENTES POR SERPENTE DO GÊNERO *BOTHROPS*, EM UMA
REGIÃO DO NORDESTE, BRASIL**

**CAMPINA GRANDE
2017**

MARIA REJANE DE SOUSA SILVINO

**ANÁLISE DOS ACIDENTES POR SERPENTE DO GÊNERO *BOTHROPS*, EM UMA
REGIÃO DO NORDESTE, BRASIL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Farmácia com formação generalista.

Orientador (a): Prof^ª. Dra. Sayonara Maria Lia Fook.

**CAMPINA GRANDE
2017**

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da dissertação.

S587a Silvino, Maria Rejane de Sousa.

Análise dos acidentes por serpente do gênero *Bothrops*, em uma região do nordeste, Brasil [manuscrito] / Maria Rejane de Sousa Silvino. - 2017.

47 p. : il. color.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2017.

"Orientação: Dra. Sayonara Maria Lia Fook, Departamento de Farmácia".

1. Acidente ofídico. 2. Epidemiologia. 3. Soroterapia. I.
Título.

21. ed. CDD 571.95

MARIA REJANE DE SOUSA SILVINO

ANÁLISE DOS ACIDENTES POR SERPENTE DO GÊNERO *BOTHROPS*, EM
UMA REGIÃO DO NORDESTE, BRASIL

Artigo apresentado ao curso de Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Farmácia com formação generalista.

Aprovada em: 02/05/2017.

BANCA EXAMINADORA

Sayonara maria Lia Fook
Prof^ª. Dra. Sayonara Maria Lia Fook (Orientador)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

Nícia Stellita da C. Soares
Prof^ª. Msc. Nícia Stellita da Cruz Soares
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

Valéria Morgiana Gualberto Duarte Moreira Lima
Prof^ª. Dra. Valéria Morgiana Gualberto Duarte Moreira Lima
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

À minha Mãe pela dedicação e amor incondicional,
DEDICO.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por não permitir que em nenhum momento duvidasse de minha capacidade e por me manter de cabeça erguida diante das dificuldades.

A minha mãe Rossana por se esforçar diariamente para que seus filhos possuíssem a melhor educação, por ensinar valores imprescindíveis como a honestidade e humildade. Agradeço também ao meu pai José Silvino pelo apoio e por acreditar em mim.

Aos meus irmãos Juliana e Caio Felipe pela proteção e por compartilharem do meu sonho.

Ao meu namorado Allan pelo carinho, companheirismo e pelo exemplo de perseverança.

A minha amiga Karla Simone pela sua valiosa amizade e cumplicidade nos momentos mais difíceis em todos esses anos.

A minha avó materna Severina pelo carinho e atenção nos nossos aconchegantes e revigorantes diálogos.

Aos meus tios, em especial tia Rosa pela torcida e auxílio durante o curso.

A professora Sayonara Maria Lia Fook por ter me apresentado o mundo apaixonante da toxicologia, pela orientação e ensinamentos durante esta jornada.

A mestrande Elaine Cristina, pela amizade e dedicação na realização da pesquisa.

Aos colegas do CertBio Letícia, Mayrla, Joeliton e em particular Raquel, obrigada por ser tão prestativa.

Agradeço a Paulo e Lidiane pela ajuda durante a iniciação científica.

Aos demais professores do curso de Farmácia agradeço pelos ensinamentos repassados e dedicação.

A coordenação do curso de Farmácia e funcionários da UEPB pela presteza e atendimento quando nos foi necessário.

“...todas as substâncias são venenos, não existe nenhuma que não seja. A dose correta diferencia um remédio de um veneno”.

Paracelso (1443-1541).

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	08
2	REFERENCIAL TEÓRICO	11
2.1	Epidemiologia dos Acidentes Ofídicos	11
2.2	Acidentes Botrópicos	12
2.2.1	Aspectos Biológicos e Clínicos.....	12
2.2.2	Diagnóstico e Exames Laboratoriais.....	15
2.2.3	Tratamento.....	16
3	METODOLOGIA	18
3.1	Tipo de Pesquisa	18
3.2	Local e População da Pesquisa	18
3.3	Crterios de Inclusão e Exclusão	19
3.4	Instrumento de Coleta de Dados e Variáveis Analisadas	19
3.5	Identificação Taxonômica	20
3.6	Análise Estatística dos Dados	20
3.7	Aspectos Éticos	21
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	22
5	CONCLUSÃO	36
	REFERÊNCIAS	38
	APÊNDICE	44
	ANEXOS	45

ANÁLISE DOS ACIDENTES POR SERPENTE DO GÊNERO *BOTHROPS*, EM UMA REGIÃO DO NORDESTE, BRASIL

Maria Rejane de Sousa Silvino*

RESUMO

O presente trabalho objetivou analisar o perfil epidemiológico, taxonômico, clínico e do tratamento soroterápico dos acidentes causados por serpentes do gênero *Bothrops*, em uma região do nordeste do Brasil. Foi realizado um estudo transversal, retrospectivo e de coorte histórica entre fevereiro de 2016 e fevereiro de 2017. No estudo de coorte observou-se o tratamento soroterápico, antes e após a Nota Informativa nº 25 de 2016 do Ministério da Saúde. Os dados foram coletados por um questionário elaborado com base na Ficha de Notificação Individual do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan/MS), organizados em planilha do software *Microsoft Office Excel 2013* e importados para o software *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 17.0)*. Em seguida foram realizadas análises estatísticas, como cálculo de frequências e aplicação de testes de correlação para verificação de associação entre variáveis. Dos 106 pacientes analisados, a espécie da serpente identificada foi a *Bothrops erythromelas*. Observou-se uma prevalência de pacientes do gênero masculino, agricultores e alfabetizados. Os membros inferiores foram os mais acometidos. As principais manifestações clínicas locais apresentadas foram dor, edema e as sistêmicas foram a cefaléia e gengivorragia. A maioria dos casos foi classificada como leve. Não foram observadas diferenças estatísticas significantes na mudança da soroterapia. A prevalência da coagulopatia e a necessidade de soroterapia adicional para a normalização do quadro indicam que as individualidades regionais pertinentes à espécie da serpente devem ser levadas em consideração na estimativa do uso de ampolas do soro antiveneno pelos serviços de saúde.

Palavras-Chave: Acidente Ofídico. Epidemiologia. Soroterapia.

* Aluna de Graduação em Farmácia na Universidade Estadual da Paraíba – Campus I.
Email: anne_silvino@hotmail.com

1 INTRODUÇÃO

Os acidentes causados por serpentes constituem um problema de saúde pública negligenciado em países tropicais e subtropicais devido a sua alta frequência, morbimortalidade e impacto socioeconômico (BRASIL, 2001; WHO, 2007).

No Brasil, o primeiro estudo epidemiológico sobre acidentes ofídicos foi realizado em 1901 por Vital Brazil, ao coletar o número de óbitos causados por serpentes peçonhentas no estado de São Paulo. Esse pesquisador ao iniciar a produção de soros antiofídicos, introduziu os “Boletins para Observação dos Acidentes Ofídicos” para serem preenchidos com os dados referentes ao acidente que levou ao uso do soro antiveneno (SAV) (LEMOS et al., 2009; MACHADO; BOCHNER; FISZON, 2012).

No entanto, apenas em 1986, o Ministério da Saúde diante da “crise do soro” implementou o Programa Nacional de Ofidismo, tornando obrigatória a notificação do acidente ofídico. Em 1987 a consolidação do Programa Nacional de Controle dos Acidentes por Animais Peçonhentos instaurou a política de coordenação de produção, distribuição e uso racional do SAV (D’AGOSTINI; CHAGAS; BELTRAME, 2011; LIRA-DA-SILVA et al., 2009).

A inclusão da notificação deste tipo de acidente em 1997 no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan/MS) permitiu a realização de estudos epidemiológicos regionalizados (LIRA-DA-SILVA et al., 2009).

Segundo o Ministério da Saúde (MS), no Brasil ocorrem entre 20.000- 25.000 acidentes ofídicos por ano, apresentando o maior número de casos ofídicos na América do Sul (SARAIVA et al., 2012) . Detentor de uma das maiores biodiversidades do mundo, o Brasil apresenta 392 espécies de serpentes catalogadas no Brasil, sendo 60 espécies consideradas peçonhentas (COSTA; BERNILS, 2015).

A classificação do acidente ofídico ocorre de acordo com o gênero da serpente: botrópico (*Bothrops*, *Bothropoides* e *Bothrocophias*), crotálico (*Crotalus*), laquético (*Lachesis*) e elapídico (*Leptomicrurus* e *Micrurus*) (BERNARDE; GOMES, 2012). Dentre os acidentes ofídicos, destaca-se o gênero *Bothrops*, responsável pela maioria (75 a 90%) dos acidentes por serpentes peçonhentas em estudos a nível nacional e regional (ALBUQUERQUE et al., 2013; BRASIL, 2001; LEMOS et al., 2009).

A mistura complexa de fosfolipases, proteases (serinoproteases, metaloproteases), hialuronidases e desintegrinas são responsáveis pela ação proteolítica, hemorrágica e coagulante do veneno botrópico. A inoculação deste tipo de toxina apresenta em geral

manifestações locais como o edema, dor, equimose e eritema; e sistêmicas como hipotensão, hemorragias (gingivorragia, hematúria e hematêmese) até insuficiência renal aguda (IRA) (AZEVEDO-MARQUES; CUPO; HERING, 2003; QUEIROZ et al., 2008).

Dentre as espécies do gênero *Bothrops*, a principal causadora de acidentes na região Nordeste é a *B. erythromelas* (jararaca-da-seca), que apresenta um alto nível de atividade coagulante, hemorrágica e proteolítica (FURTADO et al., 1991; LIRA-DA-SILVA et al., 2009; QUEIROZ et al., 2008).

A identificação do gênero da serpente é de grande importância para que sejam implementadas as medidas terapêuticas pertinentes. Entretanto, na maioria dos casos, a serpente não é trazida ao hospital para que seja devidamente identificada por profissional habilitado, e por esta razão, o conhecimento da composição do veneno e seus principais efeitos sobre o organismo humano constitui a principal ferramenta para o diagnóstico clínico, solicitação de exames e seleção da SAV adequada (AZEVEDO-MARQUES; CUPO; HERING, 2003).

Estudos apresentam diferenças no soro antiofídico (SAB) na neutralização das atividades da toxina de diferentes espécies do complexo *Bothrops*, incluindo a *B. erythromelas* (BOECHAT et al., 2001). Segundo Sousa et al. (2013), a variabilidade da composição do veneno entre espécies pode refletir na reatividade do soro.

Atualmente, há quatro produtores de SAV no Brasil, sendo eles: Instituto Butantan - IB (SP), Fundação Ezequiel Dias - Funed (MG), Instituto Vital Brazil - IVB (RJ) e o Centro de Pesquisa e Produção de Imunobiológicos – CPPI (PR). Em 2013, estes laboratórios entraram em processo de implantação e certificação de Boas Práticas de Fabricação (BPF), exigidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Mediante estes acontecimentos, houve a redução na produção e distribuição do soro antiofídico e antiescorpiônico pelo país, atuando como mola propulsora para a então “Crise do Soro” (BRASIL, 2016).

Objetivando o uso racional do SAV, em agosto de 2016, o Ministério da Saúde (MS), através do Ofício Circular de nº 04, divulgou dois algoritmos para o atendimento às vítimas de acidentes por serpentes do gênero *Bothrops* e por escorpiões, alegando que tal medida poderá reduzir em aproximadamente 21% o uso anual de ampolas indicadas para o tratamento de acidentes botrópicos, e 35% das ampolas para acidente escorpiônico (BRASIL, 2016).

Diante do exposto, o presente trabalho objetivou analisar o perfil epidemiológico, clínico e taxonômico dos acidentes botrópicos notificados pelo Centro de Assistência e Informação Toxicológica de Campina Grande (Ceatox-CG), no período de fevereiro de 2016 a fevereiro de 2017. Ainda, foi analisado um estudo de coorte histórica sobre a eficácia do

tratamento soroterápico, antes e após a Nota Informativa do MS (2016), a partir dos distúrbios hemostáticos apresentados pelos pacientes.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Epidemiologia dos Acidentes Ofídicos.

Os acidentes ofídicos foram incorporados à lista de doenças negligenciadas da Organização Mundial da Saúde (OMS) e constitui um importante problema de saúde pública em países tropicais devido a sua alta incidência, gravidade e sequelas causadas pelo envenenamento. Estima-se que no mundo ocorra cerca de 5 milhões de casos anualmente, cerca de 50.000 mortes principalmente em áreas rurais da Ásia, África e América do Sul (D'AGOSTINI; CHAGAS; BELTRAME, 2011; SOUSA et al., 2013).

