



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I – CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA - BACHARELADO**

RAQUEL COSTA E SILVA

**AVALIAÇÃO DA HEMOSTASIA E SUA RELAÇÃO COM PARÂMETROS
CLÍNICOS E LABORATORIAIS EM ACIDENTES POR *Bothrops erythromelas*
(Amaral, 1923), NOTIFICADOS POR UM CENTRO DE INFORMAÇÃO E
ASSISTÊNCIA TOXICOLÓGICA DA PARAÍBA**

**CAMPINA GRANDE – PB
2020**

RAQUEL COSTA E SILVA

AVALIAÇÃO DA HEMOSTASIA E SUA RELAÇÃO COM PARÂMETROS CLÍNICOS E LABORATORIAIS EM ACIDENTES POR *Bothrops erythromelas* (Amaral, 1923), NOTIFICADOS POR UM CENTRO DE INFORMAÇÃO E ASSISTÊNCIA TOXICOLÓGICA DA PARAÍBA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Área de concentração: Toxicologia Clínica

Orientador (a): Profa. Dra. Valéria Morgiana Gualberto Duarte Moreira Lima

Coorientador (a): Profa Dra. Sayonara Maria Lia Fook

**CAMPINA GRANDE - PB
2020**

É expressamente proibido 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 do trabalho.

S586a Silva, Raquel Costa e.

Avaliação da hemostasia e sua relação com parâmetros clínicos e laboratoriais em acidentes por *Bothrops erythromelas* (Amaral, 1923), notificados por um Centro de Informação e Assistência Toxicológica da Paraíba [manuscrito] / Raquel Costa e Silva. - 2020.

93 p. : il. colorido.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2020.

"Orientação : Profa. Dra. Valéria Morgiana Gualberto Duarte Moreira Lima, Coordenação do Curso de Farmácia - CCBS."

1. Ofidismo. 2. Toxicologia. 3. Hemostasia. 4. Bothrops. I.
Título

21. ed. CDD 615.9

RAQUEL COSTA E SILVA

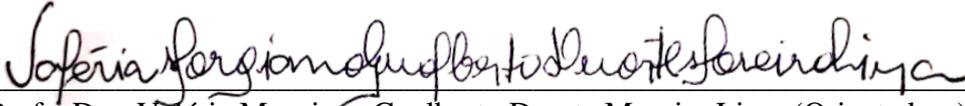
AVALIAÇÃO DA HEMOSTASIA E SUA RELAÇÃO COM PARÂMETROS CLÍNICOS E LABORATORIAIS EM ACIDENTES POR *Bothrops erythromelas* (Amaral, 1923), NOTIFICADOS POR UM CENTRO DE INFORMAÇÃO E ASSISTÊNCIA TOXICOLÓGICA DA PARAÍBA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

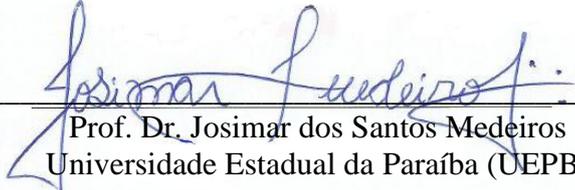
Área de concentração: Toxicologia Clínica

Aprovada em: 06/11/2020

BANCA EXAMINADORA



Profa. Dra. Valéria Morgiana Gualberto Duarte Moreira Lima (Orientadora)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof. Dr. Josimar dos Santos Medeiros
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Profª Esp. Letícia Mayer Rangel Chaves
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

AGRADECIMENTOS

“Ó profundidade das riquezas, tanto da sabedoria, como da ciência de Deus! Quão insondáveis são os seus juízos, e quão inescrutáveis os seus caminhos! Porque Dele, por Ele, e para Ele são todas as coisas, a Ele toda a glória!” (Rom. 11:33; 36).

A Deus, autor da minha vida e fé, a quem primeiro agradeço, por me fazer entender que o tempo e a vontade dEle são perfeitos.

Agradeço a meus pais *Elizete e Clóvis* por tudo que me ensinaram de mais precioso e valioso para a vida, pelo incentivo de sempre empenhar-me e nunca abdicar de um sonho. *Mãe*, te agradeço porque desde o ventre, abdicastes dos teus sonhos para que eu realizasse os meus.

Agradeço a *Universidade Estadual da Paraíba* e mais especificamente a *Pró-Reitoria de Extensão (PROEX)* e *Pró-Reitoria Estudantil (PROEST)*.

Agradeço a uma mulher brilhante, “astrologicamente ariana” de uma sensibilidade, caráter e coração ímpares; agradeço a *Prof^a Dra. Valéria Morgiana*, orientadora não somente deste trabalho, mas também de vida... obrigada pela compreensão, estímulo, apoio e por me enriquecer com sua presença, saber e ternura. Minha vida não teria sido a mesma sem sua presença.

Agradeço a *Prof^a Dra. Sayonara Fook*, coordenadora do Centro de Informação e Assistência Toxicológica (CIATox-CG), por ter me acolhido no Centro, quando eu nem sabia o que eram *organofosforados* e *carbamatos*. É através de seu exemplo que agradeço pelo carinho, cuidado e atenção, exemplos estes que me abrem novos horizontes.

“Professores brilhantes ensinam para uma profissão. Professores fascinantes ensinam para a vida”... agradeço ao *Prof. Dr. Josimar Medeiros*, porque há oito anos me acolheu como orientanda nos meados do Curso de Biologia. Grata por acreditar, inspirar e conduzir-me nos melhores caminhos; por ser meu “pai científico”, grande incentivador e diferencial na minha vida acadêmica. Deixo-lhe todas as palavras possíveis de imensurável gratidão.

Agradeço também aos queridos *Prof. Dr. Thulio Antunes*, *Prof^a Letícia Mayer* e *Prof. Dr. Heronides Pereira*... obrigada pela sabedoria de ouvir, pela luz, presteza e carinho em cada ensinamento.

Agradeço àqueles que entraram em minha vida e foram sempre presentes neste grande percurso: aos meus queridos *Ana Karoline*, *Flávia*, *Genilza*, *Lucas*, *Mirelly*, *Otávio*, *Junior*... cada um com belos exemplos de superação que me inspiraram em cada etapa e a sobretudo a

você *Monica*, por seu exemplo de fibra, coragem e um coração de ouro. Cada um de vocês floresceram os meus dias.

Agradeço à *Maria Rejane* e *Karla Maia*, amizades que transcenderam o curso de Farmácia. Também à equipe do CIATox: *Mayrla Coutinho*, *Mayrla Emília*, *Elaine*, *Letícia*, *Ana Thayse*, *Karla Gomes*, *Núbia*, *Luana* e *Waleska*, obrigada pela agradável companhia, risadas e produções científicas.

Agradeço aos demais familiares pelo suporte, especialmente às minhas queridas primas *Isadora* e *Fabiola*, que mesmo à distância, foram grandes apoiadoras deste sonho;

“*Em todo o tempo ama o amigo e na angústia, nasce o irmão. (Prov. 17:17)*” ...
Agradeço aos amigos *Prof. Dr. Alan* e *Fabiola Moraes*, sempre acolhedores e carinhosos, e às queridas amigas *Débora*, *Kelly*, *Laís* e *Allana Renally* pela amizade e suporte emocional;

Agradeço a *Maria Solange* por ser o modelo de profissional que almejo, pela amizade que transcendeu à valiosa experiência em estágio, por ser um exemplo de caráter e força e do mesmo modo a seu esposo *Alex Alves (in memoriam)* farmacêutico exemplar.

Agradeço ao *Prof. Dr. Ricardo Olinda* pelo suporte estatístico e ao colega biólogo *Rodrigo Galvão*, pela prestatividade e identificação dos espécimes ofídicos no LAPTOX.

Agradeço aos demais professores e funcionários do Departamento de Farmácia da UEPB.

*“E se ninguém me der força?
E se ninguém confiar?
E se eu for invisível?
E se ninguém me enxergar?
E se eu perder a fé?
E se eu não ficar de pé?
Se eu voltar a cair?
Se a lágrima escorrer?
E por medo de sofrer
Eu pensar em desistir? (...)*

*Se desfaça da preguiça,
Do medo, da covardia,
Se encante pela chance
De viver um novo dia.
Se ame, seja amor,
Se apaixone, por favor.
Se queira e queira bem,
Se pegue se desapegue,
Se agite e desassossegue,
E se acalme também.*

*Se olhe, se valorize,
E se permita errar,
Se dê de presente a chance
De pelo menos tentar.
Se o "se" for bem usado
O impossível sonhado
Pode se realizar! ”*

Bráulio Bessa

RESUMO

O Brasil possui uma grande diversidade animal, compreendendo uma ampla diversidade de animais peçonhentos. Assim, os acidentes ofídicos consistem em um problema de saúde pública em decorrência das modificações ambientais produzidas pelo homem. A espécie *Bothrops erythromelas* (jararaca-da-seca) é endêmica da caatinga brasileira e possui algumas particularidades como sua peçonha possuir efeito pró-coagulante por ativação de fatores da coagulação II, X, V e VIII e não possuir ação *trombina* *simile*. Foi realizado um estudo transversal quantitativo, retrospectivo e documental a partir de dados epidemiológicos entre Janeiro de 2018 a Dezembro de 2019 das fichas de Notificação Individual dos Acidentes por Animais Peçonhentos do SINAN. Foram incluídos na amostra de estudo todos os casos confirmados de acidentes por *B. erythromelas* atendidos pelo CIATox-CG, bem como variáveis relacionadas ao indivíduo, acidente, tratamento e evolução, assim como parâmetros laboratoriais como Hematimetria, Leucometria Global, Plaquetometria, Tempo de Coagulação, Tempo de Sangramento (TS), Tempo de Protrombina (TP) e Tromboplastina Parcial Ativada (TTPa). Fizeram parte do estudo 195 casos de acidentes botrópicos, o qual a maioria dos acidentes ocorreu com o gênero masculino (148; 75,9%), faixa etária de 20 a 49 anos (98; 50,3%), ensino fundamental incompleto (66; 33,8%) e agricultores (127; 65,1%). A maioria dos acidentes foi classificado como leve (86; 44,1%). A maioria das manifestações locais registradas foram: dor (149; 43,6%) e edema (139; 40,6%), enquanto que dentre as sistêmicas, foram as miolíticas (84; 43,8%). Em relação ao tratamento soroterápico, 49 pacientes (27,5%) necessitaram de 1 a 3 ampolas de Soroterapia Antibotrópica para reestabelecimento da hemostasia, entre 1 a 3 horas após o acidente (86; 48,3%). No que concerne aos parâmetros laboratoriais, 145 pacientes (74,4%) apresentaram hematimetria dentro da normalidade nos exames admissionais, bem como a leucometria global (110; 56,4%), plaquetometria (136; 69,7%) e TS (156; 80,0%). Em contrapartida, a maioria apresentou incoagulabilidades no TC (161, 82,6%), TP (157; 80,5%) e TTPa (157; 80,5%) e 9 pacientes necessitaram de doses adicionais de SAB. O município de Cuité apresentou maior registro de acidentes botrópicos (14; 7,2%). Desta forma, destaca-se a importância dos CIATox na assistência e manejo dos acidentes com animais peçonhentos de uma forma geral, bem como fornecer informações epidemiológicas que auxiliem ações, programas e estratégias na prevenção destes acidentes.

Palavras-Chave: Ofidismo. Toxicologia. Hemostasia. *Bothrops*.

ABSTRACT

Brazil has a great animal diversity, comprising a wide diversity of venomous animals. Thus, snakebite accidents are a public health problem due to environmental changes produced by man. *Bothrops erythromelas* (jararaca-da-seca) is endemic to the Brazilian caatinga and has some peculiarities, such as its venom having a pro-coagulant effect by activating coagulation factors II, X, V and VIII and not having a *similar thrombin* action. A quantitative, retrospective and documentary cross-sectional study was carried out using epidemiological data from January 2018 to December 2019 of the SINAN Individual Notification of Accidents by Venomous Animals forms. Included in the study sample were all confirmed cases of accidents by *B. erythromelas* attended by CIATox-CG, as well as variables related to the individual, accident, treatment and evolution, as well as laboratory parameters such as Hematimetry, Global Leukometry, Plaquetometry, Coagulation Time (CT), Bleeding Time (BT), Prothrombin Time (PT) and Activated Partial Thromboplastin (aPTT). 195 cases of botropic accidents were part of the study, the majority of which occurred with male gender (148; 75.9%), aged 20 to 49 years (98; 50.3%), incomplete elementary school (66; 33.8%) and farmers (127; 65.1%). Most accidents were classified as slight (86; 44.1%). Most of the local manifestations recorded were: pain (149; 43.6%) and edema (139; 40.6%), while among the systemic ones, they were myolytic (84; 43.8%). Regarding serotherapeutic treatment, 49 patients (27.5%) needed 1 to 3 ampoules of SAB to restore hemostasis, between 1 and 3 hours after the accident (86; 48.3%). Regarding to laboratory parameters, 145 patients (74.4%) presented hematimetry within the normal range on admission exams, as well as global leukometry (110; 56.4%), platelet count (136; 69.7%) and TS (156; 80.0%). In contrast, the majority presented incoagulabilities on CT (161, 82.6%), PT (157; 80.5%) and aPTT (157; 80.5%) and 9 patients required additional doses of SAB. The city of Cuité had the highest record of botropic accidents (14; 7.2%). Thus, the importance of CIATox in the assistance and management of accidents with venomous animals in general, as well as providing epidemiological information that helps actions, programs and strategies in the prevention of these accidents.

Keywords: Ofidism. Toxicology. Hemostasis. *Bothrops*.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Espécime de <i>B. erythromelas</i>	26
Figura 2 –	Dentição ofídica do tipo solenóglifa	26
Figura 3 –	Esquema ilustrativo da localização da glândula de Duvernoy (gv) em serpente com dentição solenóglifa	27
Figura 4 –	Modelo da Coagulação baseado em superfícies celulares	33
Figura 5 –	Algoritmo de orientação no manejo clínico dos acidentes botrópicos	38
Figura 6 –	Alterações laboratoriais que podem ser verificadas no acidente botrópico	39
Figura 7 –	Espécime filhote de <i>Bothrops erythromelas</i> levado morto por paciente vítima de acidente botrópico atendido pelo CIATox no HETDLGF, Campina Grande, PB	51
Figura 8 –	Presença de edema e pontos de inoculação da peçonha botrópica em membro inferior direito de paciente vítima de ofidismo, atendido pelo CIATox no HETDLGF, Campina Grande, PB	57
Figura 9 –	Presença de edema em membro inferior esquerdo de paciente vítima de acidente botrópico, atendido pelo CIATox no HETDLGF, Campina Grande, PB	58
Figura 10 –	Presença de equimose em região anterior do membro inferior esquerdo (região femoral) de paciente vítima de acidente botrópico, atendido pelo CIATox no HETDLGF, Campina Grande, PB	58
Figura 11 –	Presença de equimose em face interna de braço e antebraço de paciente vítima de acidente botrópico, atendido pelo CIATox no HETDLGF, Campina Grande, PB	59
Figura 12 –	Presença de hemoglobinúria em paciente admitido em estado grave após acidente por <i>B. erythromelas</i> , pelo CIATox no HETDLGF, Campina Grande, PB	66
Figura 13 –	Mapa temático representando os municípios paraibanos com registros de acidentes ofídicos por <i>B. erythromelas</i> entre Janeiro de 2018 a Dezembro de 2019 atendidos e notificados pelo CIATox no HETDLGF, Campina Grande, PB	75

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Notificações de Acidentes por Animais Peçonhentos no ano de 2019 no Brasil, por Regiões, pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN	21
Tabela 2 –	Notificações de Acidentes Botrópicos no período de 2016 a 2019 no Brasil, pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN	23
Tabela 3 –	Notificações de Acidentes Botrópicos na Região Nordeste, pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN, no período de 2016 a 2019	24
Tabela 4 –	Composição proteica geral da peçonha da serpente <i>Bothrops erythromelas</i>	31
Tabela 5 –	Características dos Fatores da Coagulação Humana	32
Tabela 6 –	Classificação quanto à gravidade e soroterapia recomendada para o acidente botrópico	43
Tabela 7 –	Valores de referência para parâmetros laboratoriais no Laboratório de Análises Clínicas do HETDLGF, Campina Grande, PB	48
Tabela 8 –	Distribuição dos acidentes botrópicos ocasionados por <i>B. erythromelas</i> por faixa etária, nível de escolaridade, ocupação, zona de ocorrência e circunstância, correlacionados com o gênero dos indivíduos atendidos pelo CIATox no HETDLGF, Campina Grande, PB, entre os anos de 2018 a 2019	52
Tabela 9 –	Classificação Inicial dos acidentes botrópicos ocasionados por <i>B. erythromelas</i> correlacionados com o gênero dos indivíduos atendidos pelo CIATox no HETDLGF, Campina Grande, PB, entre os anos de 2018 a 2019	53
Tabela 10 –	Distribuição dos acidentes botrópicos atendidos pelo CIATox no HETDLGF, Campina Grande, PB, conforme a classificação inicial, tempo de atendimento, região anatômica acometida, manifestações locais e sistêmicas	54
Tabela 11 –	Distribuição dos acidentes botrópicos atendidos pelo CIATox no HETDLGF, Campina Grande, PB, de acordo com as manifestações locais e sistêmicas e a classificação do quadro clínico	56
Tabela 12 –	Distribuição dos acidentes botrópicos atendidos pelo CIATox no HETDLGF, Campina Grande, PB, conforme a classificação inicial e soroterapia administrada	62

Tabela 13 –	Avaliação dos parâmetros laboratoriais: Hematimetria, Leucometria Global e Plaquetometria, de acordo com o tempo de evolução em pacientes vítimas de acidentes botrópicos atendidos pelo CIATox no HETDLGF, Campina Grande, PB	65
Tabela 14 –	Tempo de Sangramento (TS) nos exames laboratoriais dos pacientes que sofreram acidentes ofídicos por <i>B. erythromelas</i> atendidos pelo CIATox no HETDLGF, Campina Grande, PB	69
Tabela 15 –	Tempo de Coagulação (TC) nos exames laboratoriais dos pacientes que sofreram acidentes ofídicos por <i>B. erythromelas</i> atendidos pelo CIATox no HETDLGF, Campina Grande, PB	70
Tabela 16 –	Tempo de Protrombina (TP) nos exames laboratoriais dos pacientes que sofreram acidentes ofídicos por <i>B. erythromelas</i> atendidos pelo CIATox no HETDLGF, Campina Grande, PB	71
Tabela 17 –	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPa) nos exames laboratoriais dos pacientes que sofreram acidentes ofídicos por <i>B. erythromelas</i> atendidos pelo CIATox no HETDLGF, Campina Grande, PB	72

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1 – Sazonalidade dos Acidentes Botrópicos registrados e notificados pelo pelo CIATox no HETDLGF, Campina Grande, PB, nos anos de 2018 e 2019 73

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABRACIT	Associação Brasileira de Centros de Informação e Assistência Toxicológica
AESA	Agência Executiva de Gestão das Águas do Estado da Paraíba
ANVISA	Agência de Vigilância Sanitária
Asp49	Fosfolipase A ₂ Ácida
AT	Antitrombina
BPP	Peptídeo Potenciador de Bradicinina
CIATox	Centro de Informação e Assistência Toxicológica
CHCM	Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média
CK	Creatinofosfoquinase
CTL	Lectina do tipo C
DRC	Doença Renal Crônica
ECA	Enzima Conversora de Angiotensina I
EPI	Equipamento de Proteção Individual
FT	Fator Tecidual
FvW	Fator de von Willebrand
HCM	Hemoglobina corpuscular média
HETDLG	Hospital de Emergência e Trauma Dom Luiz Gonzaga Fernandes
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICAM-1	Molécula de adesão intercelular-1
IFN- γ	Interferon γ
IL-8	Interleucina-8
LAAO	L-amino ácido oxidase
LDH	Desidrogenase Láctica
LNC	Lista de Notificação Compulsória
LRA	Lesão Renal Aguda
MS	Ministério da Saúde
NO	Óxido Nítrico
OMS	Organização Mundial da Saúde
PC	Proteína C
PDF	Produtos de degradação do Fibrinogênio
PGI ₂	Prostaglandina I ₂

PLA ₂	Fosfolipase A ₂
PLG	Plasminogênio
PLG-tPA	<i>Tissue-type plasminogen activator</i>
PS	Proteína S
RDW	Red Cell Distribution Width
SAB	Soro Antibotrópico
SABC	Soro Antibotrópico-crotálica
SABL	Soro Antibotrópico-Laquélico
SAV	Soroterapia Antiveneno
SIG	Sistemas de Informação Geográfica
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SUS	Sistema Único de Saúde
SVMP	Metaloproteases dos Venenos de Serpentes
svVEGF	Fator de Crescimento Endotelial Vascular de Veneno de Serpente
TC	Tempo de Coagulação
TFPI	Inibidor do Fator Tecidual
TP	Tempo de Protrombina
TS	Tempo de Sangramento
TTPa	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada
VICC	Coagulopatia de Consumo Induzida por Venenos
VCM	Volume Corpuscular Médio

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	REVISÃO DE LITERATURA	19
2.1	Epidemiologia dos Acidentes por Animais Peçonhentos	19
2.2	Acidentes Botrópicos	22
2.2.1	<i>Epidemiologia</i>	22
2.2.2	<i>Biologia das Serpentes do gênero Bothrops</i>	24
2.2.2.1	<i>Bothrops erythromelas (Amaral, 1923)</i>	25
2.2.3	<i>Peçonha Botrópica</i>	27
2.3	Fisiologia da Coagulação	31
2.3.1	<i>Fase de Iniciação</i>	33
2.3.2	<i>Fase de Amplificação</i>	34
2.3.3	<i>Fase de Propagação</i>	35
2.3.4	<i>Fase de Finalização e Fibrinólise</i>	35
2.4	Sintomatologia do empeçonhamento por <i>B. erythromelas</i>	36
2.4.1	<i>Diagnóstico do Acidente Botrópico</i>	38
2.4.1.1	<i>Avaliação Laboratorial da Hemostasia no Acidente Botrópico</i>	39
2.4.2	<i>Tratamento</i>	42
2.4.2.1	<i>Diretrizes Atuais para o Tratamento Soroterápico</i>	43
2.5	Centros de Informação e Assistência Toxicológica (CIATox)	44
3	METODOLOGIA	46
3.1	Tipo de Pesquisa	46
3.2	Local e População da Pesquisa	46
3.3	Critérios de Inclusão e Exclusão	47
3.4	Coleta de Dados e Variáveis Analisadas	47
3.5	Análise e Processamento dos Dados	48
3.6	Aspectos Éticos	48
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	50
4.1	Perfil Epidemiológico dos Acidentes Botrópicos	50
4.2	Classificação Inicial do Acidente Botrópico	53
4.3	Manifestações Clínicas no Acidente Botrópico	55
4.4	Administração da Soroterapia Antibotrópica (SAB)	62

4.5	Avaliação Laboratorial	64
4.6	Sazonalidade e Geoprocessamento dos Acidentes Botrópicos	72
5	CONCLUSÃO	77
	REFERÊNCIAS	79
	ANEXO A – Ficha de Notificação Compulsória de Acidentes por Animais Peçonhentos (SINAN)	91
	ANEXO B - Ficha de Controle de Administração de Soroterapia Específica em Acidentes por Animais Peçonhentos	93

1 INTRODUÇÃO

Sabe-se que o Brasil, como o maior país sul-americano em território, possui uma rica diversidade animal, conseqüentemente apresenta altas taxas de incidência de acidentes com animais peçonhentos. Assim, representando um significativo problema de Saúde Pública nos países tropicais e subtropicais. Desse modo, em virtude de sua alta incidência e grande potencial de morbimortalidade, caracteriza-se como emergência clínica, principalmente quando envolve crianças e idosos (BARRETO *et al.*, 2010; MESCHIAL *et al.*, 2013; SANTOS *et al.*, 2010).

Entretanto, no território brasileiro, somente a partir do ano de 1986, estes acidentes passaram a constituir um agravo de notificação obrigatória com a criação do Programa Nacional de Ofidismo que, em seguida, passou a ser Programa Nacional de Controle de Acidentes por Animais Peçonhentos (SILVA *et al.*, 2017). Assim, com a obrigatoriedade de notificação deste tipo de acidente e a implantação do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) aprimoraram-se os dados sobre acidentes com animais peçonhentos. Conseqüentemente, características epidemiológicas e clínicas permitiram o planejamento de ações de controle (LEMOS *et al.*, 2009).

Desta forma, em 2019, registrou-se no SINAN 265.701 notificações de acidentes com animais peçonhentos, sendo importante mencionar que o Nordeste foi responsável por 94.615 registros, ficando atrás somente da região Sudeste, com 99.234 casos. Oportunamente, estes dados epidemiológicos tornam-se efeitos conseqüentes das modificações ambientais produzidas pelo homem, em decorrência da urbanização, que interfere diretamente nas condições de qualidade e disponibilidade de habitats para os animais, propiciando o contato dos animais peçonhentos com os humanos (OLIVEIRA; COSTA; SASSI, 2013). Além disso, os acidentes por animais peçonhentos são muitas vezes acidentes de trabalho ocorridos com pessoas ocupadas em atividades econômicas relacionadas ao campo, floresta e águas, o que configura um dos grupos mais susceptíveis a este evento (BRASIL, 2019).

Dessa maneira, por conseqüência do crescimento da ação antrópica, os acidentes por animais peçonhentos representam a segunda causa de notificação epidemiológica nos Centros de Informação e Assistência Toxicológica (CIATox) existentes no Brasil (MESCHIAL *et al.*, 2013). Sendo importante destacar, que somente as intoxicações por medicamentos são mais prevalentes que os acidentes por animais peçonhentos no território brasileiro (SINAN, 2020). Entretanto, diferentemente do panorama nacional, em algumas realidades locais como a do Centro de Informação e Assistência Toxicológica de Campina Grande (CIATox-CG), os animais peçonhentos são os principais agentes causais de envenenamento (SILVA, 2020).

Assim, em meio à diversidade da fauna brasileira, considerada uma das mais ricas do mundo, é possível identificar quatro gêneros de serpentes peçonhentas de importância médica, sendo eles: *Bothrops* (jararacas), *Crotalus* (cascavéis), *Lachesis* (surucucus) e *Micrurus* (corais-verdadeiras) (ALBUQUERQUE, 2019). Particularmente, no Brasil, as espécies do gênero *Bothrops* são responsáveis pelo maior número de acidentes por serpentes (BERNARDE; GOMES, 2012). Nesse contexto, segundo o SINAN, de um total de 26.802 casos de acidentes ofídicos ocasionados pelos quatro gêneros, 20.897 foram provocados pelas serpentes do gênero *Bothrops* (SINAN, 2020).

É relevante mencionar que o gênero *Bothrops* possui atualmente 28 espécies, entre as quais, 14 são endêmicas do Brasil, incluindo a espécie *B. erythromelas* (AMARAL, 1923), conhecida popularmente por jararaca-da-seca, considerada a principal espécie responsável pelos acidentes na região Nordeste (JORGE *et al.*, 2015).

Em relação às demais serpentes do gênero, a espécie *B. erythromelas* possui algumas particularidades, como o fato de sua peçonha possuir potente efeito pró-coagulante que ocorre via ativação de fatores da coagulação e não por atividade semelhante à trombina (*trombina símile*), além disso, possui o mais potente ativador do Fator X da coagulação, em relação às outras espécies (BÔTO, 2016). Desta forma, devido ao consumo dos fatores de coagulação II, X, V, VIII, essenciais para a hemostasia, as vítimas dos acidentes com *B. erythromelas* podem desenvolver coagulação intravascular disseminada, evoluindo para um quadro de incoagulabilidade sanguínea (ROCHA *et al.*, 2008).

Dessa maneira, no contexto da saúde pública brasileira, o reconhecimento das espécies de animais peçonhentos configura-se uma etapa fundamental para a implementação de medidas terapêuticas eficazes. Entretanto, na maioria das vezes, a observação do quadro clínico decorrente da ação do veneno sobre o organismo humano, permite realizar o diagnóstico e selecionar a soroterapia adequada, mesmo na ausência da serpente. Por esta razão, é de suma importância o conhecimento da composição das peçonhas e de seus principais sinais e sintomas visando um bom prognóstico para o acidentado (LEMOS *et al.*, 2009).

Nesse contexto, destaca-se a atuação dos Centros de Informação e Assistência Toxicológica (CIATox), que dentre as atribuições que estas unidades de saúde possuem, destacam-se a assistência à saúde dos pacientes que sofreram acidentes por animais peçonhentos e a toxicovigilância destes agravos, uma vez que a notificação para estes agravos é do tipo compulsória, de acordo com a Portaria SVS/MS de nº 124/2011 (BRASIL, 2011).