Na América do Sul, o Brasil apresenta o maior número de casos ofídicos, uma média de 25.000 casos por ano, com taxa de letalidade de 0,45%. No período de 2000 a 2009 foram notificados 242.128 casos ofídicos no país, o ano de 2005 apresentou a maior incidência de casos (28.310 casos/ 100.000 habitantes) (D'AGOSTINI; CHAGAS; BELTRAME, 2011; LEITE et al., 2013; SOUSA et al., 2013).

No Brasil há 392 espécies de serpentes catalogadas e destas cerca de 60 são consideradas peçonhentas e capazes de causar envenenamento em seres humanos. As serpentes de interesse médico estão distribuídas nas seguintes famílias: Viperidae (*Bothrops*, *Bothrocophias*, *Crotalus* e *Lachesis*), Elapidae (*Leptomicrurus* e *Micrurus*) e também a família Dipsadidae (*Boiruna* e *Philodryas*) (COSTA; BERNILS, 2015; LIRA-DA-SILVA et al., 2009).

Os gêneros de serpentes responsáveis pelos acidentes botrópicos e elapídicos estão distribuídos por todo o território nacional; enquanto o acidente crotálico está presente principalmente nas regiões Sudeste e Sul, e o laquélico ocorre preferencialmente na região Amazônica (SANDRIN; PUORTO; NARDI, 2005).

Antes da implementação da soroterapia no período de 1911-1918 foram notificados 19.400 casos no país, com índice de letalidade de 25%. Para melhorar os tratamentos dessas vítimas, em 1986 o Ministério da Saúde tornou obrigatória a notificação de acidentes com animais venenosos (MACHADO; BOCHNER; FISZON, 2012). Desde então, mais estudos foram realizados principalmente a nível regional e revelaram que os perfis das vítimas de acidente ofídico são da zona rural, sexo masculino, idade entre 10 e 59 anos, com relação ao local da picada os membros inferiores foram os mais acometidos. (BERNADE; GOMES, 2012; D'AGOSTINI; CHAGAS; BELTRAME, 2011; LEITE et al., 2013, MACHADO; BOCHNER; FISZON, 2012).

Segundo o Ministério da Saúde dentre as regiões brasileiras, o Nordeste apresenta a menor incidência anual de acidentes ofídicos (7,65 casos/100.000 habitantes). Porém apresenta o maior índice de letalidade (0,81%) quando comparada as regiões Centro-Oeste (0,63%), Norte (0,53%), Sul (0,33%) e Sudeste (0,26%).

Estudo realizado por Lira-da-Silva et al. (2009) indica que o Nordeste abriga cerca de 40% das serpentes de interesse médico no Brasil e as espécies de distribuição mais ampla são: *Crotalus durissus* (registrada em todos os estados nordestinos), *Bothrops erythromelas* (exceto no estado do Maranhão) e *Bothrops leucurus* (exceto no estado do Piauí). Dados recentes indicam que as serpentes do gênero *Bothrops* são responsáveis por cerca de 75- 90% dos acidentes no país, seguida do *Crotalus* (9%), *Lachesis* (1%) e *Micrurus* (0,5%) (LEITE et al., 2013; MACHADO; BOCHNER; FISZON, 2012).

No Estado da Paraíba, em estudo realizado entre 2005 e 2010, foram registrados 1.938 casos de acidentes botrópicos, correspondente a cerca de 63% das notificações na região paraibana (SARAIVA et al., 2012). Nesta localidade, as espécies *B. erythromelas*, *B. leucurus* e *B. neuwiedi* são consideradas endêmicas (OLIVEIRA et al., 2010).

As notificações dos casos ofídicos na Paraíba apresenta uma incidência anual de casos (9,53 casos/100 mil habitantes) menor do que a nacional (13,9 casos/100 mil habitantes), no entanto maior que a média do nordeste (BRASIL, 2001; LEITE et al., 2013).

2.2 Acidentes Botrópicos

2.2.1 Aspectos Biológicos e Clínicos

As serpentes do gênero *Bothrops* são popularmente conhecidas como jararaca (*B. jararaca*, *B. atrox*, *B. moojeni*), jararacuçu (*B. jararacussu*), caiçaca (*B. moojeni*), cotiara (*B. cotiara*), jararaca-pintada (*B. neuwiedi*), urutu-cruzeiro (*B. alternatus*), jararaca da seca (*B. erythromelas*) entre outras.

Apresentam cabeça triangular, dentição solenóglifa (presas com canículas ligadas à glândula da peçonha) que apenas é projetada em casos de ataque, fosseta loreal localizada entre a boca e as narinas. O tamanho varia de 40 cm a 2 metros de comprimento, possuem variedade de cores e desenhos e a cauda geralmente com escamas subcaudais em pares (BARRAVIERA, 1999; BERNARDE, 2009).

O veneno botrópico é composto por uma grande variedade de proteínas e peptídeos, como por exemplo, nucleotidasas, fosfolipases A2, metaloproteínas, serinoproteínas e desintegrinas (BRAUD; BON; WISNER, 2000; QUEIROZ et al., 2008). A proporção dos componentes da peçonha pode variar com a família, gênero e até entre espécies, enquanto a composição varia com a idade e sexo do animal, hábitos alimentares e distribuição geográfica. No caso das serpentes do gênero *Bothrops*, o veneno do filhote é principalmente coagulante, enquanto o do adulto possui maior ação proteolítica e menor ação coagulante (FURTADO; TRAVAGLIA-CARDOSO; ROCHA, 2006).

Atribuem-se ao veneno botrópico as seguintes ações: proteolítica, coagulante e hemorrágica. A primeira é decorrente das proteases, hialuronidasas, fosfolipases provocando a liberação de mediadores da resposta inflamatória, sendo responsável pelo dano tecidual local (BRAGA, 2006; BRASIL, 2001).

Muitos venenos de cobra podem conter uma ou mais atividade pró-coagulante. Ativadores de protrombina têm sido isolados dos venenos de uma variedade de espécies de serpentes, particularmente aquelas pertencentes a família *Viperidae*. Existem, contudo, grandes diferenças entre os mecanismos pelos quais esses componentes de veneno ativam a protrombina. De acordo com suas características estruturais e propriedades funcionais, os ativadores da protrombina do veneno de serpente têm sido classificados em quatro grupos: A, B, C e D (SILVA et al., 2003).

O grupo A inclui as metaloproteases que ativam a protrombina sem a necessidade de quaisquer cofatores, tais como Ca^{2+} , fosfolipídios ou Fator Va - As proteínas do Grupo A clivam a ligação $\text{Arg}^{320} - \text{Ile}^{321}$ ligada a protrombina e produz a meizotrombina, que é convertida em α -trombina por autólise. As do grupo B são metaloproteínas dependentes do Ca^{2+} , tais como carinactivase-1 e a multiactivase. Eles praticamente não têm atividade na ausência de Ca^{2+} .

As proteínas do grupo C são serinoproteases que requerem apenas Ca^{2+} e fosfolipídios carregados negativamente, mas não Fator Va, para exercerem a atividade máxima. Estes ativadores clivam tanto em $\text{Arg}^{271} - \text{Thr}^{272}$ e $\text{Arg}^{320} - \text{Ile}^{321}$, ligadas a protrombina, convertendo-a em trombina madura e as do Grupo D são serinoproteases encontradas em venenos de Elapídeos e suas atividades são fortemente estimulados por Ca^{2+} , Fator Va e fosfolipídios. Eles clivam protrombina em dois locais: $\text{Arg}^{274} - \text{Thr}^{275}$ e $\text{Arg}^{323} - \text{Ile}^{324}$ (SILVA et al., 2003).

A ação coagulante é desencadeada por metaloproteases e serinoproteases. As metaloproteases presentes no veneno botrópico são denominadas assim devido a sua estrutura

ser estabilizada pela ligação a um átomo de zinco. Genericamente, os componentes que ativam os fatores da coagulação podem ser classificados como ativadores do tipo pró-coagulante ou como do tipo trombina-símile. Entende-se como ativadores do tipo pró-coagulante os componentes que possuem a capacidade de ativar o fator X e o fator II (protrombina) da cascata de coagulação, gerando trombina, que em seguida hidrolisa o fibrinogênio em fibrina. Os ativadores do tipo trombina-símile (serinoprotease) hidrolisam diretamente o fibrinogênio em fibrina sem a necessidade de trombina endógena. Através da ativação da fibrinólise, a fibrina intravascular é transformada em produtos de degradação de fibrina (SANO-MARTINS; SANTORO, 2009; SENISE, 2014).

A trombina-símile também induz a agregação plaquetária, porém diferentemente da trombina endógena não ocorre ativação do fator XIII (fator estabilizador de fibrina) com consequente formação de coágulo mais instável.

Assim, no envenenamento botrópico o quadro inicial é de hipercoagulabilidade caracterizado por coagulação intravascular disseminada devido ao consumo de fibrinogênio, seguido de incoagulabilidade sanguínea decorrente dos consumo de fatores II, X, V, VIII essenciais para hemostasia (BRASIL, 2001; MITCHELL, 2005).

A principal causadora de acidentes na região nordeste, a *Bothrops erythromelas* (jararaca-da-seca) apresenta na sua peçonha as atividades características do veneno botrópico. Em uma análise comparativa das atividades coagulantes do veneno das serpentes do gênero *Bothrops*, da fêmea adulta e de seus filhotes de sete espécies: *B. erythromelas*, *B. alternatus*, *B. cotiara*, *B. jararaca*, *B. jararacussu*, *B. moojeni*, *B. neuwiedi paranaensis*, e de três subespécies: *B. neuwiedi paranaensis*, *B.n. pauloensis* and *B.n. urutu*. A toxina da *B. erythromelas* apresentou elevada atividade sobre os fatores X (fator de *Stuart-Prower*) e o fator II (Protrombina) sem demonstrar a atividade semelhante a trombina (*trombina-símile*). Observou-se ainda que os filhotes apresentaram acentuada atividade pró-coagulante (FURTADO, et al., 1991).

Estudo realizado por Silva et al. (2003) purificou da peçonha da *B. erythromelas*, um ativador de protrombina, denominado de beritrativase, uma metaloprotease não hemorrágica, que corresponde a 5% do veneno bruto. Ela apresentou elevada semelhança estrutural com outras metaloproteínas que pertencem aos ativadores do grupo A, porém com atividades funcionais distintas. Pereira et al. (2006), estudou a diferença entre as metaloproteases da *B. erythromelas* (Beritrativase) e da *B. jararaca* (Jararagina), e demonstrou que enquanto a Jararagina possui ação preferencialmente local, a Beritrativase atua como uma proteína pró-coagulante sistêmica.

Devido ao consumo dos fatores de coagulação, as vítimas dos acidentes com a *B. erythromelas* podem desenvolver coagulação intravascular disseminada seguida por incoagulabilidade sanguínea. (KAMIGUTI; SANO-MARTINS, 1995; MARUYAMA et al., 1992). Esta espécie destaca-se das demais por apresentar uma das atividades proteolíticas e coagulantes mais potentes do gênero (ZAPPELLINI, 1991; QUEIROZ et al., 2008).

A ação hemorrágica é devido a ação das hemorraginas (metaloproteases) que possuem a capacidade de hidrolisar constituintes da membrana basal dos capilares sanguíneos e ocasionando extravasamento de sangue. (LUCIANO; SILVA; AZEVEDO-MARQUES; CUPO; HERING, 2003).

O quadro clínico do acidente botrópico apresenta as seguintes manifestações locais: dor e edema no local da picada, de intensidade variável, com instalação precoce e progressiva; equimose; sangramento no local da picada; e bolhas que podem ser acompanhadas por necrose. As alterações sistêmicas caracterizam-se por hemorragias distantes do local da picada (gengivorragias, hematêmese e hematúria), náuseas, vômitos, sudorese, hipotensão arterial e raramente choque (AZEVEDO-MARQUES; CUPO; HERING, 2003; MACHADO et al., 2010; OLIVEIRA; RIBEIRO; JORGE, 2003).

2.2.2 Diagnóstico e Exames Laboratoriais

O diagnóstico do acidente ofídico pode ser realizado através da identificação do gênero da serpente por um profissional habilitado, quando esta é trazida para o hospital. Contudo o diagnóstico geralmente é clínico baseado na inspeção da lesão, sinais e sintomas apresentados pelo paciente em consequência da inoculação de determinado tipo de veneno (AZEVEDO-MARQUES; CUPO; HERING, 2003; LEMOS et al., 2009).