Diante do exposto, e tendo em vista a escassez de estudos locais que retratem os acidentes botrópicos e a realidade epidemiológica paraibana, considerando-se também as

peculiaridades da espécie responsável por grande parte destes acidentes na região, objetivou-se através do presente estudo, avaliar os acidentes por serpentes da espécie *Bothrops erythromelas*.

Especificamente, objetiva-se determinar o perfil epidemiológico, clínico e laboratorial destes acidentes, avaliar o restabelecimento da hemostasia após administração de soroterapia específica e verificar o padrão espacial e sazonal dos casos de acidentes pela espécie em questão, endêmica da Caatinga no Nordeste do Brasil.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Epidemiologia dos Acidentes por Animais Peçonhentos

Ao longo dos anos, os animais peçonhentos têm sido reconhecidos como aqueles que produzem ou modificam algum veneno e possuem algum tipo de aparato para injetá-lo em sua presa, ou predador. Particularmente, é sabido que os mesmos possuem mecanismos de aparatos inoculadores naturais, tais como espinhos, dentes, agulhões ou ferrões (MCNAMEE, COCKAYNE, 2016). Bem como, são capazes de produzir ou modificar algum tipo de peçonha através de uma glândula e por meio destes aparatos, injetá-lo em sua presa, ou predador, ocasionando modificações no metabolismo da vítima (BRASIL, 2019).

Assim, objetivando uma melhor compreensão textual, é importante promover à diferenciação entre veneno e peçonha. Pois, o veneno é uma substância (toxina) de origem animal, vegetal ou mineral, porém não é produzida por nenhuma glândula, nem pode ser inoculada naturalmente. Enquanto que a peçonha, por sua vez, é uma substância (uma única ou uma mistura de toxinas) de origem estritamente animal, produzida por uma glândula, capaz de alterar o metabolismo de outro animal quando inoculada através de um aparato natural do animal (SZPILMAN, 2012).

Em adição, considerando a ampla diversidade dos animais peçonhentos, torna-se também necessário classificar distintamente os agravos envolvendo os mesmos. Dessa forma, os acidentes por animais peçonhentos são divididos em vários tipos, tais como: escorpiônico (escorpiões, principalmente do gênero *Tityus*), loxoscélico (aranha-marrom), fonêutrico (aranha armadeira) e lonômico (lagarta) (SINAN, 2020).

Além disso, no que se refere aos acidentes ofídicos, estes são divididos em quatro tipos: botrópicos (acidentes com serpentes dos gêneros *Bothrops* e *Bothrocophias* - jararaca, jararacuçu, urutu, caíçaca, comboia); crotálicos (acidentes com serpentes do gênero *Crotalus* - cascavel); laquéuticos (acidentes com serpentes do gênero *Lachesis* - surucucu-pico-de-jaca) e elapídicos (acidentes com serpentes dos gêneros *Micrurus* e *Leptomicrurus* - coral-verdadeira) (BRASIL, 2020).

Tendo como referência o panorama mundial, estima-se que existam mais de 200.000 espécies de animais peçonhentos (PAVID, 2017). Entretanto, é impossível mensurar com precisão o total de espécies peçonhentas existentes, mas sabe-se, contudo, que estes números são elevados (GWALTNEY-BRANT, 2017). Todavia, de modo particular, no que se refere às espécies peçonhentas de interesse médico, uma pequena alíquota de aproximadamente 609

espécies foi catalogada em uma plataforma de base de dados universais até o momento, bem como 6.229 toxinas e 6.715 proteínas, a fim de auxiliar estudos promissores em Toxinologia (UNIPROT, 2020).

No âmbito do território brasileiro, dentre esses animais peçonhentos de interesse médico, destacam-se as serpentes peçonhentas e representantes do Filo Arthropoda. Bem como, um número vasto de outras Classes de animais peçonhentos relevantes, tais como: Arachnida (escorpiões e aranhas), Insecta, representados pelos himenópteros (abelhas, vespas, formigas e marimbondos), Lepidoptera (larvas de lepidópteros urticantes como *Lonomia obliqua*), Coleoptera (besouros do gênero *Paederus* – potó) e Chilopoda (lacrarias) (OLIVEIRA; COSTA; SASSI, 2013; SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO, 2016).

Nesse contexto, é necessário considerar o tamanho e as características territoriais do Brasil, uma vez que o mesmo possui uma ampla diversidade de biomas e de espécies animais. Especialmente, apresentando uma ampla variedade de animais peçonhentos e venenosos que pode impactar positivamente na manutenção das altas incidências desses agravos no nosso país (BARRETO *et al.*, 2010; MESCHIAL *et al.*, 2013).

Uma vez que ao longo dos anos, é notório o alto impacto das modificações ambientais produzidas pelo homem. Dessa feita, promovendo danos ambientais decorrentes da urbanização que interferem diretamente nas condições de qualidade e disponibilidade de habitats para os animais, inclusive, propiciando o contato dos animais peçonhentos com os humanos (OLIVEIRA; COSTA; SASSI, 2013).

Sendo importante mencionar que os acidentes por animais peçonhentos são muitas vezes acidentes ocupacionais ocorridos principalmente com pessoas que trabalham em atividades econômicas relacionadas ao campo, floresta e águas. Assim, as causas destes acidentes podem estar associadas a fatores como: diversidade zoológica e ecológica localregional, trabalho com proximidade aos meios naturais, altos índices pluviométricos, diferenças culturais (como a percepção do animal pela população), modificações antrópicas do meio ambiente, condições de trabalho precárias, dificuldade de atuação das equipes de vigilância em saúde do trabalhador onde estas atividades econômicas são desenvolvidas, e baixa escolaridade do trabalhador (BRASIL, 2019). Assim, tais fatores têm participação no incremento dos acidentes e, conseqüentemente, impacto para a saúde pública mundial (JORGE, 2015).

Estima-se que no mundo ocorram cerca de 5 milhões de casos anualmente e cerca de 94 mil óbitos, principalmente em áreas rurais da Ásia, África e América do Sul (BRASIL, 2019; D'AGOSTINI; CHAGAS; BELTRAME, 2011; SOUSA *et al.*, 2013). Desta forma, os acidentes por animais peçonhentos representam um relevante problema de saúde pública mundial,

principalmente nos países tropicais devido a sua alta incidência, gravidades e sequelas causadas pelos emponhamentos (BRASIL, 2011).

Os acidentes por animais peçonhentos, e em particular os acidentes ofídicos, foram incluídos pela Organização Mundial da Saúde na lista das doenças tropicais negligenciadas. Uma vez que, os mesmos acometem, em sua maioria, populações em situação de pobreza, vulnerabilidade, sem acesso à serviços de saúde e que vivem em áreas rurais dos países tropicais, incluindo o Brasil (SINAN, 2016).

É importante notificar que no Brasil, em agosto de 2010, esse agravo foi incluído na Lista de Notificação de Compulsória (LNC), publicada na Portaria nº 104, de 25 de janeiro de 2011 (revogada pela Portaria nº 1.271, de 6 de junho de 2014 (BRASIL, 2011).

De acordo com o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), somente em 2019, foram notificados 268.445 casos de acidentes por animais peçonhentos no território brasileiro (Tabela 1). Entre os quais, 156.507 casos (58,3%) foram acidentes escorpiônicos, seguidos de acidentes ofídicos com 30.703 casos (11,4%), dentre outros tipos de acidentes por animais peçonhentos notificados nesse intesício (SINAN, 2020).

TABELA 1 – Notificações de Acidentes por Animais Peçonhentos no ano de 2019 no Brasil, por Regiões, pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN

Região	Serpente		Aranha		Escorpião		Lagarta		Himenópteros		Outros		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Norte	10.278	33,5	1.196	3,3	5.697	3,6	369	6,2	1.228	5,6	2.301	14,0	21.069	7,8
Nordeste	8.645	28,2	2.589	7,0	69.155	44,2	945	15,9	8.898	40,2	5.695	34,7	95.927	35,7
Sudeste	6.587	21,5	11.631	31,6	67.524	43,1	2.476	41,7	6.839	30,9	5.083	30,9	100.140	37,3
Sul	2.247	7,3	20.176	54,9	4.301	2,7	1.745	29,4	4.022	18,2	2.108	12,8	34.599	12,9
Centro-Oeste	2.946	9,6	1.167	3,2	9.830	6,3	403	6,8	1.126	5,1	1.238	7,5	16.710	6,2
Total	30.703	100	36.759	100	156.507	100	5.938	100	2.2113	100	16.425	100	268.445	100

Fonte: SINAN, 2020.

No que se refere a estratificação destes dados nacionais supracitados, a Região Sudeste apresentou a maior prevalência de acidentes por animais peçonhentos, com 100.140 casos, logo em seguida, o Nordeste com 95.927 notificações, sendo a Bahia o estado com maior número de casos no referido período (24.876) (SINAN, 2020).

É sabido que os acidentes por animais peçonhentos representam a segunda causa de notificação epidemiológica nos Centros de Informação e Assistência Toxicológica (CIATox) existentes no Brasil (MESCHIAL *et al.*, 2013). Bem como, torna-se importante também destacar, que somente as intoxicações por medicamentos são mais prevalentes que os acidentes por animais peçonhentos no território brasileiro. (SINAN, 2020).

Contudo, apesar dos números nacionais crescentes ao longo dos últimos anos descrito anteriormente, é possível que os casos envolvendo animais peçonhentos ainda sejam subnotificados aos Centros de Informação e Assistência Toxicológica (CIATox). Nesse contexto, dentre as diversas variáveis envolvidas, temos: cultura popular disseminada de não procurar assistência médica pelas vítimas, que ignoram os acidentes e seus sintomas, levando assim ao uso irracional de medicamentos e/ou plantas medicinais, bem como pela incerteza do diagnóstico clínico (RODRIGUES, 2018; SILVINO, 2017).

Em adição, existem também questões operacionais como a indiferença dos profissionais de saúde em relação à notificação, negligenciando a importância dos sistemas de notificação devidamente atualizados para o desenho epidemiológico dos empeçonhamentos no nosso país (SILVINO, 2017).

Diante disto, Vital Brazil iniciou estudos acerca de serpentes do gênero *Bothrops*, em 1901, e desde então, os acidentes envolvendo estes animais apresentam um perfil inalterado, acompanhando o panorama dos estudos nacionais e internacionais (RODRIGUES, 2018). As serpentes deste gênero possuem alta capacidade de adaptação aos diversos tipos de ambientes, sendo responsáveis pela maioria dos acidentes ofídicos em diferentes regiões do Brasil e do mundo (GUIMARÃES; PALHA; SILVA, 2015).

2.2 Acidentes Botrópicos

2.2.1 Epidemiologia

Em virtude da ampla variedade de espécies encontradas na fauna brasileira, considerada uma das mais diversificadas do mundo, é possível identificar duas famílias de serpentes peçonhentas e de importância médica: Viperidae, representada pelos gêneros: *Bothrops* (responsáveis por cerca de 75- 90% dos acidentes no país), *Crotalus* (6-9%) e *Lachesis* (1%); e a família Elapidae, representada pelo gênero *Micrurus* (0,5%) (MACHADO; BOCHNER; FISZON, 2012).

Segundo o SINAN, em 2019, entre os 26.802 casos de ofidismo, cerca de 20.897 (78%) foram ocasionados por serpentes do gênero *Bothrops* (Tabela 2), apresentando um percentual de aumento de 11,14% (2.095 casos) nos últimos 4 anos e ocasionando 332 óbitos entre 2016 e 2019. No mesmo período, a Região Norte apresentou maior número de notificações, com 31.371 casos (39,2%), seguido do Sudeste com 16.842, ou seja, 21,5% dos casos no Brasil.

TABELA 2 – Notificações de Acidentes Botrópicos no período de 2016 a 2019 no Brasil, pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN

Ano	2016		2017		2018		2019		TOTAL		
	Regiões	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	Norte	7.302	38,8	7.609	37,5	7.995	40,0	8.465	40,5	31.371	39,2
	Nordeste	3.961	21,1	4.079	20,1	3.856	19,3	4.569	21,9	16.465	20,6
	Sudeste	3.546	18,9	4.457	22,0	4.638	23,2	4.201	20,1	16.842	21,1
	Sul	1.789	9,5	1.801	8,9	1.499	7,5	1.493	7,1	6.582	8,2
	Centro-Oeste	2.204	11,7	2.351	11,6	1.978	9,9	2.169	10,4	8.702	10,9
	Total	18.802	100	20.297	100	19.966	100	20.897	100	79.962	100

Fonte: SINAN, 2020.

Em relação ao último ano de notificação, verifica-se que a região Norte registrou maior número de acidentes botrópicos (8.465; 40,5%). Esta região é caracterizada por ser uma das regiões menos industrializadas do país, sendo a mais rica em biodiversidade do país, devido à grande extensão da Floresta Amazônica, portanto sua economia é baseada no extrativismo vegetal e mineral (KOH; ARMUGAN; JEYASSELAN, 2006).

Desta forma, a ocorrência dos acidentes ofídicos está geralmente relacionada a fatores climáticos e ao aumento da atividade humana nos trabalhos do campo (MOURA; MOURÃO; SANTOS, 2015). Contudo, apesar do elevado número de casos, na Amazônia brasileira ainda são poucos os estudos sobre acidentes ofídicos e dados epidemiológicos precisos, principalmente no Estado do Pará, que registrou o maior número de casos em 2019 (4.643), 54,85% das notificações da região Norte (SINAN, 2020).

No que se refere à Região Nordeste, constata-se que o Estado da Bahia apresentou o maior número de acidentes botrópicos, com 6.661 casos e 40,5% do total de notificações do Nordeste entre 2016 a 2019, apresentando o mesmo padrão para o ano de 2019, seguido do Estado do Maranhão, com 3.847 casos ao todo, e 1.300 no ano de 2019 (Tabela 3).

A predominância de acidentes com serpentes do gênero *Bothrops* na Bahia pode ocorrer além da maior prevalência de atividades agropecuárias, como também pela agressividade natural destas espécies, principalmente *B. leucurus*, *B. jararaca* e *B. bilineata*, e sua grande diversidade, resultando na plasticidade ecológica das mesmas, que permite a adaptação a alterações climáticas e ambientes antropizados (NASCIMENTO; CARMO JÚNIOR; BRAGA, 2017; WASKO; SASA, 2010).