Os exames laboratoriais auxiliam na elucidação do caso e acompanhamento do paciente. Nesse contexto, os principais exames solicitados são:

- Coagulograma:
 - Tempo de Coagulação (TC) – teste rápido e com baixa sensibilidade, é altamente preditivo de coagulopatia, sugerindo baixos níveis de fibrinogênio e utilizado como parâmetro para administração de soroterapia adicional em casos que o resultado seja incoagulável.
 - Tempo de Protrombina (TP) ou Razão Normalizadora Internacional (INR) – teste de diagnóstico mais útil em coagulopatias de consumo induzida por venenos,

podendo apresentar INR indeterminado quando a coagulopatia é completa e $\text{INR} < 3$ quando ela é parcial.

- Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado (TTPA) – pode apresentar-se alternado ou indeterminado em coagulopatias de consumo induzidas por venenos, porém não acrescenta nenhuma informação ao TP/INR, mas pode ser útil em coagulopatias anticoagulantes onde irá estar elevado, enquanto o INR estará normal. De modo geral, estes exames confirmam laboratorialmente o envenenamento (BÔTO, 2016).
- Hemograma: geralmente revela leucocitose com neutrofilia e desvio à esquerda, e plaquetopenia de intensidade variável.
- Velocidade de hemossedimentação (VHS): hemossedimentação elevada nas primeiras horas do acidente.
- Exame sumário de urina: pode apresentar proteinúria, hematúria e leucocitúria.
- Dosagem sérica de uréia, creatinina e eletrólitos: visam à possibilidade de detecção da insuficiência renal aguda (BRASIL, 2001).

2.2.3 Tratamento

O tratamento específico para acidentes ofídicos baseia-se na soroterapia. No caso dos acidentes botrópicos há administração do Soro Antibotrópico (SAB) por via intravenosa e, na falta deste ou dúvida na serpente envolvida no acidente, deve-se usar as associações antibotrópico-crotálica (SABC) ou antibotrópico-laquéica (SABL).

A soroterapia deve ser administrada o mais precoce possível, em dose única e de acordo com a gravidade inicial do caso, sendo doses iguais para adultos e crianças. Após 24 horas da administração do soro antiofídico são realizados novos exames laboratoriais para avaliar a necessidade de soroterapia adicional. O tratamento geral consiste na abordagem da dor, hidratação adequada, drenagem postural, analgesia e profilaxia do tétano. (BRASIL, 2001; LEMOS et al., 2009)

As orientações relativas aos acidentes botrópicos são contempladas no Manual de Diagnóstico e Tratamento de Acidentes por Animais Peçonhentos (BRASIL, 2001). No entanto, em 2016, foram publicadas as novas diretrizes para o tratamento soroterápico que recomendam um número fixo de ampolas para o tratamento do acidente botrópico (BRASIL,

2016). A Tabela 01 apresenta a indicação da soroterapia antes e após as modificações na diretriz.

Tabela 01- Classificação quanto à gravidade e soroterapia indicada para acidente botrópico.

Classificação do caso	Leve	Moderado	Grave
Quadro clínico	- Edema local de até 2* segmentos; - TC normal ou alterado; - Hemorragia sistêmica, ausente ou discreta.	- Edema de 3 a 4* segmentos; - TC normal ou alterado; - Hemorragia sistêmica ausente ou discreta.	- Edema de 5* segmentos; - TC normal ou alterado; Hemorragia grave e/ou hipotensão/choque e/ou insuficiência renal.
Soroterapia^a (SAB/SABC/SABL) ^c	2-4 ampolas	4-8 ampolas	12 ampolas
Soroterapia^b (SAB/SABC/SABL) ^c	3 ampolas	6 ampolas	12 ampolas
Via de administração: Intravenosa			

Fonte: Adaptado de Brasil (2001, 2016); França, Málaque (2009).

* O membro acometido é dividido em 5 segmentos: 1) pé/mão; 2) ½ distal da perna/antebraço; 3) ½ proximal da perna/antebraço; 4) ½ distal da coxa/braço; 5) ½ proximal da coxa/braço.

^a Soroterapia recomendada pelo Ministério da Saúde no período de 2001-2016.

^b Soroterapia recomendada pelo Ministério da Saúde a partir de 2016.

^c SAB = Soro antibotrópico; SABC= Soro antibotrópico-crotálico; SABL= Soro antibotrópico-laquélico.

O soro antibotrópico produzido no Brasil é composto pelos antígenos provenientes dos venenos das seguintes espécies: *B. jararaca* (50%), *B. alternatus* (12,5%), *B. jararacussu* (12,5%), *B. moojeni* (12,5%) e *B. newvidi* (12,5%). A extensão da ação desse antiveneno sobre espécies endêmicas não inclusas no pool de antígenos como *B. atrox* (Norte) e *B. erythromelas* (Nordeste) não foi sistematicamente investigada (JORGE et al., 2015).

Segundo Queiroz et. al (2008), o soro utilizado para terapia humana no Brasil não foi capaz de neutralizar completamente as atividades tóxicas dos venenos botrópicos testados *in vitro*. Estudo realizado por Boechat et al. (2001) demonstrou que o soro antibotrópico conferiu apenas 58% de proteção contra a letalidade do veneno de *B. erythromelas*, enquanto a proteção contra a letalidade do veneno de *B. atrox* foi de 100%.

3 METODOLOGIA

3.1 Tipo de Pesquisa

Foi realizado um estudo transversal retrospectivo para traçar o perfil epidemiológico, clínico e taxonômico dos acidentes botrópicos. Para avaliação do tratamento soroterápico foi desenvolvido um estudo de coorte, realizado com uma coorte tratada conforme a soroterapia proposta no Manual de Diagnóstico e Tratamento de Acidentes por Animais Peçonhentos (BRASIL, 2001), no período entre fevereiro de 2016 e julho de 2016; e outra coorte, composta por aqueles casos tratados após a alteração da soroterapia pela Nota Informativa do MS (BRASIL, 2016), que compreende o período entre agosto de 2016 e fevereiro de 2017.

3.2 Local e População da Pesquisa

A pesquisa foi realizada em Campina Grande, município localizado na região Nordeste do Brasil, pertencente ao estado da Paraíba. O estado da Paraíba fica localizado na porção oriental do nordeste brasileiro, entre os paralelos de 6°00'11,1" e 8°19'54,7" de latitude Sul e os meridianos 34°45'50,4" e 38°47'58,3" de longitude oeste de Greenwich. Compreende uma superfície de 56.439,84 km², que equivalente a 3,6% da área da Região Nordeste, divididos em quatro mesorregiões: Sertão, Borborema, Agreste e Mata Paraibana. A Paraíba limita-se ao norte com o Rio Grande do Norte; a leste, com o Oceano Atlântico; a oeste, com o Ceará; e ao sul, com Pernambuco (PARAÍBA, 2010). Possui uma população de 3.766.528 habitantes (IBGE, 2010) distribuída nos 223 municípios do Estado.

O município de Campina Grande está localizado no Agreste Paraibano, a 120 Km de João Pessoa. Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em 2010, possui uma área territorial de 593,026 Km² e uma população de 385.213 habitantes. Como sua posição geográfica é privilegiada, Campina Grande torna-se um pólo de convergência com aproximadamente 232 municípios, não só da Paraíba, como também de estados vizinhos, cujos habitantes se deslocam para esta cidade em busca dos serviços oferecidos, entre os quais, os de saúde (BRASIL, 2017).

Atualmente, no Brasil, as unidades de notificação dos eventos tóxicos são os Centros de Informação e Assistência Toxicológica (CIATS). Desta forma são considerados unidades de saúde dirigidas à população em geral, funcionando em regime de plantão 24 horas, sete dias por semana.

A população foi composta pelos casos de acidentes botrópicos notificados pelo Ceatox-CG, órgão sediado no Hospital de Emergência e Trauma Dom Luiz Gonzaga Fernandes (HETDLGF), no município de Campina Grande-PB.

3.3 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram inclusos na pesquisa todos os casos, confirmados e prováveis, de acidente botrópico notificados pelo Ceatox-CG, sejam eles classificados em leve ou moderado.

Foram considerados casos confirmados de acidente botrópico, os registros em que a vítima levou o animal para identificação por profissional especializado.

Os casos de acidentes botrópicos classificados como grave, foram excluídos da pesquisa pois a soroterapia indicada permaneceu fixa em 12 ampolas, antes e após a Nota Informativa do Ministério da Saúde (BRASIL, 2016).

3.4 Instrumento de Coleta de Dados e Variáveis Analisadas.

Os dados foram coletados por dois pesquisadores previamente treinados, em um questionário padronizado e elaborado com base na Ficha de Notificação Individual do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) para registro dos Acidentes por Animais Peçonhentos (ANEXO C). Também foi elaborado um instrumento de coleta de dados complementar para registro detalhado da soroterapia e exames laboratoriais realizados (APÊNDICE A).

Foram trabalhadas as seguintes variáveis:

- **Variáveis relacionadas aos indivíduos:** gênero (masculino ou feminino); faixa etária (considerando os seguintes intervalos: 0-9 anos, 10-19 anos, 20-29 anos, 30-39 anos, 40-49 anos, 50-59 anos, 60-69 anos, 70-79 anos, \geq 80 anos); ocupação (agricultor, estudante, aposentado, e outros); escolaridade (analfabeto, alfabetizado ou não se aplica – para crianças menores de 6 anos).
- **Variáveis relacionadas ao acidente:** sazonalidade; zona de ocorrência (rural ou urbana); município de ocorrência; tempo decorrido entre o acidente e a admissão na unidade hospitalar (<1hora, 1-3 horas, 3-6 horas, 6-12 horas, 12-24 horas, \geq 24 horas); região anatômica acometida (cabeça, braço, antebraço, mão, dedo da mão, tronco, coxa, perna, pé e dedo do pé); manifestações clínicas locais (dor, edema, eritema, equimose, parestesia, e

outros); manifestações sistêmicas (gengivorragia, hematúria, hematêmese, hemorragias encefálicas e cavitárias, alterações renais); classificação da gravidade (leve, moderado, grave).

- **Variáveis relacionadas ao tratamento e evolução:** soroterapia administrada inicialmente; soroterapia complementar (administrada após 24 horas da soroterapia anterior, quando o paciente não apresentou regressão do quadro ou houve agravamento do quadro clínico ou TC permaneceu incoagulável); total de ampolas administradas; exames laboratoriais (Tempo de Coagulação (TC), Tempo de Protrombina (TP) e Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado (TTPA)); tempo de internação; evolução clínica (cura, cura com sequela, perda de seguimento, óbito).

3.5 Identificação Taxonômica.

Os espécimes causadores dos acidentes causados por serpentes do gênero *Bothrops* trazidos pelas vítimas, após recebimento, foram acondicionados em recipientes de vidro transparente com álcool a 70% e encaminhados ao Laboratório de Animais Peçonhentos e Toxinas (LAPTOX) para identificação a nível de espécie. Para identificação da espécie foi utilizada o método de chave de identificação segundo Campbell e Lamar (1989).

3.6 Análise Estatística dos Dados.

Os dados coletados tiveram dupla entrada e foram digitados de forma independente e cega por dois digitadores. As controvérsias foram sanadas por reunião de consenso. Os dados das fichas foram organizados em planilha eletrônica usando o *software Microsoft Office Excel 2013*, que posteriormente foram importados para o *software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 17.0)*, para realização de análises estatísticas, com cálculo de frequências e percentagens, além da aplicação de testes de associação *Qui-Quadrado* para verificar associação entre variáveis categóricas (gênero, faixa-etária ocupação e escolaridade).

Para as variáveis contínuas foi usado o teste *t-Student* para igualdade das medias (avaliar o tempo de internação do paciente com tratamento soroterápico preconizado antes e depois da Nota Informativa nº 25 de 2016/MS). O nível de significância estatística adotado foi de 5% ($p < 0,05$), e calculado o intervalo de confiança de 95%.

3.7 Aspectos Éticos

Este projeto foi encaminhado, para análise e apreciação, ao Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Estadual da Paraíba (CEP/UEPB), obtendo aprovação pelo CAAE 66937817.8.0000.5187. A coleta dos dados só foi realizada após parecer e aprovação do CEP. As informações coletadas terão garantia do sigilo que assegura o anonimato dos sujeitos quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa.