De uma forma geral, no que se refere ao perfil epidemiológico dos acidentes botrópicos, a maioria das notificações dos últimos quatro anos (2016 a 2019) remete à faixa etária de 20 a 39 anos (27.431; 34,6%), do gênero masculino (62.314; 77,82%), residentes na zona rural e que

exercem atividades laborais no campo, principalmente agricultores (BRASIL, 2019; (NASCIMENTO; CARMO JÚNIOR; BRAGA, 2017; SINAN, 2020).

TABELA 3 – Notificações de Acidentes Botrópicos na Região Nordeste, pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN, no período de 2016 a 2019

Ano	2016		2017		2018		2019		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Estados										
Alagoas	102	2,6	102	2,5	90	2,3	101	2,2	395	2,4
Paraíba	222	5,6	206	5,1	193	5,0	241	5,3	862	5,2
Sergipe	54	1,4	78	1,9	61	1,6	81	1,8	274	1,7
Rio Grande do Norte	219	5,5	252	6,2	233	6,0	352	7,7	1.056	6,4
Pernambuco	282	7,1	217	5,3	252	6,5	276	6,0	1.027	6,2
Piauí	98	2,5	96	2,4	109	2,8	132	2,9	435	2,6
Bahia	1.776	44,8	1.834	45,0	1.508	39,1	1.543	33,8	6.661	40,5
Ceará	454	11,5	460	11,3	451	11,7	543	11,9	1.908	11,6
Maranhão	754	19,0	834	20,4	959	24,9	1.300	28,5	3.847	23,4
Total	3.961	100	4.079	100	3.856	100	4.569	100	16.465	100

Fonte: SINAN, 2020.

Em adição, o sistema também registrou 332 óbitos no período de 2016 a 2019, ocasionados por serpentes do gênero *Bothrops*, entre os quais, o Nordeste registrou 101 óbitos, ficando atrás somente da região Norte. O Estado da Bahia apresentou maior índice, com 48 mortes (SINAN, 2020), conseqüentemente, a demora no atendimento, a resistência da própria vítima e a necessidade de deslocamento podem corroborar com as taxas de letalidade (NASCIMENTO; CARMO JÚNIOR, BRAGA, 2017).

Em relação ao Estado da Paraíba, no período em questão, foram notificados 862 casos, perfazendo 5,2% de registros na Região do Nordeste. Em um estudo realizado por Saraiva *et al.* (2012), foram registrados 1.938 casos de acidentes botrópicos na Paraíba, o que corresponde a cerca de 63% das notificações na região paraibana, sendo as espécies *B. erythromelas*, *B. leucurus* e *B. neuwiedi* consideradas endêmicas do estado (OLIVEIRA *et al.*, 2010).

2.2.2 Biologia das Serpentes do gênero *Bothrops*

O Brasil conta atualmente com 405 espécies de serpentes e 442 subespécies, sendo 62 peçonhentas e 40% do total de serpentes registradas consideradas endêmicas (UETZ; FREED; HOSEK, 2020; COSTA; BÉRNILS, 2018).

De modo geral, as serpentes estão classificadas no Reino Animalia, Filo Chordata, Classe Reptilia, Ordem Squamata e subordem Ophidia. A Família Viperidae é representada por

três subfamílias: Viperinae com 102 espécies, Azemiopinae com 2 e Crotalinae, 243 espécies (UETZ; FREED; HOSEK, 2020).

Particularmente, a subfamília Crotalinae possui 12 gêneros, sendo *Bothrops* o de maior ocorrência no continente Americano, possuindo ampla distribuição, desde o cerrado a caatinga. Bem como, áreas insulares entre a América Central e do Sul e até ilhas oceânicas, a exemplo da espécie *Bothrops insularis* (Jararaca-ilhoa) (AMARAL, 1921), endêmica da Ilha da Queimada Grande (SP) (ALVES *et al.*, 2019; DAL VECHIO *et al.*, 2018). Em adição, quarenta e cinco espécies estão alocadas em seis grupos distintos: *alternatus*, *jararaca*, *neuwiedi*, *atrox*, *taeniatus* e *jararacussu* (DAL VECHIO *et al.*, 2018).

No Brasil, existem 37 espécies da Família Viperidae, distribuídas nos gêneros *Bothrocophias*, *Bothrops*, *Crotalus* e *Lachesis*, sendo o gênero *Bothrops* responsável por aproximadamente 90% dos casos registrados atualmente. Possuindo 28 espécies, sendo 14 endêmicas do Brasil, incluindo *Bothrops erythromelas* (AMARAL, 1923), o gênero *Bothrops* é amplamente distribuído nos estados nordestinos, particularmente no Piauí, Ceará, Rio Grande do Norte, Alagoas, Sergipe, Bahia e Paraíba (COSTA; BÉRNILS, 2018).

Além disso, o mesmo tem sido bastante discutido no âmbito taxonômico, sofrendo algumas alterações fundamentadas em estudos filogenéticos baseados em características morfológicas e moleculares (JORGE, 2015). Nesse contexto, Fenwick *et al.* (2009) e Wallach; Williams; Boundy (2014) classificaram *B. erythromelas* como *Bothropoides erythromelas*, todavia a nomenclatura ainda se apresenta como recente e divergente, e deste modo não tem sido amplamente empregada nas publicações da área (JORGE, 2015).

2.2.2.1 *Bothrops erythromelas* (Amaral, 1923)

De acordo com relatos científicos, *B. erythromelas* é a principal espécie responsável pelos acidentes na região Nordeste do país, sendo popularmente conhecida como jararaca-da-seca. É sabido que a mesma mede aproximadamente 54 cm, podendo os adultos chegarem a 1,5 m (sendo a menor espécie do gênero). Em adição, as fêmeas são vivíparas, com um período de gestação entre 123 dias, podem produzir ninhadas de 3 a 35 filhotes nascidos com cerca de 30 centímetros (JORGE *et al.*, 2015; NERY *et al.*, 2016).

O nome específico, “*erythromelas*”, é derivado das palavras do grego clássico ἐρυθρός (érythrós), que significa "vermelho", e μέλας (mélas), que significa "preto". Uma vez que, refere-se à coloração da serpente, que pode ser variada de acordo com as características adaptativas do animal. De modo geral, sua cabeça é marrom a marrom avermelhada e

dorsalmente, é marrom avermelhado com uma dupla série de cores com marcas triangulares marrons escuras, que podem ser alternadas ou opostas (CARVALHO, 2019; JORGE *et al.*, 2015) (Figura 1).

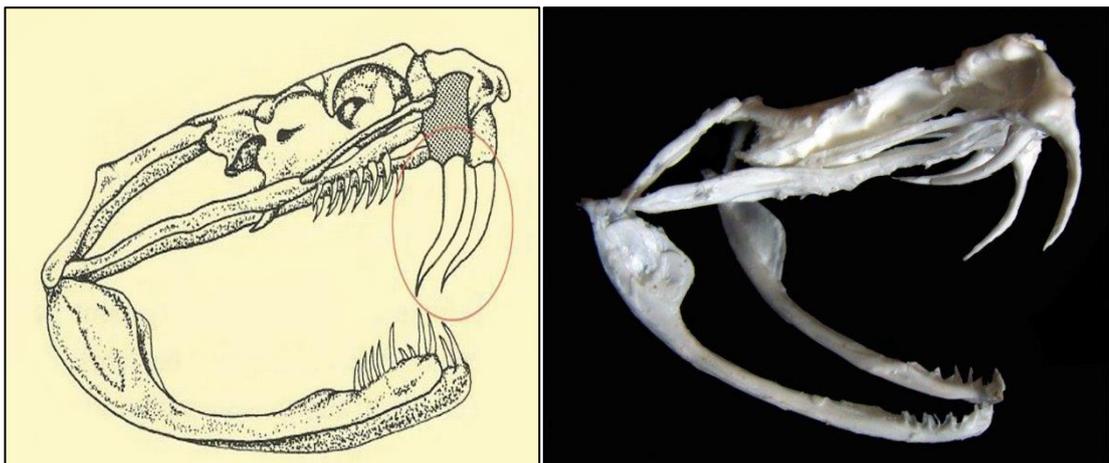
FIGURA 1 – Espécime de *B. erythromelas*



Fonte: Reprodução/ Pedro Medeiros, 2017

Morfologicamente, esses animais apresentam dentição do tipo solenóglifa (par de presas "ocas" com um canal injetor de peçonha) (Figura 2), presença de fosseta loreal entre o olho e narina, cabeça triangular e cauda lisa (BÔTO, 2016).

FIGURA 2 – Dentição ofídica do tipo solenóglifa



Fonte: STICH *et al.*, 2015

Além disso, as serpentes do gênero *Bothrops* possuem hábitos noturnos ou crepusculares, apresentam preferência por ambientes úmidos e comportamento agressivo e

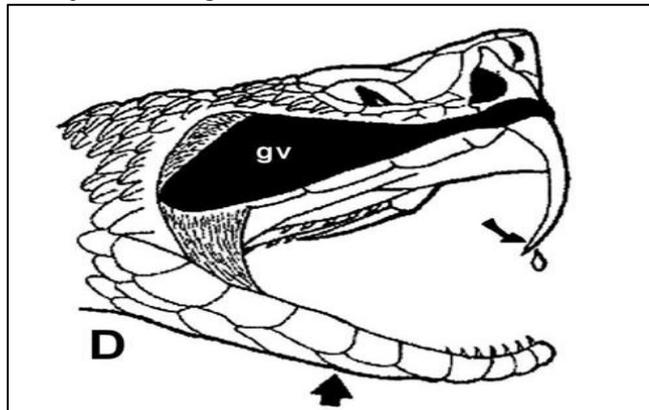
silencioso, podendo atacar ao menor sinal de ameaça. Entretanto, estão cada vez mais presentes em áreas urbanas e suburbanas, devido à ação antrópica e consequentemente a destruição de seu hábitat natural (CARVALHO, 2019; MOURA; MOURÃO, 2012).

Estas condições citadas anteriormente podem estar relacionadas com o crescente número de acidentes botrópicos no Brasil, uma vez que em áreas urbanas, o acúmulo de resíduos domésticos e seu descarte inadequado, associados à falta de saneamento básico, são fatores que contribuem para a proliferação de roedores, fonte de alimento atrativa para as serpentes (NASCIMENTO; CARMO JÚNIOR, BRAGA, 2017).

2.2.3 Peçonha Botrópica

É sabido que as serpentes do gênero *Bothrops* possuem um mecanismo inoculador especializado e aperfeiçoado, e sua peçonha é utilizada como mecanismo de ataque para incapacitar a presa, defesa contra predadores e também auxilia na digestão do alimento. O veneno é produzido e mantido nas glândulas de Duvernoy, órgãos presentes em pares na base da cabeça do animal (Figura 3) (SILVA *et al.*, 2014).

FIGURA 3 - Esquema ilustrativo da localização da glândula de Duvernoy (gv) em serpente com dentição solenóglifa



Fonte: Adaptado de Kardong, 1983.

No momento da mordedura, os músculos ao redor da glândula se contraem, fazendo com que a peçonha passe através dos ductos lobulares para as longas presas retráteis, que ao perfurarem a presa, depositam a peçonha no tecido muscular e/subcutâneo da vítima (LOBO *et al.*, 2014).

De modo geral, a família Viperidae apresenta o crânio mais especializado e um eficiente sistema de inoculação, pois apresenta um maxilar extremamente móvel, um longo osso

pterigoide, uma glândula de veneno, com um amplo lúmen que contém uma grande quantidade de secreção, bem como uma glândula acessória bem diferenciada. Desse modo, espécies dessa família apresentam-se mais eficientes quanto ao mecanismo de inoculação e ao acúmulo de secreção quando comparado à família Elapidae por exemplo (SERAPICOS, 2006).

Em relação às peçonhas ofídicas, essas são compostas em sua grande maioria (90 a 95%) por proteínas, que são as principais responsáveis pelos efeitos biológicos das referidas peçonhas (KOH; ARMUGAN; JEYASSELAN, 2006). A menor parte, a porção não-proteica possui componentes inorgânicos, tais como cálcio, cobre, ferro, potássio, magnésio, manganês, sódio, fósforo, cobalto e zinco. De modo particular, estando os mesmos relacionados aos mecanismos catalíticos de alguns componentes enzimáticos livres, pequenos peptídeos, carboidratos, fosfolipídeos e aminas biogênicas (MARKLAND, 1998; WARREL, 2010).

Todavia, apesar de constituírem o gênero de serpentes de maior importância na saúde pública brasileira, nem todas as peçonhas das espécies do gênero *Bothrops* tiveram seus proteomas descritos (BÔTO, 2015).

No contexto global dos acidentes botrópicos, essa limitação nacional é preocupante uma vez que, embora a sintomatologia apresentada pelas vítimas dos acidentes botrópicos sejam semelhantes, a composição da peçonha pode ser influenciada por inúmeros fatores. Nesse contexto, destacam-se: o potencial de deriva genética, variação de gênero, variações ontogenéticas (idade) e regiões geográficas diferentes, o que pode influenciar na resposta terapêutica do indivíduo (CALVETE *et al.*, 2009; JORGE, 2015).

É relevante pontuar que a peçonha botrópica é constituída por proteínas enzimáticas; Fosfolipase A₂ (PLA₂), L-amino ácido oxidase (LAO), metaloproteases dos venenos de serpentes (SVMP's), serinoproteases, hialuronidasas, nucleotidasas, fosfodiesterases, bem como as proteínas não enzimáticas; miotoxinas sem atividade de fosfolipase, lectinas tipo C, desintegrinas, fatores de crescimento e proteínas secretórias ricas em cisteínas (NERY *et al.*, 2016; SENISE, 2014; YAMASHITA, 2013).

De acordo com diversos relatos científicos publicados, estes compostos podem agir sinergicamente e produzirem algum efeito citopático, podem produzir o efeito a partir de um grupo específico de componentes ou ainda através da ação de toxinas isoladas (SILVA *et al.*, 2014; YAMASHITA, 2013).

De modo particular, as fosfolipases constituem uma classe de proteínas designadas de acordo com o sítio de clivagem sobre o qual atuam. Assim, as fosfolipases do tipo A₂ (PLA₂), compreendem uma grande família de proteínas com funções enzimáticas análogas (PASCHOAL, 2015). Dentre as quais, incluem a hidrólise de fosfolipídeos, e consequente

participação na geração de mediadores lipídicos e segundos mensageiros que desempenham funções importantes na regulação das atividades celulares (BURKE; DENNIS, 2009; PASCHOAL, 2015).