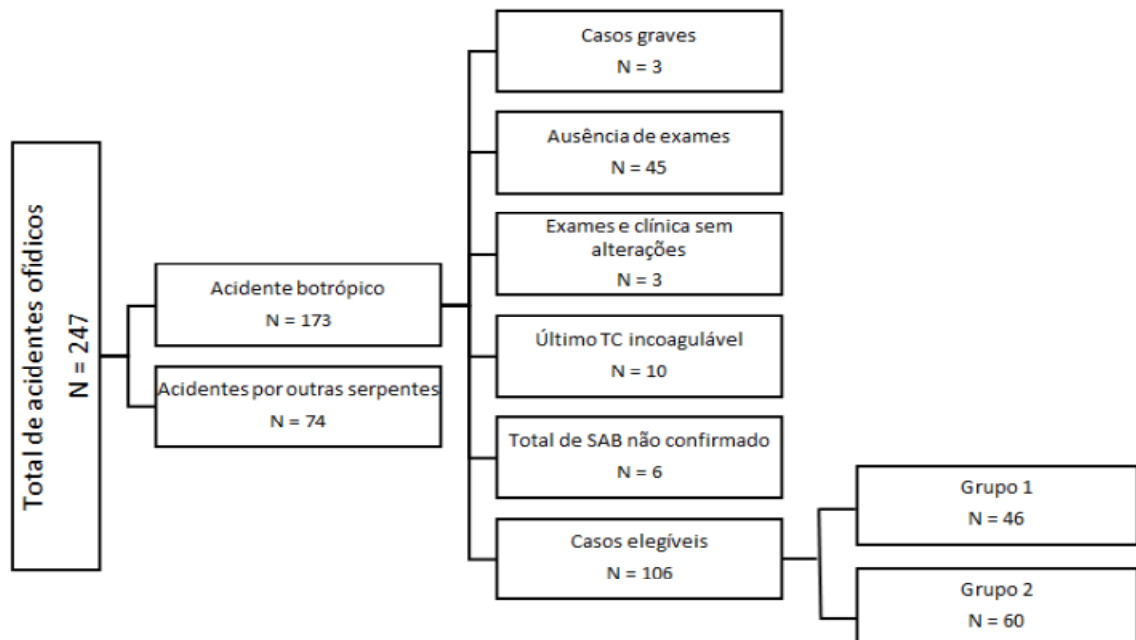
Cabe ressaltar que este estudo encontra-se em concordância com os princípios da Resolução nº 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2013), que versa sobre a pesquisa envolvendo seres humanos. Por consistir em uma pesquisa com dados secundários (prontuários), a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi dispensada, porém segue em anexo o Termo de Compromisso para Utilização de Dados de Arquivo (ANEXO A) e o Termo de Anuência (ANEXO B).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

No período estudado foram notificados 247 casos de acidentes ofídicos pelo Ceatox-CG, dos quais 173 casos foram classificados como acidente botrópico (70%). Resultados semelhantes foram encontrados por Leite et al. (2013) e Oliveira, Leite e Costa (2011) na Paraíba. Durante os últimos 100 anos, desde o estudo divulgado por Vital Brazil (1901), este gênero é responsável pela maioria dos acidentes envolvendo serpentes peçonhentas em diferentes regiões do Brasil (BOCHNER; STRUCHINER, 2003; GUIMARÃES; PALHA; SILVA, 2015).

Utilizando-se os critérios de inclusão do estudo, foi realizada uma triagem (Figura 01) onde a maioria das exclusões foi a ausência de exames (26,0%; n=45) que está relacionada a falta dos exames de TC após a primeira dose, e com relação as doses adicionais, foram excluídos os que não possuíam TC, TP ou TTPA para a confirmação da eficiência da soroterapia.

FIGURA 01- Seleção dos acidentes botrópicos atendidos no Ceatox- CG no período de fevereiro de 2016 a fevereiro de 2017 segundo os critérios de inclusão do estudo.



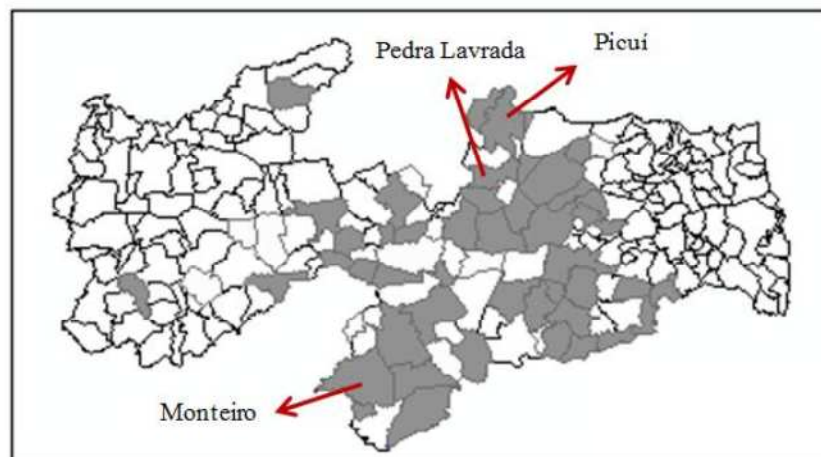
A amostra total do estudo foi composta por 106 pacientes, a confirmação do tipo de acidente ocorreu principalmente através dos aspectos clínico-laboratoriais (83%), seguido

pelo laboratorial (11,32%) e clínico (1,9%), e através da identificação da espécie da serpente (100%). Observou-se nesse estudo que existe uma cultura na região de ser levada a espécime responsável pelo acidente para identificação. Os espécimes encaminhados ao Laptox foram identificados como *Bothrops erythromelas*. Estudos mostram que o hábito de levar a serpente ao serviço de saúde para confirmação do tipo de acidente configura ainda uma prática pouco realizada no nordeste comparado a outras regiões (MISE; LIRA-DA-SILVA; CARVALHO, 2007; PINHO; OLIVEIRA, FALEIROS, 2004).

Foram notificados acidentes botrópicos em 61 municípios paraibanos, sendo Picuí (11,5%; n= 7), Pedra Lavrada (9,8%; n=6) e Monteiro (8,2%; n=5) os que mais notificaram (Figura 02). Estudo de Brito e Barbosa (2012), sobre acidentes ofídicos no Rio Grande do Norte afirma que as populações mais expostas são as que encontram maior dificuldade no acesso a serviços de saúde, em especial nos menores municípios.

A existência de um Centro de Informação e Assistência Toxicológica (Ciat) na 2ª macrorregião de saúde, o Ceatox de Campina Grande, apresenta grande importância na assistência às vítimas de acidentes por animais peçonhentos advindas de cidades circunvizinhas à Campina Grande e pertencente a outras regiões do estado.

FIGURA 02- Municípios de ocorrência dos acidentes por serpente da espécie *Bothrops erythromelas*, notificados pelo Ceatox-CG, no período de fevereiro de 2016 a fevereiro de 2017.



A Tabela 02 apresenta a caracterização dos acidentes botrópicos atendidos no período estudado. Observa-se a maior prevalência do sexo masculino (82%; n=87) e faixa etária de 10-19 anos (19,8%; n=21). A prevalência dos indivíduos do sexo masculino também foi relatada em uma série de estudos regionais, esta observação sugere que devido a atividade

fora do lar ser comumente realizada por homens, estes acabam sendo os mais expostos aos acidentes (FEITOSA; MELO; MONTEIRO, 1997; NASCIMENTO, 2000; OLIVEIRA; LEITE; COSTA, 2011).

A faixa etária mais acometida, entre 10 e 19 anos, pode indicar o início precoce no trabalho agrícola para aumento da renda familiar. Estes dados estão de acordo com os estudos de Lemos et al. (2009) e Oliveira et al. (2010) na Paraíba e no Ceará por Feitosa, Melo e Monteiro (1997). Além disso, o número significativo de acidentados entre 40 a 59 anos deve-se ao envelhecimento da população e ao número expressivo de trabalhadores rurais idosos (PINHO, OLIVEIRA, FALEIROS, 2004).

Em relação ao nível de escolaridade, houve predominância de casos ignorados (64,1%; n=68), resultado também relatado por Albuquerque, Costa e Cavalcanti (2004) e por Lemos et al. (2009). Segundo Laguardia et al. (2004) a falta de padronização de variáveis de identificação da fonte notificante e de tratamento, grau de instrução e raça/cor, bem como a heterogeneidade nas categorias utilizadas em diversos campos da ficha do Sinan implicavam na perda de comparabilidade entre os diversos subsistemas da saúde.

Devendo-se considerar que a falta de informação sobre o grau de instrução interfere na construção do perfil das vítimas e no planejamento de ações de prevenção direcionado a populações mais susceptíveis a acidentes ofídicos.

As diferenças entre gênero e escolaridade são notórias no ensino fundamental (EM), como se observa na Tabela de Contingência 2x7. Neste caso apresentou uma grande diferença usando a estatística de Qui-quadrado ($p < 0,05$). A necessidade da inserção precoce no trabalho agrícola pode interferir na continuidade dos estudos, realidade local?

Para as variáveis gênero e faixa-etária, gênero e ocupação e gênero e zona de ocorrência, não houve diferença estatísticas entre elas ($p > 0,05$) (Tabela 02).

A predominância de agricultores (55,7%; n=59) e ocorrência na zona rural (90,6%; n=96) também foi relatado por Moreno et al. (2005) e por D'agostini, Chagas e Beltrame (2011).

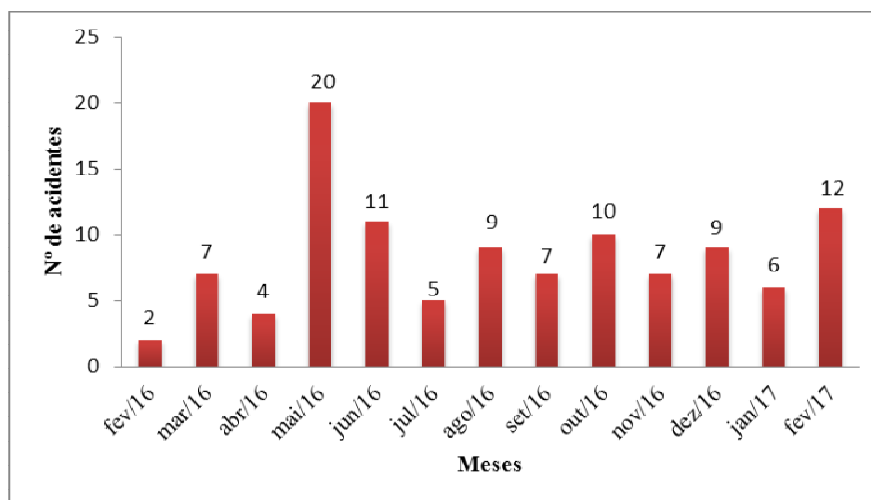
Tabela 02-Characterização demográfica e socioeconômica dos acidentes botrópicos, notificados pelo Ceatox-CG, entre fevereiro de 2016 e fevereiro de 2017.

Variáveis demográficas e socioeconômicas	Gênero				Total	
	Masculino		Feminino			
	N	%	N	%	N	%
Faixa Etária (anos)						
0-09	05	4,7	03	2,8	08	7,5
10-19	16	15,1	05	4,7	21	19,8
20-29	06	5,7	03	2,8	09	8,5
30-39	14	13,2	02	1,9	16	15,1
40-49	16	15,1	01	0,9	17	16,0
50-59	13	12,3	04	3,8	17	16,0
60-69	12	11,3	01	0,9	13	12,3
70-79	05	4,7	-	0,0	05	4,7
Escolaridade						
Analfabeto	04	3,8	-	0,0	04	3,8
Fundamental completo	04	3,8	02	1,9	06	5,7
Fundamental incompleto	18	16,9	02	1,9	20	18,9
Médio completo	-	0,0	02	1,9	02	1,9
Médio incompleto	03	2,8	02	1,9	05	4,7
Superior	-	0,0	01	0,9	01	0,9
Ignorado	58	54,7	10	9,4	68	64,1
Ocupação						
Estudante	13	12,3	06	5,7	19	17,9
Agricultor	54	50,9	05	4,71	59	55,7
Não se aplica	-	0,0	01	0,94	01	0,9
Aposentado	07	6,6	03	2,8	10	9,4
Outros	09	8,5	03	2,8	12	11,3
Ignorado	04	3,8	01	0,9	05	4,7
Zona de Ocorrência						
Urbana	07	6,6	03	2,8	10	9,4
Rural	80	75,4	16	15,1	96	90,6

Com relação à sazonalidade, os meses de Maio, Junho e Outubro de 2016 e Fevereiro de 2017 apresentaram o maior número de casos (Gráfico 01). Na Paraíba e em outras regiões do país, os meses com tempo chuvoso e quente coincidem com o maior deslocamento de trabalhadores rurais para o plantio e colheita, aumentando o risco e número de acidentes ofídicos (MORENO et al., 2005; OLIVEIRA et al., 2010; PINHO, OLIVEIRA, FALEIROS, 2004).

A estreita relação da sazonalidade dos acidentes ofídicos e as atividades laborais agropastoris reforçam a classificação do acidente ofídico como acidente de trabalho (BRITO, BARBOSA, 2012).

Gráfico 01- Distribuição mensal dos acidentes por serpente da espécie *Bothrops erythromelas*, notificados pelo Ceatox-CG, no período de fevereiro de 2016 a fevereiro de 2017.



De acordo com a Tabela 03, as regiões anatômicas mais acometidas foram os membros inferiores, com maior frequência os pés (41,5%; n=44), e nos membros superiores, os dedos das mãos (15%; n=16). A ausência de utilização de equipamentos de proteção individual (EPI) como botas de cano longo, perneira e luvas, tornam essas áreas mais expostas aos ataques das serpentes peçonhentas, que ocorre por meio do bote. Estes dados estão em conformidade com outros estudos epidemiológicos e clínicos realizados no Brasil (BERNARDE; GOMES, 2012; GUIMARÃES et al., 2015; LEITE et al., 2013).

Segundo o Ministério da Saúde, a classificação do acidente ocorre a partir da observação das manifestações clínicas, atenção para a segmentação do edema, o TC apresentar-se normal ou alterado e a presença de hemorragia. No presente estudo a classificação do acidente botrópico como leve ocorreu em 78,3% (n=78) dos casos e o tempo decorrido entre o acidente e o atendimento hospitalar ocorreu em até 6 horas para 84 pacientes (79,2%). Observou-se que 05 pacientes atendidos após 12 h do acidente foram classificados inicialmente como casos moderados.

Entre a série de estudos na Paraíba, Leite et al. (2013) e Oliveira et al. (2010) apresentaram similaridade na prevalência de casos leves com atendimento as vítimas nas primeiras horas após o acidente, resultado também relatado no Rio de Janeiro (MACHADO; BOCHNER; FISZON, 2012).

No estudo de Moreno et al. (2005) onde os casos moderados representaram 48,6% das vítimas, houve associação entre a gravidade do caso e o maior tempo decorrido entre o

acidente e o atendimento. Sabe-se que a administração do SAV nas primeiras 6 horas pode ser determinante para um bom prognóstico, pois o soro neutraliza as atividades da toxina (BRASIL, 2001; LEMOS et al., 2009).

Tabela 03- Distribuição das variáveis relacionadas ao acidente por serpente da espécie *Bothrops erythromelas*, notificados pelo Ceatox-CG, no período de fevereiro de 2016 a fevereiro de 2017.

Variáveis	Classificação do caso				Total	
	Leve (n=78)		Moderado (n=28)		N	%
	N	%	N	%		
Local da Picada						
Dedo da Mão	11	10,4	05	4,7	16	15,0
Mão	11	10,4	03	2,8	14	13,2
Braço	03	2,83	01	0,9	04	3,8
Dedo do Pé	18	16,9	02	1,9	20	18,9
Pé	30	28,3	14	13,2	44	41,5
Perna	04	3,8	02	1,9	06	5,7
Outros	01	0,9	01	0,9	02	1,9
Tempo decorrido						
0-6h	69	65,1	15	14,1	84	79,3
6-12h	09	8,5	08	7,5	17	16,0
>12h	-	0,0	05	4,7	05	4,7
Evolução do caso						
Cura	69	65,1	23	21,7	92	86,8
Ignorado	09	8,5	05	4,7	14	13,2

No presente estudo, a evolução para a cura em 86,8% (n=92) das vítimas corrobora com a associação entre o tratamento rápido e um bom prognóstico. Segundo Feitosa, Melo e Monteiro (1997) a precocidade no atendimento, a presença do soro nas unidades de saúde e a melhora do acesso entre as zonas rurais e urbanas foram primordiais para a redução da letalidade de 1,4% (1987-1990) para 0,7% (1992-1995) nos acidentes por serpentes peçonhentas no estado do Ceará.

A Tabela 04 apresenta as principais manifestações clínicas relatadas pelas vítimas, dentre as manifestações no local da picada prevaleceram a dor (81,1%; n=86) e o edema (68,9%; n=73). A presença de dor e/ou edema, com caráter precoce e progressivo, é importante critério clínico para a identificação do acidente botrópico devido a sua atividade proteolítica (PINHO; PEREIRA, 2001).

As manifestações locais e sistêmicas seguiram o padrão nacional para acidentes botrópicos (BRASIL, 2001; RIBEIRO; JORGE, 1997). A variação na frequência de cefaléia

(14,1%; n=15) e gengivorragia (11,3%; n=12) quando comparadas a outros estudos pode ser explicada pela variabilidade entre os venenos da serpente do gênero *Bothrops* (MISE; LIRA-DA-SILVA; CARVALHO, 2007; MORENO et al., 2005).

Tabela 04- Distribuição das variáveis relacionadas às manifestações clínicas locais e sistêmicas, dos acidentes causados por serpente da espécie *Bothrops erythromelas*, notificados pelo Ceatox-CG, no período de fevereiro de 2016 a fevereiro de 2017.

Manifestações Clínicas Locais			Manifestações Clínicas Sistêmicas		
Sintomas	N	%	Sintomas	N	%
Dor	86	81,1	Cefaléia	15	14,1
Edema	73	68,9	Gengivorragia	12	11,3
Equimose	20	18,9	Vômitos	03	2,8
Parestesia	11	10,4	Outros*	07	6,6
Sangramento local	02	1,9	-	-	0,0

* Hematúria, oligúria, cianose, tontura, náuseas, hipertensão arterial sistêmica, turvação visual, insuficiência respiratória.

Devido à ação do veneno botrópico na hemostasia, exames laboratoriais são solicitados na admissão do paciente no serviço de saúde e utilizados como critérios para classificação do tipo de acidente. A Tabela 05 apresenta os exames admissionais realizados antes da soroterapia, dentre os 106 pacientes, 98% (n=104) realizaram os exames de TC, 34,9% (n=37) TP e 31,1% (n= 33) TTPA.

Tabela 05- Distribuição dos exames admissionais, dos acidentes por serpente da espécie *Bothrops erythromelas*, notificados pelo Ceatox-CG, no período de fevereiro de 2016 a fevereiro de 2017.

Exames Admissionais	Normal		Alterado		Incoagulável		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
TC^a	04	3,8	06	5,8	94	90,4	104	100
TP^b	01	2,7	11	29,7	25	67,6	37	100
TTPa^c	-	0,0	10	30,3	23	69,7	33	100

^a TC normal: até 11 min; TC alterado: de 11 a 30 min; TC incoagulável: > 30 min.

^b TP normal: entre 12 e 13 seg.

^c TTPa normal: entre 22 e 35 seg.

Os distúrbios na coagulação são as manifestações sistêmicas mais comuns nos acidentes botrópicos devido as enzimas presentes na peçonha botrópica que agem sobre a cascata de coagulação (RIBEIRO; JORGE, 1997).

O TC realizado antes da administração da soroterapia apresentou-se incoagulável para 90,4% (n=94), com tempo de coagulação acima de 30 minutos. De acordo com Bôto (2016), o

TC mostra forte associação com os níveis séricos de fibrinogênio nos acidentes botrópicos, demonstrando a importância desse exame na avaliação da capacidade coagulante dessa espécie de serpente. Ainda, por ser um exame de fácil execução e baixo custo.

Levando-se em consideração as variabilidades da espécie da serpente envolvida no acidente e os fatores relacionados ao atendimento a vítima. As alterações no tempo de coagulação foram mais elevadas do que os achados na Bahia (66,5%), no Acre (43,1%) e em São Paulo (33,3%) (MISE; LIRA-DA-SILVA; CARVALHO, 2007; MORENO et al., 2005; OLIVEIRA et al., 2008).

Para a avaliação do TP e TTPa, observou-se que 33% (n=36) e 34% (n=33), dos pacientes apresentaram alteração da coagulação, respectivamente. Os testes do TP e TTPa são utilizados para avaliar a deficiência dos fatores II, V, VII, VIII, X, XI, XII da coagulação. São indicativos da ocorrência de coagulopatias e do risco de sangramento, e juntamente com o TC são os exames auxiliares mais utilizados para avaliar os distúrbios na coagulação causados pelo envenenamento ofídico (SENISE, 2014).

A diferença entre o número de pacientes que realizaram o TC, TP e TTPa pode ser explicada pelo fato do TC ser usualmente o parâmetro para avaliação da soroterapia, sendo o exame mais requisitado devido ao baixo custo. Dentre os pacientes que realizaram o TP houve a repetição após a primeira dose de soroterapia em 16 casos, onde 15 casos ainda apresentaram-se alterados. Com relação ao TTPA, apenas 10 casos repetiram os exames após soroterapia inicial, sendo que 5 ainda se mantiveram alterados.

Estes parâmetros mesmo se mantendo alterados após a soroterapia apresentaram melhora quando comparado ao quadro inicial, sugerindo a ação do soro antitoxotrópico. Devido a não repetição destes exames na rotina laboratorial no presente hospital, não foi possível traçar um perfil com relação à avaliação da deficiência e normalização dos fatores da coagulação.

Embora ocorram precocemente, essas alterações na coagulação parece não apresentarem boa associação com a destruição tecidual no local da picada. Por este motivo não são utilizadas como critério de gravidade do caso, mas são importantes parâmetros para o diagnóstico, conduta e evolução clínica (OLIVEIRA; RIBEIRO; JORGE, 2003; PINHO; PEREIRA, 2001).

O uso do SAV para os acidentes por animais peçonhentos é um dos recursos disponível atualmente para a neutralização da peçonha ofídica inoculada, sendo imprescindível a disponibilidade dos diversos tipos de soros nas unidades hospitalares de referência.

À equipe médica cabe a decisão pelo uso ou não do SAV, de acordo às recomendações do Ministério da Saúde.

Com relação à análise do tratamento soroterápico antes e depois da Nota Informativa nº 25 do MS, que versa sobre a mudança no número de ampolas para tratar os casos leves e moderados dos acidentes botrópicos, a análise foi dividida em: Grupo 01, tratado segundo o Manual de Diagnóstico e Tratamento de Animais Peçonhentos (2001), no período de fevereiro a julho de 2016; e o Grupo 02 tratado conforme a Nota Informativa do MS (2016), no período de agosto de 2016 a fevereiro de 2017.

O Grupo 01 foi composto por 46 pacientes (leves=29; moderados=17), a soroterapia empregada foi o SAB em todos os casos, com uma média de 8,8 ampolas/pacientes. O Grupo 02 foi composto por 60 pacientes (leves=49; moderados=11). Em 59 pacientes foi administrado o SAB, com uma média de 6,3 ampolas/paciente para este grupo; 01 paciente foi administrado o SABC. Dentro desta perspectiva, o número fixo de ampolas estabelecido para o tratamento do Grupo 02 pode ter refletido na melhor padronização da prescrição médica, assemelhando-se aos parâmetros nacionais que apresenta a média é de 06 ampolas/pacientes (BOCHNER; STRUCHINER, 2003).

Na Tabela 06 observa-se a predominância do uso de 05 ou mais ampolas nos casos leves do Grupo 01 (72,1%; n=21) e do Grupo 02 (63,2%; n=31). Utilizaram-se mais ampolas do que o preconizado para cada grupo que deveria ser de 2 a 4 ampolas para o Grupo 01 e 3 ampolas para o Grupo 02, houve a subdosagem para 01 caso classificado como moderado do Grupo 02.

Tabela 06- Utilização de ampolas de soro antiveneno de acordo com a gravidade do acidente botrópico.