As peçonhas ofídicas são abundantes em PLA₂, que desempenham um evidenciado papel na digestão, como na hidrólise de fosfolípídeos. Bem como, também exercem atividades farmacológicas e/ou tóxicas como neurotoxicidade, miotoxicidade, cardiotoxicidade, hemorrágica, hemolítica, edema, efeitos pró-coagulantes e anticoagulantes (JORGE, 2015; MONTECUCCO; GUTIÉRREZ; LOMONTE, 2008; PASCHOAL, 2015).

Adicionalmente, em relação as L-amino ácido oxidase (LAAO), essas são flavoenzimas diméricas, glicosiladas, enantiosseletivas que catalisam a desaminação oxidativa estereoespecífica de uma ampla gama de L-aminoácidos, para formar alfa-cetoácidos, amônia e peróxido de hidrogênio (JORGE, 2015; TÖNISMÄGI *et al.*, 2006). De modo especial, este último aparenta estar relacionado à toxicidade da peçonha, bem como pela ativação da agregação plaquetária sinalizadora (CISCOTTO *et al.*, 2009; LU; CLEMETSON; CLEMETSON, 2005) e atividade edematogênica (ALVES, 2007).

As metaloproteases e serinoproteases são complexos da protease que auxiliam na digestão da presa pela serpente, desta forma influenciam na sequência de eventos da coagulação sanguínea, promovendo danos teciduais (JORGE, 2015). A maioria delas são farmacologicamente ativas, entretanto, algumas necessitam de cofatores como Zn²⁺, Ca²⁺ e fosfolípídeos para exercerem atividade (DOLEY; KINI, 2009).

Ao longo do tempo, alguns estudos proteômicos relatam que dentre as toxinas com alta atividade enzimática, as metaloproteases são as mais expressas em serpentes da família Viperidae. Particularmente, elas podem compreender no mínimo 30% do total de proteínas presentes nas peçonhas e são responsáveis também pela indução de hemorragia local e sistêmica (FOX; SERRANO, 2008; RODRIGUES *et al.*, 2012; KOHLHOFF *et al.*, 2012).

É sabido que as fosfolipases e hialuronidases são responsáveis pela ação necrosante da peçonha sobre os tecidos, podendo haver liponecrose, mionecrose e lise das paredes vasculares, sendo que estas lesões podem ser agravadas por infecções secundárias (FERREIRA, 2010).

Apesar das suas atividades farmacológicas não estarem claramente definidas, as nucleotidases são encontradas na maioria das peçonhas das serpentes e podem atuar como inibidores da agregação plaquetária (JORGE, 2015; MITRA; BHATTACHARYYA, 2014). De modo semelhante, as fosfodiesterases ainda não possuem seu papel claramente compreendido na patogênese do empeçonhamento (TRUMMAL *et al.*, 2014).

As desintegrinas constituem um grupo não-enzimático de pequenas moléculas que se ligam seletivamente a moléculas de integrinas; possuem domínios ricos em cisteína e lectinas tipo-C, geralmente conjugadas a metaloproteases (JORGE, 2015). Sendo importante mencionar que domínios ricos em cisteína são capazes de aumentar o rolamento de leucócitos na microcirculação. Bem como, inibir a agregação plaquetária induzida pelo colágeno, cooperando para os efeitos hemorrágicos (BÔTO, 2015; CALVETTE *et al.*, 2009; JORGE, 2015).

Além disso, as proteínas com domínios de lectinas tipo C interagem com receptores destas em plaquetas, e ainda induzem distúrbios da coagulação como atividades hemaglutinantes, agregação plaquetária e inibição da atividade da trombina (CALVETE *et al.*, 2005; JORGE, 2015).

Especialmente, em relação à espécie *B. erythromelas*, sua peçonha apresenta algumas particularidades, uma vez que seu potente efeito pró-coagulante ocorre via ativação de fatores da coagulação e não por atividade trombina-símile, tendo o mais potente ativador do Fator X em relação às outras espécies (BÔTO, 2016).

Sua peçonha apresenta quatro componentes isolados e caracterizados até o momento: Peptídeo Potenciador de Bradicinina (BPP), que age inibindo a enzima conversora de angiotensina I (ECA), aumentando o efeito hipotensor da bradicinina em circulação, podendo contribuir para o choque cardiovascular (BÔTO, 2016), além do Fator de Crescimento Endotelial Vascular de Veneno de Serpente (svVEGF) mediando o efeito hipotensor (AZEVEDO *et al.*, 2001). Bem como, Fosfolipase A₂ Ácida (Asp49) relacionada com o efeito antiplaquetário e inflamatório (MODESTO *et al.*, 2006), e por fim uma metaloprotease denominada de Berythactivase (JORGE, 2015; SILVA *et al.*, 2003) (Tabela 4).

A Berythactivase corresponde à 5% da peçonha bruta, contém metaloprotease, e domínios ricos em cisteína e do tipo semelhante à desintegrina, e embora a sua estrutura esteja relacionada a metaloproteases hemorrágicas da peçonha da serpente, consiste em um ativador de protrombina, não-dependente de Ca²⁺ ou de fosfolípídeo para a sua atividade, com baixa atividade fibrinolítica e ausência de ação hemorrágica local (SILVA *et al.*, 2003).

Contudo, demonstrou-se que a berythactivase possui atividades pró-inflamatórias, como suprarregulação da expressão endotelial de ICAM-1, liberação de Fator de Von Willebrand, Prostaglandina I₂ (PGI₂) e Interleucina-8 (IL-8) e geração de Óxido Nítrico (NO) (SILVA *et al.*, 2003; SCHATNER *et al.*, 2005). Esta característica, devido à presença da Berythactivase, não é encontrada para a maioria das metaloproteases em peçonhas ofídicas, incluindo Ativadores de Protrombina em espécies como *B. atrox* e *B. neuwiedi* (SILVA *et al.*, 2003).

TABELA 4 – Composição proteica geral da peçonha da serpente *Bothrops erythromelas*

CLASSE DE TOXINA	OCORRÊNCIA RELATIVA (PERCENTUAL DO TOTAL DE PROTEÍNA DA PEÇONHA)
P-I SVMPs (Metaloproteínas)	2,7 – 14,4%
P-III SVMPs (Metaloproteínas)	29,8 – 45,5%
PLA2s (Fosfolipases A2)	10,1 – 13,8%
SVSPs (Serinoproteínas)	4,0 – 9,7%
BPPs (Peptídeos Potencializadores de Bradicinina)	9,3 – 14,5%
svVEGFs (Fatores de crescimento endotelial vascular)	1,3 – 2,7%
Desintegrinas	3,4 – 8,9%
CTLs	8,4 – 21,6%

Fonte: Jorge *et al.*, 2015; Silva, 2018.

Conseqüentemente, devido ao consumo dos Fatores de Coagulação II, X, V, VIII, essenciais para a hemostasia *in vivo*, as vítimas dos acidentes com *B. erythromelas* podem desenvolver Coagulação Intravascular Disseminada seguida por Incoagulabilidade Sanguínea (ROCHA *et al.*, 2008).

Desta forma, *B. erythromelas* destaca-se das demais representantes do gênero, uma vez que sua peçonha possui alta atividade coagulante, não apresentando ação trombina-símile (ação similar à trombina), ou seja, serinoproteases que atuam diretamente, convertendo o fibrinogênio em fibrina, o que se verifica em outras peçonhas botrópicas (SILVA *et al.*, 2003).

2.3 Fisiologia da Coagulação

O sistema hemostático consiste no equilíbrio entre mecanismos pró-coagulantes e anticoagulantes, integrados a um processo de fibrinólise. De modo que plaquetas, fatores de coagulação (Tabela 5), inibidores da coagulação, componentes do mecanismo fibrinolítico e vasos sanguíneos atuem sinergicamente nos processos de manutenção da hemostasia (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

Em 1964, foi proposto um modelo clássico para os eventos que ocorriam durante o processo de coagulação (MACFARLANE, 1964; DAVIE; RATNOFF, 1964). Denominado como "cascata da coagulação", este modelo estava baseado na premissa de que a coagulação ocorria por meio de ativação proteolítica de maneira sequencial de pró-enzimas por proteases

do plasma, resultando na formação de trombina que possui o papel de transformação do fibrinogênio em fibrina estável (FERREIRA *et al.*, 2010).

O modelo clássico de cascata é dividido em vias extrínseca e intrínseca, no qual a primeira via envolve elementos do sangue e elementos que não estariam presentes no espaço intravascular, e a segunda via seria iniciada por componentes presentes no espaço intravascular. Ambas as vias consistem em ativações por contato e confluem em uma via comum a partir da ativação do fator X (fator Stuart-Prower), conseqüentemente desencadeando geração de trombina e formando fibrina (FERREIRA *et al.*, 2010; LOTSPEICH-STEININGER, 1992).

TABELA 5 – Características dos Fatores da Coagulação Humana

Número dos Fatores	Nomenclatura descritiva	Concentração Plasmática (μ g/mL)	Forma ativa
Fator I	Fibrinogênio	2.600,0	Subunidade de fibrina
Fator II	Protrombina	100,0	Serinoprotease
Fator III	Fator Tecidual	ND	Receptor/cofator
Fator V	Fator lábil	6,6	Cofator
Fator VII	Proconvertina	0,5	Serinoprotease
Fator VIII	Fator anti-femofílico	0,2	Cofator
Fator IX	Fator de Christmas	5,1	Serinoprotease
Fator X	Fator Stuart-Prower	10,0	Serinoprotease
Fator XI	Antecedente de tromboplastina plasmática	4,8	Serinoprotease
Fator XII	Fator Hageman Fator estabilizador da fibrina	40,0	Serinoprotease Transglutaminase
Fator XIII	Pré-caliceína (fator Fletcher) HMWK (fator Fitzgerald)	20,0	Serinoprotease Cofator

Fonte: Adaptado de RODRIGUES *et al.*, 2012; HOFFBRAND; MOSS, 2013.

Este modelo clássico, representou uma importante ferramenta para o avanço em estudos da coagulação, entretanto, nos últimos anos, tem apresentado falhas a exemplo do fato de que as vias extrínseca e intrínseca podem não operar como vias independentes, bem como explicar completamente os fenômenos hemostáticos *in vivo* nos contextos fisiológicos e patológicos (HOFFMAN, 2003; MONROE; HOFFMAN, 2009; RIDDEL Jr *et al.*, 2007). Desta forma, desenvolveu-se um modelo para a hemostasia baseado em superfícies celulares, que enfatiza a interação dos fatores da coagulação com superfícies celulares específicas e parece ser capaz de explicar muitas questões até então não elucidadas (SILVA; MELO, 2016).

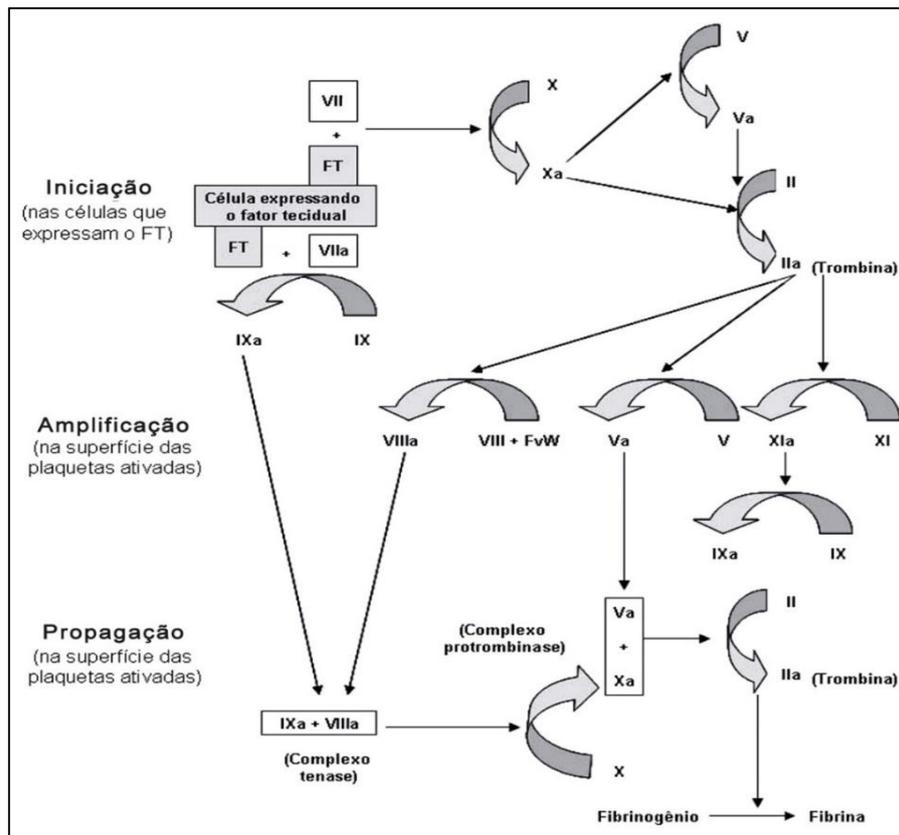
Atualmente, postula-se que o modelo de coagulação apresenta o envolvimento celular como auxílio para as reações na coagulação que se iniciam através da exposição do fator

tecidual (FT) na corrente sanguínea, iniciando o processo que é dividido em quatro fases: iniciação, amplificação, propagação e finalização (SILVA; MELO, 2016).

2.3.1 Fase de Iniciação

O processo de coagulação sanguínea tem início pela exposição do Fator tecidual (FT) na corrente sanguínea, em resposta ao dano celular. O TF está ligado à membrana das células ao redor do leito vascular, mas não se apresenta de forma constitutiva nas células endoteliais (FERREIRA *et al.*, 2010; PRICE; THOMPSON; KAM, 2004). Uma vez exposto, o FT atua como receptor e cofator para o fator VII circulante no plasma, ativando-o em FVIIa, e formando o complexo FVIIa/FT, que por sua vez ativa pequenas quantidades dos fatores IX e X em FIXa e FXa que possuem papéis diferentes no processo de coagulação (SILVA; MELO, 2016) (Figura 4).

FIGURA 4 - Modelo da Coagulação baseado em superfícies celulares



Fonte: VINE, 2009.