	1-4 ampolas		5-9 ampolas		10 ou + ampolas		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Grupo 01								
Leve	08	27,6	12	41,4	09	31,0	29	100
Moderado	-	0,0	07	41,2	10	58,8	17	100
Grupo 02								
Leve	18	36,7	26	53,1	05	10,2	49	100
Moderado	01	9,1	06	54,5	04	36,4	11	100
Total de casos		27		51		28		106

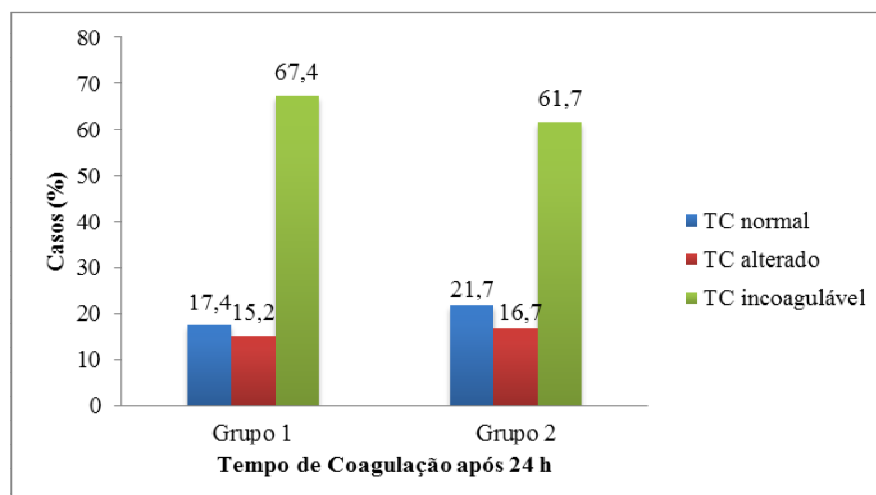
A falta de treinamento profissional acerca do diagnóstico, conduta de exames laboratoriais para a correta classificação do acidente e prescrição do SAV contribui para a

falta de padronização no tratamento dos acidentes ofídicos (WHEN et al., 2015). Variação na utilização do SAV também foi relatado por Albuquerque, Costa e Cavalcanti (2004) e Moreno et al. (2005). Também se deve levar em consideração a necessidade de soroterapia adicional, o que acarreta no uso excedente de ampolas, do que o preconizado para os casos classificados como leves.

Sequencialmente, após 24 horas do uso da soroterapia inicial ocorre a repetição de exames laboratoriais para avaliar a necessidade da soroterapia adicional (BRASIL, 2001). Todos os pacientes realizaram o exame de TC após a soroterapia inicial (TC1), com a prevalência da incoagulabilidade sanguínea no Grupo 01 (67,4%) e Grupo 02 (61,7%) (Gráfico 02). Segundo Azevedo-Marques, Cupo e Hering (2003) para que o SAV obtenha o máximo de eficiência deve ser considerado o animal agressor (especificidade), rapidez na administração, dose suficiente (cada ml de SAB e SABC neutraliza 5,0 mg do veneno botrópico), dosagem única, e doses iguais para adultos e crianças.

Após 24 horas do término da administração inicial do soro, e permanência do TC incoagulável foram administradas a segunda dose de SAV para 31 pacientes do grupo 01 (67,4%), onde a prescrição variou de 2 a 4 ampolas. Com relação ao grupo 02, 35 pacientes receberam a segunda dose do SAB (58,3%), com a prescrição de ampolas variando entre 2 a 7 ampolas.

Gráfico 02- Perfil dos exames do Tempo de Coagulação (TC), realizados 24 horas após a 1ª dose da soroterapia, dos pacientes (Grupo 01 e Grupo 02), acometidos por acidentes por serpente da espécie *Bothrops erythromelas*, notificados pelo Ceatox-CG, no período de fevereiro de 2016 a fevereiro de 2017.

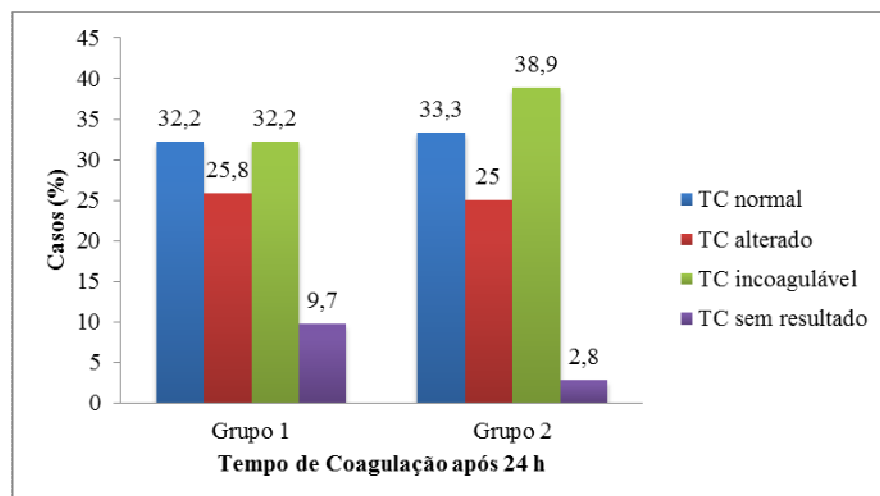


A permanência do TC incoagulável ou alterado com avanço das manifestações clínicas é parâmetro para utilização de duas ampolas como soroterapia adicional (BRASIL, 2001). A frequência da soroterapia adicional foi mais elevada do que a relatada na Bahia (8,9%) e no Acre (16%) (MISE; LIRA-DA-SILVA; CARVALHO, 2007; MORENO et al., 2005). Em um estudo realizado em São Paulo, o TC voltou à normalidade após o uso do SAV em todos os 33% (n=15) dos pacientes que apresentaram incoagulabilidade sanguínea na admissão, neste estudo as serpentes identificadas foram *B. jararaca* e *B. jararacussu* (OLIVEIRA et al., 2008).

No Gráfico 03, para o Grupo 01 observa-se que o TC 24 horas (TC2), após a segunda dose do SAV normalizou e permaneceu incoagulável em 32,2% (n=10) dos casos. Enquanto que para o Grupo 02, após dose do SAV 38,93% (n=14) dos casos permaneceu incoagulável e 33,3% (n=10) voltaram a normalidade. A persistência das alterações na coagulação sugere que a toxina da serpente ainda está atuando sobre a hemostasia.

A análise dos resultados está de acordo com um estudo realizado no Tocantins por García e Díaz (2006), onde as coagulopatias em 70% dos acidentes ofídicos normalizaram-se em 24 horas (n=10) e em 48 horas (n=8).

Gráfico 03- Perfil dos exames do Tempo de Coagulação (TC), realizados 24 horas após a 2ª dose da soroterapia, dos pacientes (Grupo 01 e Grupo 02), acometidos por acidentes por serpente da espécie *Bothrops erythromelas*, notificados pelo Ceatox-CG, no período de fevereiro de 2016 a fevereiro de 2017.



O Gráfico 04 analisa a terceira dose administrada 48 horas após a primeira dose. A terceira dose do SAV foi utilizada em 28,3% (n=13) dos pacientes do Grupo 01, houve variação de 2 a 4 ampolas na prescrição.

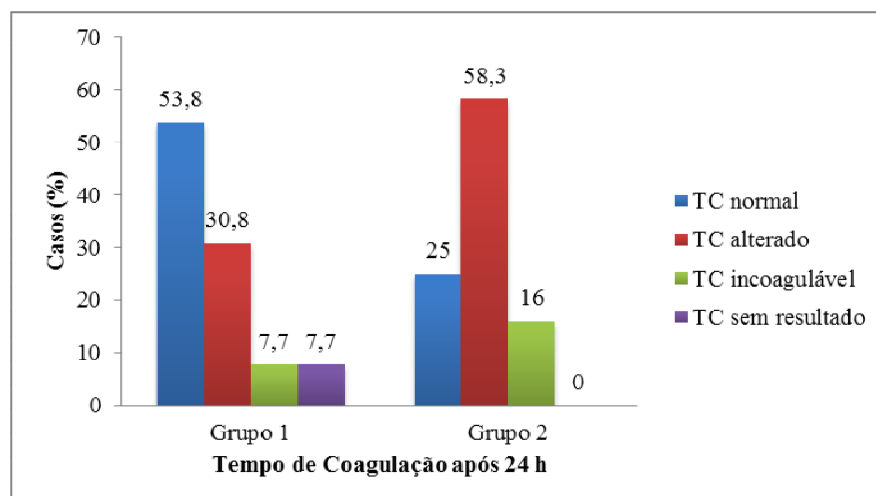
Observou-se que após 24 horas (TC3) da terceira dose, 53,8% (n=7) dos pacientes apresentou TC normalizado. Além disso, os pacientes que não possuíam a avaliação do TC3 apresentaram o TP e o TTPa alterados.

Para o Grupo 02 em 21,7% (n=12) dos casos foi necessária a administração da terceira dose, o número de ampolas utilizado foi de 2 a 3 ampolas. Nesse grupo a 58,3% (n=7) dos pacientes permaneceram com o TC3 alterado.

Encontramos a necessidade da administração de mais duas ampolas do SAB para 01 paciente do Grupo 01 e para um paciente do Grupo 02. Após a quarta dose houve a normalização do TC para ambos pacientes.

Para um paciente do Grupo 02 foi necessário a administração da quinta dose. Desta forma foram administradas o número máximo de ampolas recomendada que é de 14 ampolas para os acidentes Botrópicos. Entretanto, após 24 horas após a quinta dose o TC permaneceu alterado.

Gráfico 04 - Perfil dos exames do Tempo de Coagulação (TC), realizados 24 horas após a 3ª dose da soroterapia, dos pacientes (Grupo 01 e Grupo 02), acometidos por acidentes por serpente da espécie *Bothrops erythromelas*, notificados pelo Ceatox-CG, no período de fevereiro de 2016 a fevereiro de 2017.



Avaliando os dias de internação para os dois grupos e a eficácia do SAB, encontramos que a média de dias de internação do Grupo 01 foi de 4,5 dias e para o Grupo 02 a média de dias de internação foi 4,3 dias ($p > 0,83$). Assim, podemos atribuir através da aplicação do teste de *t-Student* que não houve diferença estatística significativa entre os grupos.

Nesse estudo a maioria dos casos foi atendida até 6 horas após o acidente, sendo realizado o tratamento clínico específico. A permanência das alterações na coagulação pode ser devido ao tipo da espécie de serpente envolvida nos acidentes que ocorrem na região avaliada, no caso a *B. erythromelas*. De acordo Nery et al. (2016) a *B. erythromelas* é a principal responsável pelos acidentes ofídicos no Nordeste.

O SAB usado no Brasil para o tratamento dos acidentes por serpentes do gênero *Bothrops* é uma solução purificada de imunoglobulinas específicas, obtidas de soro de equíneos hiperimunizados com veneno de serpentes das espécies *B. alternatus*, *B. asper*, *B. jararaca*, *B. jararacussu*, *B. moojeni*, *B. neuwiedi*.

O fato da *B. erythromelas* não estar inclusa no *pool* de antígenos utilizados para a produção da soroterapia no Brasil pode refletir na neutralização da toxina frente ao soro comercial, sendo necessárias doses maiores para a neutralização das atividades do veneno da *B. erythromelas* quando comparadas a outras serpentes do gênero.

Um estudo realizado por Bezerra e Guarnieri (2000), no município do Recife, Pernambuco, com o objetivo de avaliar o potencial de neutralização da peçonha de *B. erythromelas* pelos antivenenos Botrópicos comercial e monoespecífico. Nos experimentos de neutralização, foi observada uma eficácia de cerca 2x maior do antiveneno monoespecífico em relação ao comercial, em todas as atividades testadas (letal, hemorrágica, coagulante e fosfolipásica), na capacidade de formar imunocomplexos *in vitro* com a peçonha da *B. erythromelas* e no reconhecimento das proteínas separadas eletroforicamente.

O estudo sobre a farmacocinética deste veneno na presença de SAB demonstrou modificação do perfil cinético do veneno e uma provável redistribuição deste, do compartimento periférico ao compartimento central, o que pode contribuir para a compreensão e otimização do tratamento da terapia sérica em seres humanos (ROCHA et al., 2008).

Segundo Queiroz et al. (2008) o soro antibotrópico não foi capaz de neutralizar completamente as atividades tóxicas de todos os venenos analisados devido a variabilidade da composição e atividade em *Bothrops spp.* Logo, os autores sugerem que para a preparação de um SAB totalmente eficaz, outros venenos devem ser incluídos na mistura de imunização.

As variáveis referentes à serpente como: idade, tamanho, composição e quantidade de veneno inoculado estão ligadas diretamente com a clínica do paciente, isto pode explicar a variação da quantidade de ampolas usadas para a normalização do quadro dos pacientes. Devido a estes fatores não poderem ser medidos no presente estudo, houve limitações para o esclarecimento do impacto da mudança da soroterapia na evolução do paciente.