Posteriormente, o FXa se liga ao FVa, formando o complexo Protrombinase na superfície da célula que expressa o FT (FERREIRA *et al.*, 2010) que converte pequenas

quantidades de Protrombina (Fator II) em Trombina, que inicialmente é insuficiente para formação do coágulo, entretanto, é capaz de ativar os fatores V, VIII, XI e receptores da superfície plaquetária (MONROE; HOFFMAN, 2009; VINE, 2009). Desta forma, o processo de coagulação segue para a fase de amplificação

2.3.2 Fase de Amplificação

A etapa de amplificação tem seu início a partir do efeito de pequenas quantidades de trombina gerada na etapa de iniciação (SILVA; MELO, 2016), e possui várias funções importantes, sendo que a ativação máxima de plaquetas é a principal delas, que conseqüentemente alteram a permeabilidade de suas membranas, permitindo assim a entrada dos íons cálcio e saída de substâncias quimiotáticas que irão atrair os fatores da coagulação para sua superfície, liberando o Fator V parcialmente ativado (FERREIRA *et al.*, 2010; PÉREZ-GÓMEZ; BOVER, 2007).

Ainda, durante a lesão vascular, as plaquetas que extravasam para o compartimento extravascular se ligam ao colágeno e a outros componentes da matriz extracelular, onde são parcialmente ativadas, resultando em um tampão plaquetário responsável pela hemostasia primária (FERREIRA *et al.*, 2010).

A trombina formada durante a fase de iniciação também promove a ativação dos cofatores FV e FVIII na superfície das plaquetas ativadas. Somente quando há dano vascular, as plaquetas e o FVIII, que está ligado ao fator de von Willebrand (FvW), podem atravessar para o compartimento extravascular, devido a seu grande tamanho (FERREIRA *et al.*, 2010).

É imprescindível mencionar que o FvW é uma glicoproteína grande, rica em cisteína, codificado pelo cromossomo 12, sintetizado por células endoteliais e megacariócitos e armazenado nos corpúsculos de Weibel-Palade das células endoteliais e grânulos específicos α das plaquetas. Também está envolvido no transporte do fator VIII, na adesão dependente das condições de fluxo das plaquetas à parede vascular e a outras plaquetas (agregação) (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

De modo adicional, na fase de amplificação, a ação da trombina sobre o fator VIII ativa-o e promove sua dissociação do FvW, que mediará a adesão e agregação plaquetárias no sítio da lesão (FERREIRA *et al.*, 2010; MONROE, 2006).

Bem como a ativação de FXI a FXIa na superfície da plaqueta. De forma simultânea, através de mecanismos quimiotáticos, estes fatores são atraídos para a superfície das plaquetas, onde se iniciará a fase de propagação (PÉREZ-GÓMEZ; BOVER, 2007; VINE, 2009).

2.3.3 Fase de Propagação

A fase de propagação é caracterizada pelo recrutamento de um grande número de plaquetas para o sítio da lesão e pela produção dos complexos tenase e protrombinase na superfície das plaquetas ativadas (VINE, 2009).

O FIXa ativado durante a fase de iniciação liga-se ao FVIIIa na superfície das plaquetas, formando o complexo tenase, que por sua vez, ativa o fator X em FXa, que se associa ao FVa ligado à plaqueta durante a fase de amplificação. Assim, resultando na formação do complexo protrombinase, responsável por converter grande quantidade de protrombina em trombina. Dessa forma, sendo responsável pela clivagem do fibrinogênio em monômeros de fibrina, que polimerizam para consolidar o tampão plaquetário inicial, tornando-se um coágulo estável de fibrina sob ação do Fator XIII ativado (FERREIRA *et al.*, 2010).

2.3.4 Fase de Finalização e Fibrinólise

Quando o coágulo de fibrina se instala sobre a área da lesão, o processo de coagulação deve ser limitado neste sítio, para evitar a oclusão trombótica do vaso. Diante disto, quatro anti-coagulantes naturais devem intervir no controle da disseminação da ativação da coagulação: o inibidor da via do fator tecidual (TFPI), a proteína C (PC), a proteína S (PS) e a antitrombina (AT) (FERREIRA *et al.*, 2010).

O TFPI consiste em uma proteína secretada pelo endotélio, que forma um complexo quaternário FT/FVIIa/FXa/TFPI, inativando os fatores ativados e limitando a coagulação (MALY *et al.*, 2007). Enquanto que a proteína C é uma glicoproteína plasmática dependente de vitamina K, cuja síntese, quando ativada, promove a proteólise dos cofatores Va e VIIIa. A atividade da proteína C é aumentada por outro cofator dependente de vitamina K, a proteína S.

Desta forma, as proteínas C e S, possuem a capacidade de inativar os cofatores procoagulantes FVa e FVIIIa (VINE, 2009). Por fim, a antitrombina (AT), inibe a atividade da trombina e outras serinoproteases como FIXa, FXa, FXIa e FXIIa (FERREIRA *et al.*, 2010).

Após o reparo da lesão, o sistema fibrinolítico entra em ação, dissolvendo depósitos de fibrina, processo este que se chama fibrinólise e é regulada por proteínas ativadoras serinoproteases, metaloproteases e proteínas inibidoras como as serpinas (SILVA; MELO, 2016, RODRIGUES *et al.*, 2012).

No processo de formação do coágulo, o plasminogênio (PLG), que consiste em uma enzima plasmática inativa, é incorporada ao coágulo, sendo ativada por duas vias de ativação.

A primeira via é mediada pelo ativador tissular de PLG-tPA (*tissue-type plasminogen activator*), que converte o PLG em plasmina, que consiste em uma serinoprotease capaz de degradar a rede de fibrina em produtos de degradação solúveis (PDF). A afinidade entre tPA e PLG é baixa, entretanto, quando há formação de coágulo de fibrina, essa afinidade se eleva, potencializando a ação do tPA (RODRIGUES *et al.*, 2012).

A segunda via de ativação ocorre pela ligação do uPA (*urokinase-type plasminogen activator*), que também é produzido após a ativação da coagulação. O uPA converte o PLG em plasmina e conseqüentemente ativa as metaloproteínases envolvidas na degradação da matriz extracelular e no remodelamento tecidual (WOHNER, 2008).

A dissolução da fibrina também é mediada por proteínas inibidoras, que atuam diretamente nos ativadores de PLG (*plasminogen activator inhibitors*), inibidores de plasminogênio 1 (PAI-1), inibidor de plasminogênio 2 (PAI-2) e pela trombomodulina (TM). Algumas proteases inibidoras podem atuar na plasmina, como a $\alpha 2$ -antiplasmina e $\alpha 2$ -macroglobulina (RODRIGUES *et al.*, 2012; RIJKEN; SAKHAROV, 2001).

Em síntese, todo o processo de coagulação ocorre através de etapas sequenciais e essenciais, que podem ser descritas como hemostasia primária e secundária. Após o reparo no sítio da lesão, o sistema fibrinolítico ou hemostasia terciária, atua no restabelecimento do fluxo sanguíneo, refreando a coagulação excessiva e desnecessária. O desequilíbrio destas etapas pode acarretar distúrbios hemorrágicos graves, comprometendo a saúde do indivíduo (RODRIGUES *et al.*, 2012).

2.4 Sintomatologia do empeçonhamento por *B. erythromelas*

De um modo geral, o quadro clínico apresentado pela vítima inclui manifestações locais como equimose, bolhas, necrose, dor e edema. O empeçonhamento por *B. erythromelas* também é caracterizado pelo rápido desenvolvimento de um processo inflamatório no local de injeção da peçonha. Observou-se que a peçonha de *B. erythromelas* induz uma resposta imunomoduladora *in vitro*, através da produção de interferon γ (IFN- γ), IL-6 e NO, o que demonstra o seu potencial pró-inflamatório (LUNA *et al.*, 2010).

A fisiopatologia da formação de edema é multifatorial, envolvendo ação direta dos componentes da peçonha na microvasculatura, aumento da permeabilidade dos capilares e vênulas, e o efeito de mediadores endógenos liberados pelos componentes do veneno, como histamina e prostaglandinas (FÉLIX-SILVA *et al.*, 2017; GUTIERREZ *et al.*, 2013). Essa resposta geralmente causa edema grave, isquemia e compressão neural, o que pode resultar em

uma síndrome compartimental que pode levar à perda permanente de tecido ou amputação do membro afetado devido a necrose (TEIXEIRA *et al.*, 2009).

Em consideração às manifestações sistêmicas, destacam-se náuseas, vômitos, sudorese, insuficiência renal aguda, gengivorragias, hematêmese e hematúria (JORGE *et al.*, 2015; RODRIGUES, 2018; YAMASHITA, 2013). A hipotensão arterial e conseqüentemente o choque cardiovascular são ocasionados devido à inibição da ECA através da ação das fosfolipases A₂ citolíticas e SVMP's degradadoras da matriz extracelular e peptídeos potenciadores de bradicinina em circulação (BÔTO, 2016).

Sabe-se que a espécie *B. erythromelas* destaca-se das demais do gênero, por possuir alta atividade coagulante, além da particularidade de não apresentar ação trombina-símile, o que leva a distúrbios hemostáticos graves (SENISE, 2014). Uma vez que a atividade coagulante presente na peçonha de *B. erythromelas* é atribuída à presença de toxinas pró-coagulantes ativadoras dos fatores II (protrombina) e X, que levam à formação de trombina endógena. Assim, levando a um quadro de coagulação intravascular disseminada, devido ao consumo dos fatores de coagulação II, X, V, VIII, essenciais para a hemostasia (JORGE, 2015).

Demonstrou-se ainda que a berythraactivase é responsável pela ativação de protrombina, sendo responsável pelos principais efeitos da peçonha de *B. erythromelas* na hemostasia, atuando como uma proteína pró-coagulante sistêmica, possuindo baixa atividade fibrinolítica e ausência de ação hemorrágica local (SILVA *et al.*, 2003).

É sabido que a fosfolipase A₂ da peçonha de *B. erythromelas* demonstra potente ação anti-plaquetária e indutora de liberação de prostaglandina I₂, bem como baixa atividade miotóxica, capaz de promover alterações dos parâmetros funcionais renais da pressão de perfusão, resistência vascular renal, ritmo de filtração glomerular, fluxo urinário e transportes percentuais totais de sódio, cloreto e potássio, apresentando nefrotoxicidade direta (ALBUQUERQUE, 2019; MARTINS *et al.*, 2005).

Deste modo, a lesão renal aguda é uma das principais causas de morte em casos de acidentes ofídicos (ALBUQUERQUE, 2019; MARTINES *et al.*, 2014; RODRIGUES *et al.*, 2017). Sua patogênese não é bem conhecida, mas alguns estudos demonstram que a morte celular desempenha um papel importante na nefrotoxicidade causada por serpentes do gênero *Bothrops*, onde as células epiteliais tubulares são os principais alvos da lesão renal aguda (MARINHO *et al.*, 2015).

Diante das peculiaridades da espécie *B. erythromelas* e a sintomatologia apresentada no acidente botrópico devido às características singulares da sua peçonha, o diagnóstico eficaz e a administração precoce da soroterapia antibotrópica tornam-se indispensáveis para o

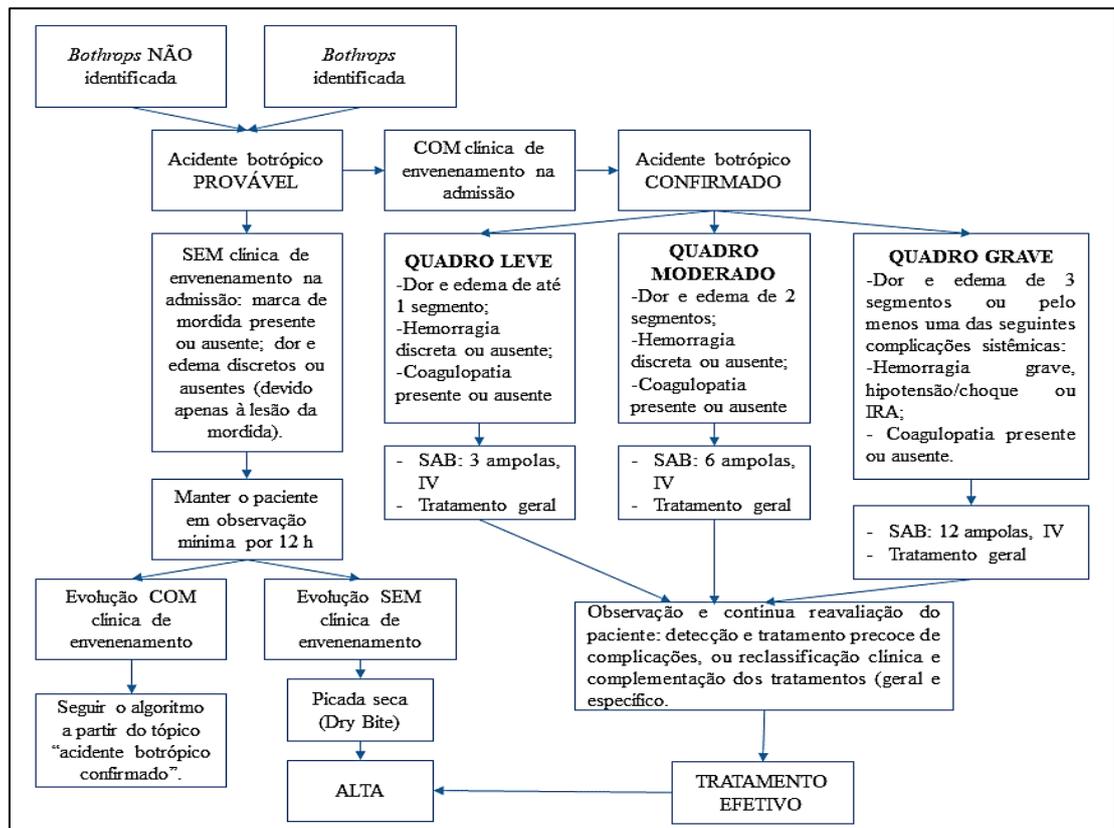
favorecimento de um melhor prognóstico para o indivíduo, bem como diminuição da morbimortalidade por acidentes com estes animais (RODRIGUES, 2018).

2.4.1 Diagnóstico do Acidente Botrópico

Em acidentes por animais peçonhentos, faz-se necessário a procura imediata do serviço de saúde especializado para atenção às urgências clínicas, a fim de implementar medidas de estabilização das condições vitais do acidentado e promover de forma rápida e eficiente a neutralização das toxinas inoculadas na vítima (RODRIGUES, 2018; SILVINO, 2017).