5 CONCLUSÃO

O estudo acerca do perfil das vítimas de acidentes botrópicos atendidos pelo Ceatox-CG apresenta a maioria das vítimas sendo homens, agricultores, na faixa etária produtiva, baixa escolaridade, com predominância de picadas que atingem membros inferiores (pé e dedo do pé).

O presente estudo contribuiu para identificar a espécie de *Bothrops* responsável pelos acidentes ofídicos na 2ª Macrorregião de Saúde (MRS) do estado da Paraíba. Dessa forma, esclarecendo como a variabilidade das serpentes do gênero *Bothrops* pode acarretar em diferentes proporções e intensidades nas manifestações clínicas do paciente, principalmente nos distúrbios da coagulação. As individualidades regionais pertinentes à serpente devem ser levadas em consideração na estimativa do uso de ampolas do soro antiveneno pelos serviços de saúde.

Ambos os grupos estudados fizeram o uso de mais ampolas para a neutralização das atividades do veneno na hemostasia e não foi encontrada diferença estatística com relação a média de dias de internação para ambos os grupos. A falta de padronização no tratamento específico e os fatores inerentes à serpente contribuíram para a limitação na comparação da soroterapia antes e após a Nota Informativa do MS (2016).

Observou-se nesse estudo, que na rotina do atendimento dos pacientes vítimas de acidente por *B. erythromelas* o TC foi o exame mais solicitado na admissão, seguido do TP e do TTPa.

Por fim, o Brasil, apesar de ter o Programa Nacional de Controle de Acidentes por Animais Peçonhentos, que tem como propósito diminuir a letalidade dos acidentes ofídicos e escorpiônicos, através do uso adequado da soroterapia e de diminuir o número de casos através da educação em saúde, não conseguiu apesar de todos os esforços reduzir o número desses agravos.

A consideração dos acidentes ofídicos como Doenças Tropicais Negligenciadas (DTN), expôs um grave problema de saúde pública, resultante de uma série de fatores, dentre os quais:

- 1) dificuldade na produção de soros em quantidade necessária às demandas e a produção de soro por espécies em cada região do Brasil;
- 2) problema no acesso ao soro nos serviços de saúde;
- 3) dificuldade na obtenção e na qualidade da informação sobre a incidência dos acidentes e óbitos.

ANALYSIS OF ACCIDENTS PER SERPENT OF THE GENOTE *BOTHROPS*,
IN AN NORTHEAST REGION, BRAZIL

ABSTRACT

The present work aimed to analyze the epidemiological, taxonomic, clinical profile and the serotherapeutic treatment of accidents caused by snakes of the genus *Bothrops* in a region of northeastern Brazil. A cross-sectional, retrospective and cohort study was carried out between February 2016 and February 2017. No cohort study was performed on the serotherapeutic treatment, before and after an information note no. 25 of 2016 of the Ministry of Health. Data were collected (Sinan / MS), organized in a Microsoft Office Excel 2013 software plan and imported into SPSS Statistical Package for Social Sciences (SPSS 17.0). Then, statistical analyzes, such as frequency calculation and correlation test application to verify association between variables. Of the 106 patients analyzed, a snake species identified for a *Bothrops erythromelas*. A prevalence of male, female and literate patients was observed. The lower limbs were the most affected. As the main local clinical manifestations presented were edema and as systemic were headache and gingivorrhagia. Most cases were classified as mild. There were no significant statistical differences in the change in serum therapy. The prevalence of coagulopathy and the need for additional serum therapy for normalization of the condition indicate that regional individuals referring to the snake species should be considered in the estimation of the use of ampullae of the antivenom serum by the health services.

Keywords: Snake Bites. Epidemiology. Serotherapy.

REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, H. N.; COSTA, T. B. G.; CAVALCANTI, M. L. F. Estudo dos Acidentes Ofídicos Provocados por Serpentes do Gênero *Bothrops* Notificados no Estado da Paraíba. **Revista de Biologia e Ciências da Terra**, [s.l.], v. 5, n. 1, p.1-7, 2004.

ALBUQUERQUE, P. L. M. M. **Manifestações clínicas e fatores de risco para comprometimento da função renal em pacientes vítimas de acidentes com serpentes peçonhentos**. Dissertação (mestrado) – Faculdade de Medicina. Universidade Federal do Ceará: Fortaleza, 2013.

AZEVEDO-MARQUES, M.M.; CUPO, P.; HERING, S.E. Acidentes por animais peçonhentos: serpentes peçonhentas. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 36, p.480-489, abr./dez. 2003.

BARRAVIERA, B. **Venenos: Aspectos Clínicos e Terapêuticos dos Acidentes por Animais Peçonhentos**. Rio de Janeiro: EPUB, 1999. 430 p.

BERNARDE, P.S. **Acidentes ofídicos**. 2009. Disponível em: <<http://www.herpetofauna.com.br/ofidismobernarde.pdf>>. Acesso em: 15 dez. 2016.

BERNARDE, P.S.; GOMES, J.O. Serpentes peçonhentas e ofidismo em Cruzeiro do Sul, Alto Juruá, Estado do Acre, Brasil. **Acta Amazonica**, [S.l.], v. 42, n. 1, p.65-72, 2012.

BEZERRA, M. M. P.; GUARNIERI, M. C. **Comparação da capacidade neutralizante dos antisoros botrópicos comercial e monoespecífico frente a peçonha de *B. erythromelas***. 2000. 74 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Biofísica, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2000.

BOCHNER, R.; STRUCHINER, C. J. Epidemiologia dos acidentes ofídicos nos últimos 100 anos no Brasil: uma revisão. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 1, p.7-16, jan./fev. 2003.

BOECHAT, A.L.R. et al. Heparin-antivenom association: differential neutralization effectiveness in *Bothrops atrox* and *Bothrops erythromelas* envenoming. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 43, n. 1, p.7-14, jan./fev. 2001.

BÔTO, J. R. F. **Isolamento e caracterização biológica e bioquímica de um activador do factor x da coagulação presente no veneno da serpente *Bothrops erythromelas***. 2016. 107 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2016.

BRAGA, M.D.M. **Avaliação dos efeitos renais e vasculares do veneno da *Bothrops insularis* e de frações isoladas**. 2006. 240 f. Tese (Doutorado em Farmacologia) - Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina, Fortaleza, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Manual de Diagnóstico e Tratamento de Acidentes por Animais Peçonhentos**. 2ª ed. Brasília, 2001. Disponível em:

<http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/funasa/manu_peconhentos.pdf>. Acesso em: 15 dez. 2016.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 466**, de 12 de dezembro de 2012. Aprova normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília: Diário Oficial da União, 2013.

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Censo Demográfico 2010**. Disponível em: < <http://cidades.ibge.gov.br/xtras/uf.php?lang=&coduf=25&search=paraiba> >. Acesso em: abril. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN**. Acidentes por animais peçonhentos. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/acidentes-por-animais-peconhentos>>. Acesso em: nov. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. **Nova abordagem ao tratamento em situação de escassez de antiveneno**. 2016. Disponível em: < <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/agosto/03/anexo-1-acidente-botropico.pdf>>. Acesso em: 10 dez. 2016. 22

BRAUD, S.; BON, C.; WISNER, A. Snake venom proteins acting on hemostasis. **Biochimie**, [S.l.], v. 82, n. 9-10, p.851-859, 10 set. 2000. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0300-9084\(00\)01178-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0300-9084(00)01178-0).

BRITO, A.C.; BARBOSA, I.R. Epidemiologia dos acidentes ofídicos no Estado do Rio Grande do Norte. **ConScientiae Saúde**, v. 11, n. 4, p. 535-542, 2012.

CAMPBELL, J.A.; LAMAR, W.W. The venomous reptiles of Latin America. **Comstock Publishing Associates**, 1989.425p.

CASTRO JUNIOR, N. C. **Comparação do potencial neutralizante dos soros antibotrópico comercial e experimental frente às atividades biológicas dos venenos de *Bothrops jararaca* e *Bothrops erythromelas***. 2008. 75 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Biotecnologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

COSTA, H.C.; BÉRNILS, R.S. Répteis brasileiros: Lista de espécies 2015. **Herpetologia Brasileira: Mudanças Taxonômicas**, [S.l.], v. 4, n. 3, p.75-93, nov. 2015.

D'AGOSTINI, F.M.; CHAGAS, F.B.; BELTRAME, V. Epidemiologia dos acidentes por serpentes no município de Concórdia, SC no período de 2007 a 2010. **Evidência: Interdisciplinar**, Joaçaba, v. 11, n. 1, p.51-60, jan./jun. 2011.

FEITOSA, R. F. G.; MELO, I. M. L. A.; MONTEIRO, H. S. A. Epidemiologia dos acidentes por serpentes peçonhentas no Estado do Ceará - Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s.l.], v. 30, n. 4, p.295-301, ago. 1997. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0037-86821997000400004>.

FRANÇA, F. O. S.; MÁLAQUE, C. M. S. Acidente botrópico. In: CARDOSO, L. C. et al. **Animais Peçonhentos no Brasil, biologia, clínica e terapêutica dos acidentes**. 2 ed. São Paulo: Sarvier, cap. 6, p. 83-91, 2009.

FURTADO, M.F.D.; TRAVAGLIA-CARDOSO, S.R.; ROCHA, M.M.T.. Sexual dimorphism in venom of *Bothrops jararaca* (Serpentes: Viperidae). **Toxicon**, [S.l.], v. 48, n. 4, p.401-410, set. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxicon.2006.06.005>.

FURTADO, M. F. D. et al. Comparative study of nine *Bothrops* snake venoms from adult female snakes and their offspring. **Toxicon**, [s.l.], v. 29, n. 2, p.219-226, 1991.

GARCÍA, M. M.; DÍAZ, R. R. S. Ofidismo. Estudio de 30 casos en Brasil. **Revista Cubana de Medicina General Integral**, [s.l.], v. 22, n. 2, p.1-7, 2006.

GUIMARÃES, C. D.O.; PALHA, M. C.; SILVA, J. C. R. Perfil clínico-epidemiológico dos acidentes ofídicos ocorridos na ilha de Colares, Pará, Amazônia oriental. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, Londrina, v. 36, n. 1, p.67-78, jan/jun. 2015.

JORGE, R.J.B. et al. Venomics and antivenomics of *Bothrops erythromelas* from five geographic populations within the Caatinga ecoregion of northeastern Brazil. **Journal Of Proteomics**, [S.l.], v. 114, p.93-114, jan. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jprot.2014.11.011>.

KAMIGUTI, A.S.; SANO-MARTINS, I.S. South American Snake Venoms Affecting Haemostasis. **Journal Of Toxicology: Toxin Reviews**, [S.l.], v. 14, n. 3, p.359-374, jan. 1995. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/15569549509019469>.

LAGUARDIA, J. et al. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan): desafios no desenvolvimento de um sistema de informação em saúde. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [s.l.], v. 13, n. 3, p.135-147, 2004.

LEITE, R.S. et al. Epidemiology of snakebite accidents in the municipalities of the state of Paraíba, Brazil *Epidemiologia dos*. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 5, p.1463-1471, maio 2013.

LEMOS, J.C. et al. Epidemiologia dos acidentes ofídicos notificados pelo Centro de Assistência e Informação Toxicológica de Campina Grande (Ceatox-CG), Paraíba. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 12, n. 1, p.50-59, mar. 2009.

LIRA-DA-SILVA, R.M. et al. Serpentes de importância médica do nordeste do Brasil. **Gazeta Médica da Bahia**, [S.l.], n. 79, p.7-20, 2009. Suplemento.

LUCIANO, P.M.; SILVA, G.E.B.; AZEVEDO-MARQUES, M.M. Acidente botrópico fatal. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 42, n. 1, p.61-65, 2009.

MACHADO, A.S. et al. Acidente vascular cerebral hemorrágico associado à acidente ofídico por serpente do gênero *bothrops*: relato de caso. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S.l.], v. 43, n. 5, p.602-604, set./nov. 2010. 23

MACHADO, C.; BOCHNER, R.; FISZON, J.T. Epidemiological profile of snakebites in Rio de Janeiro, Brazil, 2001-2006. **The Journal Of Venomous Animals And Toxins Including Tropical Diseases**, [S.l.], v. 18, n. 2, p.217-224, 2012.

MARTINEZ, Edward G. et al. Aspectos epidemiológicos do acidente ofídico no Vale do Ribeira, São Paulo, 1985 a 1989. **Cadernos de Saúde Pública**, [s.l.], v. 11, n. 3, p.511-515, set. 1995. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-311x1995000300028>.