O diagnóstico do acidente ofídico é baseado na análise da lesão, sinais e sintomas apresentados pelo paciente em consequência da inoculação de determinado tipo de peçonha que pode ser subcutânea ou intramuscular (Figura 5). Além disso, é recomendado a identificação da espécie da serpente por um profissional habilitado, quando a vítima leva o espécime para a unidade de saúde (RODRIGUES, 2018).

FIGURA 5 - Algoritmo de orientação no manejo clínico dos acidentes botrópicos



Fonte: BRASIL, 2016.

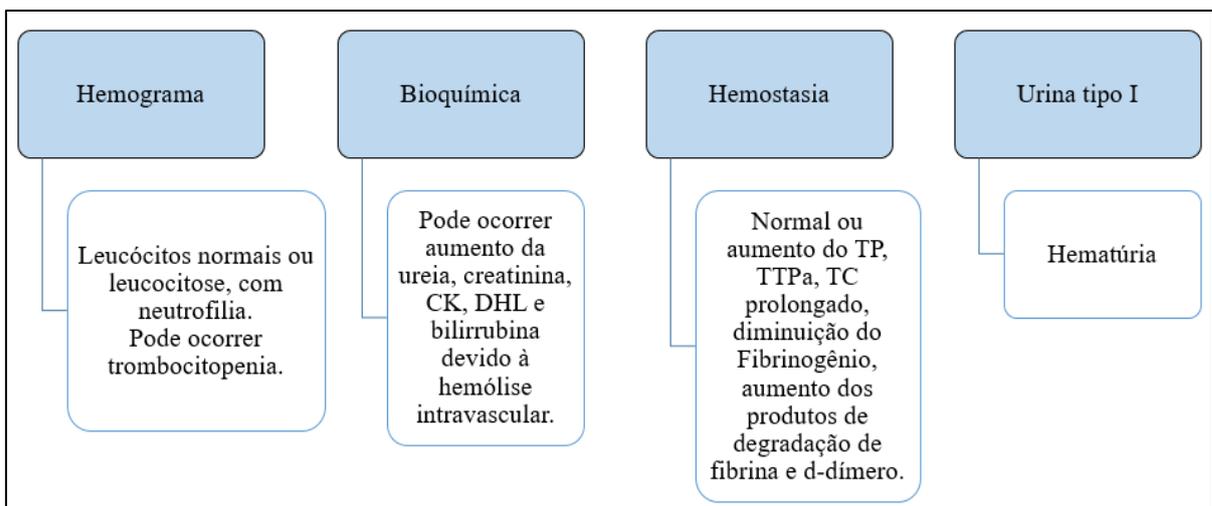
Diante disso, a equipe de saúde deverá estar atenta ao quadro clínico apresentado pela vítima, investigando manifestações locais e sistêmicas através de anamnese com o paciente, juntamente com o histórico do acidente relatado, diversos exames laboratoriais auxiliam no esclarecimento do caso e acompanhamento do paciente, incluindo parâmetros bioquímicos e da hemostasia humana (JORGE, 2015; RODRIGUES, 2018).

2.4.1.1 Avaliação Laboratorial da Hemostasia no Acidente Botrópico

Considerando o manejo clínico do paciente, vítima de acidente ofídico, torna-se necessária a avaliação laboratorial para elucidar a sua exposição à peçonha botrópica (Figura 6), bem como o acompanhamento da evolução do restabelecimento das funções normais da hemostasia.

Nesse contexto, os principais exames de triagem que compõem a avaliação do paciente são: hemograma, tempo de sangramento (TS), tempo de coagulação (TC), tempo de Protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa). Sendo importante mencionar que, de modo complementar, diversas outras avaliações laboratoriais podem ser realizadas como o fibrinogênio, produtos de degradação de fibrina e d-dímero (BÔTO, 2016).

FIGURA 6 - Alterações laboratoriais que podem ser verificadas no acidente botrópico



Fonte: WEN; MALAQUE, 2013.

O hemograma é um importante exame de auxílio diagnóstico e de controle para doenças hematológicas e sistêmicas, fazendo parte consolidada da rotina laboratorial (HOFFBRAND;

MOSS, 2013). Nos acidentes botrópicos, geralmente pode apresentar leucocitose com neutrofilia e desvio à esquerda, além de plaquetopenia de intensidade variável (BÔTO, 2016).

O TS prolongado reflete alterações funcionais das plaquetas e do FvW (BRASIL, 2012), se referindo ao tempo de duração do sangramento através de uma pequena incisão, se apresentando como o primeiro teste *in vivo* relatado para verificar a função plaquetária (VANTI, 2006). Diferentes técnicas são comumente utilizadas, a técnica de Duke e as técnicas de Ivy e Ivy modificado (VANTI, 2006).

O tempo de coagulação (TC), por sua vez, consiste em um teste rápido e com baixa sensibilidade, sendo preditivo de coagulopatias, sugerindo baixos níveis de fibrinogênio (BÔTO, 2016). O método de Lee-White é o mais empregado, no qual apresenta valor de referência de 5 a 11 minutos (BRASIL, 2012).

Em relação ao Tempo de protrombina (TP), seu prolongamento pode indicar deficiência ou inibição de um dos mais dos seguintes fatores de coagulação: VII, X, V, II e fibrinogênio. Além do resultado em segundos, o TP pode ainda ser expresso em atividade de protrombina (AP), e como INR (*Internacional Normalized Ratio*). Tromboplastina tecidual (um extrato cerebral) ou fator tecidual (sintético) com lipídios e cálcio são acrescentados ao plasma citratado. O tempo normal para coagulação é de 10 a 14 minutos (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

O TTPa (tempo de tromboplastina parcial ativada) por sua vez, avalia os níveis de procoagulantes envolvidos na produção de grande quantidade de trombina na superfície das plaquetas ativadas, gerada durante a fase de propagação (FERREIRA *et al.*, 2010). Pode apresentar-se alterado ou incoagulável em coagulopatias de consumo (VICC) induzidas por peçonhas, não acrescentando informações ao TP/INR (BÔTO, 2016).

A dosagem de fibrinogênio também é um excelente método para averiguar coagulopatias de consumo. Entretanto, como o fibrinogênio é o fator mais lento a restabelecer valores normais, sua dosagem torna-se menos útil para monitorar a recuperação dos distúrbios da coagulação no contexto clínico (BÔTO, 2016).

Os Produtos de degradação do fibrinogênio (PDF) constituem um grupo heterogêneo de polipeptídeos resultantes da ação da plasmina sobre o fibrinogênio e também sobre os polímeros de fibrina. Desta proteólise, resulta uma série de fragmentos com diferentes pesos moleculares, sendo que o melhor caracterizado destes é o d-dímero (OLIVEIRA *et al.*, 2019; SILVA; MELO, 2016). A determinação simultânea dos níveis de PDF e d-dímero permite avaliar o grau de ativação da coagulação ocorrida em diferentes distúrbios hemostáticos, especialmente em relação à fibrigenólise e fibrinólise (OLIVEIRA *et al.*, 2019).

Por sua vez, o d-dímero é um marcador de degradação da fibrina proveniente da polimerização fisiológica do coágulo de fibrina. Portanto, os níveis de d-dímero deverão estar significativamente aumentados em VICC resultante de toxinas pró-coagulantes (BERLING; ISBISTER, 2015; BÔTO, 2016). Além disso, a concentração de d-dímero tende a diminuir após a soroterapia antiveneno e os altos níveis deste marcador sugerem a formação de trombina intravascular (OLIVEIRA *et al.*, 2019).

Além dos exames para verificação de distúrbios da hemostasia, existe a necessidade de realização de outros exames complementares para a investigação de complicações renais e/ou de miotoxicidade, a exemplo de sumário de urina, eletrólitos, ureia e creatinina que podem ser úteis e revelar hematúria, leucocitúria, proteinúria e detecção de insuficiência renal aguda (IRA) (RODRIGUES, 2018).

Em relação à avaliação bioquímica, pode ocorrer aumento da ureia e creatinina, aumento da CK (creatinofosfoquinase) por efeito miotóxico local da peçonha de algumas espécies, aumento da LDH (Desidrogenase láctica) e da bilirrubina devido à hemólise intravascular (BÔTO, 2016). A mionecrose é um resultado comum em empeçonhamentos causados por serpentes do gênero *Bothrops*. As peçonhas afetam as células do músculo pela ação de miotoxinas em canais iônicos afetando a permeabilidade da membrana celular, e pela ação indireta de proteases, que causam o rompimento dos vasos, levando a isquemia da célula muscular (LUNA, 2010).

Um estudo comparando as peçonhas de *B. erythromelas*, *B. jararaca*, *B. jararacussu*, *B. moojeni* e *B. neuwiedi*, mostrou que a peçonha de *B. erythromelas* foi a menos miotóxica dentre as espécies avaliadas, devido à sua baixa capacidade de se ligar ao tecido muscular, embora tenha sido a mais letal (ZAMUNÉR *et al.*, 2004) e a maior atividade miotóxica do gênero *Bothrops* pertence à espécie *B. jararacussu* (LUNA, 2010).

É notório que a peçonha botrópica é extremamente complexa, compreendendo uma variedade de substâncias farmacologicamente ativas que atuam sinergicamente na indução de alterações fisiopatológicas subsequentes do empeçonhamento (JORGE, 2015).

Assim, a variação intraespécie na composição de peçonhas pode influenciar no tratamento das vítimas de acidentes ofídicos (CALVETE *et al.*, 2011), o que pode levar ao uso de mais ampolas de SAB para a neutralização das atividades tóxicas na hemostasia (RODRIGUES, 2018).

2.4.2 Tratamento

De um modo geral, o tratamento para acidentes ofídicos envolve a abordagem da dor, hidratação adequada, drenagem postural, analgesia e profilaxia do tétano, além da permanência do paciente submetido a tratamento soroterápico que deverá ficar em observação no serviço de saúde por no mínimo 24 horas, além do monitoramento do restabelecimento da hemostasia (BRASIL, 2016).

O tratamento específico preconizado pela OMS e pelo Ministério da Saúde em casos de acidentes botrópicos é a soroterapia, porém, no Brasil, existem várias espécies do gênero, inclusive *B. erythromelas*, que se diferenciam na composição de suas peçonhas e no que se refere à soroneutralização de seus componentes, como metaloproteases, serinoproteases, fosfolipases A₂ e hialuronidases, dificultando a elaboração de um soro antibotrópico de cobertura nacional (KUNIYOSHI, 2017; SOUSA *et al.*, 2013).

O Soro Antibotrópico (SAB) consiste em uma solução contendo frações F(ab')₂ (fragmentos responsáveis por manter os sítios de ligação ao antígeno) de imunoglobulinas de origem equina, específicas para a neutralização da peçonha de serpentes do gênero *Bothrops*. Constituído pelos antígenos provenientes dos venenos das seguintes espécies: *B. jararaca* (50%), *B. jararacussu* (12,5%), *B. alternatus* (12,5%), *B. newvidi* (12,5%) e *B. moojeni* (12,5%), o SAB é obtido a partir de plasma hiperimune de equídeos hígidos rigorosamente controlados do ponto de vista sanitário e clínico, imunizados com a mistura das peçonhas (FUNED, 2015; JORGE *et al.*, 2015).

A fração F(ab')₂, resultante da ação da pepsina sobre a molécula de imunoglobulina, apresenta menor potencial de indução de reações alérgicas devido a eliminação da fração Fc da imunoglobulina e a diminuição na formação de agregados proteicos (DART; HOROWITZ, 1996).

A soroterapia antiveneno tem como finalidade a neutralização da maior quantidade possível de veneno circulante, reduzindo o risco de envenenamento sistêmico e complicações potencialmente fatais como choque e insuficiência renal aguda (IRA). Estas imunoglobulinas conferem ao indivíduo imunidade passiva, artificialmente adquirida, no qual, seu modo de ação consiste na reação antígeno-anticorpo, ao nível humoral. Esta imunidade é temporária, estando limitada ao período de 1 a 2 semanas (FUNED, 2015).

A administração do Soro Antibotrópico (SAB) é realizada por via intravenosa e, na falta deste ou dúvida na serpente envolvida no acidente, podem ser utilizados as associações antibotrópico-crotálica (SABC) ou antibotrópico-laquéica (SABL). As doses de soro utilizadas

para adultos e crianças são iguais, devendo ser administradas o mais precocemente possível, em dose única e de acordo com a gravidade inicial do caso. Novos exames laboratoriais para avaliar a necessidade de soroterapia adicional devem ser realizados após 24 horas da administração do soro antiofídico.

2.4.2.1 Diretrizes Atuais para o Tratamento Soroterápico

Em anos anteriores, as orientações relativas ao manejo clínico dos acidentes botrópicos estavam descritas no Manual de Diagnóstico e Tratamento de Acidentes por Animais Peçonhentos (BRASIL, 2001). Entretanto, mais recentemente, houve mudança em decorrência da "crise do soro", que teve início em 2013, por necessidade de adequação dos fabricantes de Soro Antiveneno (SAV) às Boas Práticas de Fabricação exigidas pela Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA). Uma vez que o Ministério da Saúde (MS), objetivando o uso racional do SAV, divulgou algoritmos, através da Nota Informativa de nº 25, para o atendimento às vítimas de acidentes por serpentes do gênero *Bothrops* e por escorpiões. Nesse contexto, alegando que tal medida reduziria em aproximadamente 21% do uso anual de ampolas indicadas para o tratamento de acidentes botrópicos e 35% das ampolas para acidentes escorpiônicos (BRASIL, 2016; RODRIGUES, 2018) (Tabela 6).

TABELA 6 – Classificação quanto à gravidade e soroterapia recomendada para o 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.	TC normal ou alteado; 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			

Nota: 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 a 2016;

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

^c SAB= Soro Antibotrópico; SABC=Soro Antibotrópico-crotálico; SABL=Soro Antibotrópico-laquétrico.

Fonte: Adaptado de Brasil, 2016.

No momento atual, os acidentes ofídicos são vistos como relevante problema de saúde pública ao redor do mundo. De modo especial, no Brasil, esse agravo merece amplo destaque no âmbito da saúde pública nacional. Uma vez que está relacionado à potencialidade do

empeçonhamento, a regularidade dos casos e aos variados tipos de serpentes existentes em algumas regiões brasileiras. Embora, ainda exista um déficit no que tange a notificação destes tipos de acidentes em várias regiões, mesmo havendo uma produção e distribuição estável dos soros no país (MISE; LIRA DA SILVA; CARVALHO, 2007; NASCIMENTO, CARMO JÚNIOR; BRAGA, 2017).