MARUYAMA, M. et al. Prothrombin and Factor X activating properties of *Bothrops erythromelas* venom. **Annals Of Tropical Medicine & Parasitology**, [S.l.], v. 86, n. 5, p.549-556, jan. 1992. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/00034983.1992.11812706>.

MISE, Y. F.; LIRA-DA-SILVA, R. M.; CARVALHO, F. M. Envenenamento por serpentes do gênero *Bothrops* no Estado da Bahia: aspectos epidemiológicos e clínicos. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S.l.], v. 40, n. 5, p.569-573, set./out. 2007.

MITCHELL, R.N. Hemodynamic disorders, thromboembolic disease, and shock. In: KUMAR, V; ABBAS, A.K.; FAUSTO, N. **Robbins and Cotran Pathologic basis of disease**. 7^a ed. Philadelphia: Saunders 2005. 1525p, cap.4, p. 119-144.

MORENO, Edna et al. Características clínico epidemiológicas dos acidentes ofídicos em Rio Branco, Acre. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s.l.], v. 38, n. 1, p.15-21, jan. 2005.

NASCIMENTO, S. P. Aspectos epidemiológicos dos acidentes ofídicos ocorridos no Estado de Roraima, Brasil, entre 1992 e 1998. **Cadernos de Saúde Pública**, [s.l.], v. 16, n. 1, p.271-276, jan. 2000. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-311x2000000100031>.

NERY, N. M. et al. An overview of *Bothrops erythromelas* venom. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s.l.], v. 49, n. 6, p.680-686, dez. 2016. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0195-2016>.

OLIVEIRA, A. L. et al. Avaliação epidemiológica e laboratorial de pacientes que sofreram acidente ofídico na cidade de Miracatu (Vale do Ribeira, São Paulo). **Revista de Patologia Tropical**, [s.l.], v. 37, n. 3, p.268-274, jul/set. 2008.

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**. v. 43, n. 6, p. 662-667, 2010.

OLIVEIRA, H. F. A.; LEITE, R. S.; COSTA, C. F. Aspectos clínico-epidemiológicos de acidentes com serpentes peçonhentas no município de Cuité, Paraíba, Brasil. **Gazeta Médica da Bahia**, [s.l.], v. 81, n. 1, p.14-19, jan/jun. 2011.

OLIVEIRA, R.B.; RIBEIRO, L.A.; JORGE, M.T. Fatores associados à incoagulabilidade sanguínea no envenenamento por serpentes do gênero *Bothrops*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s.l.], v. 36, n. 6, p.657-663, nov./dez. 2003.

PARAÍBA. Secretaria de Estado da Saúde da Paraíba. **Plano Diretor de Regionalização da Paraíba**. 2008. 110 f. Disponível em: <<http://www.saude.pb.gov.br/site/PDR08.pdf>>. Acesso em: jan. 2017.

PEREIRA, A. L. M. et al. Releasing or expression modulating mediator involved in hemostasis by Berythraactivase and Jararhagin (SVMPs). **Toxicon**, [s.l.], v. 47, n. 7, p.788-796, jun. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxicon.2006.02.014>.

PINHO, F.M.O.; PEREIRA, I.D. Ofidismo. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [s.l.], v. 47, n. 1, p.24-29, mar. 2001. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-42302001000100026>.

PINHO, F. M. O.; OLIVEIRA, E. S.; FALEIROS, F. ACIDENTE OFÍDICO NO ESTADO DE GOIÁS. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [s.l.], v. 50, n. 1, p.93-96, 2004.

QUEIROZ, G.P. et al. Interspecific variation in venom composition and toxicity of Brazilian snakes from *Bothrops* genus. **Toxicon**, [S.l.], v. 52, p.842-851, 2008.

RIBEIRO, L. A.; JORGE, M. T. Acidente por serpentes do gênero *Bothrops*: série de 3.139 casos. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s.l.], v. 30, n. 6, p. 475-480, nov/dez. 1997.

ROCHA, M. L. et al. Pharmacokinetics of the venom of *Bothrops erythromelas* labeled with ¹³¹I in mice. **Toxicon**, [s.l.], v. 52, n. 3, p.526-529, set. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxicon.2008.06.016>.

SANDRIN, M.F.N.; PUORTO, G.; NARDI, R. Serpentes e Acidentes Ofídicos: um estudo sobre erros Conceituais em Livros Didáticos. **Investigação em Ensino de Ciências**, v. 10, n. 3, p. 281-298, 2005.

SANO-MARTINS, I. S.; SANTORO, M. L. Distúrbios hemostáticos em envenenamentos por animais peçonhentos no Brasil. In: CARDOSO, J. L C. et al. **Animais Peçonhentos no Brasil: Biologia, Clínica e Terapêutica dos Acidentes**. 2. ed. São Paulo: Sarvier, 2009. Cap. 32. p. 331-351.

SARAIVA, M. G. et al. Perfil epidemiológico dos acidentes ofídicos no Estado da Paraíba, Brasil, 2005 a 2010. **Epidemiologia dos Serviços de Saúde**, Brasília, v. 21, n. 3, p. 449-456, set. 2012.

SENISE, L. V. **Avaliação dos distúrbios hemostáticos induzidos por venenos de serpentes *Bothrops jararaca* (Squamata: Viperidae) adultas e filhotes e eficácia do tratamento com soro antiofídico**. 2014. 140 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

SILVA, M.B. et al. A prothrombin activator from *Bothrops erythromelas* (jararaca-da-seca) snake venom: characterization and molecular cloning. **Biochemical Journal**, [S.l.], v. 369, n. 1, p.129-139, 1 jan. 2003. Portland Press Ltd.. <http://dx.doi.org/10.1042/bj20020449>.

SOUSA, L.F. et al. Comparison of Phylogeny, Venom Composition and Neutralization by Antivenom in Diverse Species of *Bothrops* Complex. **Plos Neglected Tropical Diseases**, [S.l.], v. 7, n. 9, p.1-16, set. 2013.

WEN, F. H. et al. Snakebites and Scorpion Stings in the Brazilian Amazon: Identifying Research Priorities for a Largely Neglected Problem. **Plos Neglected Tropical Diseases**, [s.l.], p.1-11, mai. 2015.

WHO- World Health Organization. **Rabies and envenomings: a neglected public health issue** : report of a Consultative Meeting,WHO, Geneva, 2007.

ZAPPELINI, A. **Estudos bioquímico e farmacológico da peçonha de *Bothrops erythromelas***. 1991. 71 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Pós- Graduação em Farmacologia, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 1991.

APÊNDICE A – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS COMPLEMENTARES

1 SOROTERAPIA E RESULTADOS LABORATORIAIS

Soroterapia administrada

1ª dose: _____ Data: ___/___/___ Horário: ____:____ () SAB () SABC () SABL

2ª dose: _____ Data: ___/___/___ Horário: ____:____ () SAB () SABC () SABL

3ª dose: _____ Data: ___/___/___ Horário: ____:____ () SAB () SABC () SABL

4ª dose: _____ Data: ___/___/___ Horário: ____:____ () SAB () SABC () SABL

5ª dose: _____ Data: ___/___/___ Horário: ____:____ () SAB () SABC () SABL

Total: _____ ampolas

Exames laboratoriais

Data/Hora				
Hemoglobina				
Plaquetas				
Leucócitos				
Ureia				
Creatinina				
TS				
TC				
AP				
TP				
TTAP				
INR				
CPK				
LDH				

ANEXO A - TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS DE ARQUIVO (PRONTUÁRIOS)

Título do projeto:	ACIDENTES POR SERPENTES DO GÊNERO <i>BOTHROPS</i>: ANÁLISE ESPACIAL E AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO SOROTERÁPICO
Pesquisador responsável:	Sayonara Maria Lia Fook
Nome dos Pesquisadores participantes:	Elaine Cristina Araújo Medeiros de Souza Rodrigues Maria Rejane de Sousa Silvino
Banco de dados do:	Setor de Arquivamento de Prontuários localizado no Hospital Regional de Emergência e Trauma Dom Luiz Gonzaga Fernandes

O(s) pesquisador(es) do projeto acima identificado(s) assume(m) o compromisso de:

- I** - Preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados;
- II** - Assegurar que as informações serão utilizadas única e exclusivamente para a execução do projeto em questão;
- III** - Assegurar que as informações somente serão divulgadas de forma anônima, não sendo usadas iniciais ou quaisquer outras indicações que possam identificar o sujeito da pesquisa.

De modo que, tais compromissos estão em conformidade com as diretrizes previstas na Resolução Nº. 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde/Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, que dispõe sobre Ética em Pesquisa que envolve Seres Humanos.

Campina Grande/PB, 06 de Março de 2017.

Assinar o nome legível de todos os pesquisadores:	Assinatura

ANEXO B- TERMO DE ANUÊNCIA



TERMO DE ANUÊNCIA

Declaramos para os devidos fins que a pesquisa intitulada "ACIDENTES POR SERPENTES DO GÊNERO *BOTHROPS*: ANÁLISE ESPACIAL E AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO SOROTERÁPICO", a ser desenvolvida pelos pesquisadores ELAINE CRISTINA ARAÚJO MEDEIROS DE SOUZA RODRIGUES E MARIA REJANE DE SOUSA SILVINO, sob orientação da docente SAYONARA MARIA LIA FOOK, está autorizada para ser realizada junto a este serviço.

Declaramos conhecer e cumprir as Resoluções Éticas Brasileiras, em especial a Resolução 466/2012 do CNS. Este serviço estadual de saúde está ciente de suas responsabilidades como instituição co-participante do presente projeto de pesquisa, e de seu compromisso no resguardo da segurança e bem estar dos sujeitos de pesquisa nela recrutados.

Outrossim, informamos que para ter acesso a qualquer Serviço da Rede Estadual de Saúde da Paraíba, fica condicionada a apresentação da Certidão de Aprovação por Comitê de Ética em Pesquisa, devidamente credenciada junto à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP, ao Serviço que receberá a pesquisa antes do início da mesma.

Atenciosamente,

CAMPINA GRANDE PB, 20/03/2017

Hospital de Emergência e Trauma
de C. Grande Com Lab. Genótipo Fernandes
Dr. José Bezerra da Silva Júnior
Diretor Técnico | CRM 10204/2006


Dr. JOSÉ BEZERRA DA SILVA JÚNIOR
DIRETOR TÉCNICO

Av. Floriano Peixoto, 4700 – Malvinas, CEP: 58.432-809, Campina Grande-PB
Fone: 3310-5850/3310-5878-Fax 3310-5869

ANEXO C – FICHA DE NOTIFICAÇÃO DE ACIDENTES POR ANIMAIS PEÇONHENTOS

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO FICHA DE INVESTIGAÇÃO		Nº _____			
ACIDENTES POR ANIMAIS PEÇONHENTOS							
CASO CONFIRMADO: Paciente com evidências clínicas de envenenamento, específicas para cada tipo de animal, independentemente do animal causador do acidente ter sido identificado ou não. Não há necessidade de preenchimento da ficha para casos suspeitos.							
Dados Gerais	1	Tipo de Notificação 2 - Individual		3	Data da Notificação		
	2	ACIDENTES POR ANIMAIS PEÇONHENTOS		4	Código (CID10) X 20		
	4	UF	5	Município de Notificação	6	Código (IBGE)	
Notificação Individual	6	Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		7	Código		
	7	Data dos Primeiros Sintomas		8	Data de Nascimento		
	10	(In) idade	11	Sexo	12	Doenças	
	13	Escolaridade		14	Raça/Cor		
Dados de Residência	15	Número do Cartão SUS		16	Nome da mãe		
	17	UF	18	Município de Residência	19	Código (IBGE)	
	20	Bairro		21	Logradouro (rua, avenida, ...)	22	Código
	23	Número		24	Complemento (apto., casa, ...)	25	Geo campo 1
	26	Geo campo 2		27	Porto de Referência	28	CEP
	29	(DDD) Telefone		30	Zona	31	País (se residente fora do Brasil)
Dados Complementares do Caso							
Atividade Epidemiológica	32	Data da Investigação		33	Ocupação		
	34	UF	35	Município de Ocorrência do Acidente	36	Código (IBGE)	
	37	Localidade de Ocorrência do Acidente		38	Localidade de Ocorrência do Acidente		
Dados Clínicos	39	Zona de Ocorrência		40	Tempo Decorrido Pós-Ataque/Alimentação		
	41	Local da Picada		42	Manifestações Locais		
Dados do Acidente	43	Manifestações Sistêmicas		44	Manifestações Sistêmicas		
	45	Tipo de Acidente		46	Tipo de Acidente		
		47		48			
		49		50			

Animais Peçonhentos Sinan Net SVS 19/01/2008