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 mais regionalizados (RODRIGUES, 2018).

2.5 Centros de Informação e Assistência Toxicológica (CIATox)

Em meados dos anos 80, o Ministério da Saúde identificou a necessidade de criação de um sistema de abrangência nacional que objetivasse a informação, bem como documentasse dados sobre medicamentos e demais agentes tóxicos existentes no país. Dessa forma, visando proporcionar aos gestores, profissionais de saúde e a população em geral, acesso às mais diversas formas de uso, prevenção e proteção. Deste modo, foram iniciadas atividades no Sistema Nacional de Informações tóxico-farmacológicas (SINITOX), que em 1999, tornou-se o principal meio de divulgação de dados estatísticos e informações sobre intoxicações (SINITOX, 2017).

Em 2005, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou a RDC 19/2005, pela qual criou-se a Rede Nacional de Centros de Informação e Assistência Toxicológica (RENACIAT), além de conduzir diretrizes para a qualificação dos Centros de Informação e Assistência Toxicológica (BRASIL, 2005).

A Portaria GM/MS nº1.678, de 2 de outubro de 2015 estabelece assim, que estes centros são unidades de saúde, de referência em Toxicologia Clínica no SUS, com atendimento em regime de plantão permanente por teleconsultoria e ou presencial, com o objetivo de prover informação toxicológica aos profissionais de saúde e às instituições e prestar assistência às pessoas expostas e/intoxicadas, visando à redução da morbimortalidade (BRASIL, 2015).

Particularmente, em Campina Grande, Paraíba, o Centro de Informação e Assistência Toxicológica (CIATox), antes atuante como projeto de extensão universitária, passa a partir de 2015 a funcionar como unidade de ensino, pesquisa e extensão, vinculado ao departamento de Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, atuando como serviço de apoio aos serviços de saúde polarizados pelo município de Campina Grande (UEPB/CONSUNI, 2015).

É necessário informar que o CIATox-CG é sediado no Hospital de Emergência e Trauma Dom Luiz Gonzaga Fernandes (HETDLGF). Sendo composto por uma equipe multiprofissional, além de um quadro de estudantes plantonistas dos cursos de farmácia, enfermagem, medicina e ciências biológicas de diversas instituições de ensino superior da cidade. Dessa maneira, possui uma escala de plantões, de forma que o serviço de saúde funcione 24 horas por dia, 7 dias por semana (UEPB/CONSUNI, 2015).

Dentre os inúmeros objetivos do CIATox, incluem: prevenir, diagnosticar e orientar o tratamento das intoxicações por produtos químicos (agrotóxicos, produtos químicos de uso doméstico e industrial), medicamentos e drogas de abuso, acidentes por animais peçonhentos e plantas tóxicas, através de atendimento telefônico, hospitalar e/ou ambulatorial; prestar atendimento 24 (vinte quatro) horas, por intermédio de pessoal especificamente treinado, fornecendo orientações de conteúdo técnico-científico aos profissionais de saúde e à população em geral, sobre exposição à substâncias químicas e biológicas que possam causar agravos à saúde humana, animal ou ambiental (UEPB/CONSUNI, 2015).

Além disso, cabe ao CIATox, notificar os casos de intoxicação ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e, mais atualmente, ao DATATOX (Sistema Brasileiro de Dados de Intoxicação), mantido pela Associação Brasileira de Centros de Informação e Assistência Toxicológica (ABRACIT) (ABRACIT, 2017; UEPB/CONSUNI, 2015).

Diante do exposto, visando à alta prevalência de acidentes por *B. erythromelas* no Nordeste, e em relação a escassez de estudos com o perfil epidemiológico no estado da Paraíba, e tendo em vista a singularidade dos efeitos da toxina da espécie em questão, este estudo torna-se relevante para o conhecimento da realidade epidemiológica paraibana, efeitos da toxina botrópica na hemostasia, bem como a eficácia do tratamento soroterápico preconizado pelo Ministério da Saúde.

3 METODOLOGIA

3.1 Tipo de Pesquisa

Foi realizado um estudo transversal de caráter quantitativo, retrospectivo e documental. Os dados epidemiológicos foram coletados a partir da Ficha de Notificação Individual dos Acidentes por Animais Peçonhentos do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) (BRASIL, 2011), uma vez que estes acidentes são de notificação compulsória e foram correspondentes ao período de Janeiro de 2018 a Dezembro de 2019.

3.2 Local e População da Pesquisa

O estudo foi realizado em Campina Grande, município localizado na região Nordeste do Brasil, Estado da Paraíba. O município está localizado na mesorregião do Agreste Paraibano, a 120 Km da capital João Pessoa. Devido à sua posição geográfica privilegiada, Campina Grande torna-se um pólo de convergência com aproximadamente 232 municípios, não somente da Paraíba, como também de estados vizinhos, cujos habitantes se deslocam para esta cidade em busca dos serviços oferecidos, principalmente os de saúde (IBGE, 2010).

O banco de dados elaborado para este estudo foi construído a partir das informações obtidas das fichas de notificação do SINAN, dos casos de acidentes ofídicos ocasionados por *Bothrops erythromelas*, que foram atendidos e notificados pelo Centro de Informação e Assistência Toxicológica (CIATox-CG). Este serviço está sediado no Hospital de Emergência e Trauma Dom Luiz Gonzaga Fernandes de Campina Grande. Atualmente, no Brasil, as unidades de notificação dos eventos tóxicos, incluindo os acidentes por animais peçonhentos, são os CIATox, sendo unidades de saúde dirigidas à população em geral e funcionam em regime de plantão 24 horas por dia, sete dias por semana (UEPB/CONSUNI, 2015).

O CIATox - CG foi criado pela Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), é vinculado ao Departamento de Farmácia, possui convênio com o Hospital de Emergência e Trauma Dom Luiz Gonzaga Fernandes e faz parte da Rede Nacional de Centros de Assistência e Informação Toxicológica - RENACIAT, criada nos termos da Resolução Nº 19 de 05 de fevereiro de 2005/Ministério de Saúde/ANVISA (BRASIL, 2005).

3.3 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos no estudo todos os casos confirmados de acidentes botrópicos por *B. erythromelas*, atendidos e notificados pelo CIATox-CG, tendo sido classificados em leves, moderados ou graves. Os espécimes responsáveis pelos acidentes trazidos pelas vítimas foram acondicionados e preservados em Álcool 70°. Sequencialmente, foram encaminhadas ao Laboratório de Animais Peçonhentos e Toxinas (LAPTOX). Assim, foram adequadamente identificadas a nível de espécie (*B. erythromelas*) por profissional habilitado (biólogo), no qual foi utilizada a Chave de identificação taxonômica segundo Campbell e Lamar (1989).

Excluiu-se da pesquisa os casos em que não foram confirmados como acidentes ocasionados por *B. erythromelas*, aqueles em que não foram realizados a soroterapia específica, bem como aqueles com dados epidemiológicos e/ou exames laboratoriais incompletos ou insuficientes.

3.4 Coleta de Dados e Variáveis Analisadas

Os dados foram obtidos a partir da Ficha de Notificação Individual do Sistema de Informação e Agravos de Notificação (SINAN) específica para o registro de Acidentes por Animais Peçonhentos, bem como através do sistema interno do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital de Emergência e Trauma Dom Luiz Gonzaga Fernandes. Foram incluídas as seguintes variáveis:

- Variáveis relacionadas aos indivíduos: gênero (masculino ou feminino), faixa etária (0 a 19 anos, 20 a 49 anos e >49 anos), ocupação, escolaridade;
- Variáveis relacionadas ao acidente: sazonalidade, zona de ocorrência (rural ou urbana), município de ocorrência do acidente, tempo decorrido entre o acidente e admissão hospitalar, região anatômica acometida, manifestações clínicas locais, manifestações sistêmicas, classificação da gravidade (leve, moderado, grave);
- Variáveis relacionadas ao tratamento e evolução: soroterapia administrada (total de ampolas), Tempo de Coagulação (TC), Tempo de Sangramento (TS), Tempo de Protrombina (TP), Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPa), Hematimetria, Leucometria global, Plaquetometria, tempo de internação e evolução clínica.

Assim, visando acompanhar a evolução dos acidentes botrópicos, bem como o restabelecimento da hemostasia, diferentes parâmetros laboratoriais foram verificados antes

da administração da soroterapia específica (T0), após 24 horas (T24), e por fim, após 48 horas (T48).

Sendo necessário mencionar que no presente estudo, o contexto global na avaliação laboratorial baseou-se nos parâmetros laboratoriais de acordo com os valores de referência estabelecidos pelo Laboratório de Análises Clínicas do HETDLGF (Tabela 7).

TABELA 7 – Valores de referência para parâmetros laboratoriais no Laboratório de Análises Clínicas do HETDLGF, Campina Grande, PB

EXAME	VALOR DE REFERÊNCIA	MÉTODO
Hematimetria	4,2 a 6,0 milhões/mm ³	Resistividade
Leucometria Global	5.000 a 10.000/mm ³	Impedância
Plaquetometria	140.000 a 400.000/mm ³	Microscopia
Tempo de Sangramento (TS)	1 a 3 minutos	Duke
Tempo de Coagulação (TC)	5 a 10 minutos	Lee-White
Tempo de Protrombina (TP)	10 a 15 segundos	Coagulométrico
Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPa)	25,4 a 36,9 segundos	Coagulométrico

Fonte: Laboratório de Análises Clínicas do HETDLGF, 2019.

3.5 Análise e Processamento dos Dados

Os dados foram tabulados no software Microsoft Office Excel® 2013 para cálculo de frequências e percentagens, além do software “R” Project for Statistical Computing 4.0.0 para aplicação de testes de correlação e significância estatística para verificação de associação entre as variáveis. O nível de significância estatística adotado foi de 5% ($p < 0,05$), com intervalo de confiança de 95%.

Para realização da análise espacial dos acidentes botrópicos, foi utilizado o software livre - QGIS® 3.8, que utiliza um Sistema de Informação Geográfico para aplicação de técnicas de geoprocessamento para criação de mapa temático dos municípios paraibanos com maiores incidências de acidentes botrópicos.

3.6 Aspectos Éticos

Este projeto foi encaminhado para análise e apreciação pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Estadual da Paraíba (CEP/UEPB), obtendo aprovação pelo seguinte Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE): 31826720.2.0000.5187. Por

consequente, as informações coletadas tiveram garantia do sigilo que assegura o anonimato dos sujeitos e seus dados envolvidos na pesquisa.

Desta forma, este estudo se encontra em concordância com os princípios da Resolução nº 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2013) que regulamenta a pesquisa envolvendo seres humanos.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Perfil Epidemiológico dos Acidentes Botrópicos

Os acidentes ofídicos constituem um problema de saúde pública importante, principalmente em áreas rurais de países tropicais e subtropicais, particularmente na África, Ásia, Oceania e América Latina. Estima-se que ocorra cerca de 5 milhões de acidentes ofídicos que resultaram em 125 mil mortes e números ainda maiores de sequelas a cada ano (SCATENA, 2013).

Seguindo o padrão mundial de altos índices de acidentes ofídicos, durante o período compreendido entre Janeiro de 2018 a Dezembro de 2019, dentre os 3.849 acidentes com animais peçonhentos registrados e notificados pelo Centro de Informação e Assistência Toxicológica de Campina Grande (CIATox-CG), 446 (11,6%) foram acidentes ofídicos. Deste total, 279 (7,2%) foram classificados como acidentes botrópicos, ou seja, aqueles que envolveram serpentes do gênero *Bothrops* ou também conhecidas popularmente como jararacas. Registrou-se ainda 91 (2,4%) acidentes por serpentes não peçonhentas, principalmente com o gênero *Thamnodynastes*, conhecidas como corre-campo ou corredeiras.

Entre os 279 acidentes botrópicos notificados, após serem submetidos aos critérios de inclusão, excluiu-se da amostra de estudo 84 casos que não contemplaram critérios como a impossibilidade de identificação a nível de espécie, uma vez que, na maioria das vezes os espécimes ofídicos trazidos pelos pacientes para o serviço de saúde se encontram muito danificados, especialmente na região cefálica, dificultando ou até impossibilitando a identificação a nível de espécie, possibilitando a identificação apenas do gênero dos espécimes em questão.

Excluiu-se da pesquisa também os prontuários com dados epidemiológicos, exames laboratoriais incompletos ou insuficientes e aqueles pacientes que não foram submetidos à soroterapia específica (assintomáticos). Deste modo, fizeram parte deste estudo 195 casos de acidentes botrópicos envolvendo a espécie *Bothrops erythromelas* (Jararaca-da-Seca) (Figura 7).

Ao longo dos anos, as serpentes do gênero *Bothrops* foram responsáveis por mais casos de morbidade no continente americano do que qualquer outro gênero de serpente peçonhenta. Nesse contexto, causando aproximadamente 80 a 90% dos acidentes ofídicos notificados a cada ano na América Latina (BÔTO, 2016).

FIGURA 7 – Espécime filhote de *Bothrops erythromelas* levado morto por paciente vítima de acidente botrópico atendido pelo CIATox no HETDLGF, Campina Grande, PB



Fonte: Autoria própria, 2019.

Considerando a tabela 8, em relação ao gênero, o presente estudo constatou que os homens são os indivíduos mais vulneráveis aos acidentes botrópicos (n=148; 75,9%) quando comparado às mulheres (n=47; 24,1%). Sendo oportuno mencionar que estudos prévios mostraram dados semelhantes em outros Estados da Região Nordeste (ARAÚJO; ANDRADE, 2019; NASCIMENTO; CARMO JÚNIOR; BRAGA, 2017; TAVARES, 2016).

Em adição, dos acidentes registrados, 170 notificações (87,2%) ocorreram em zonas rurais dos municípios paraibanos. Comparativamente, 127 indivíduos (65,1%) declararam suas ocupações como trabalhadores rurais (agricultores), o que corrobora com o estudo de Cunha *et al.* (2019) no Estado do Piauí. Dessa maneira, a discrepância na proporção de indivíduos do gênero masculino relacionada a acidentes ofídicos pode ser explicada pelo grande número de homens que desempenham atividades agropecuárias no ambiente rural apresentando um maior contato com o hábitat natural de serpentes peçonhentas (NASCIMENTO; CARMO JUNIOR; BRAGA, 2017).

Diante disto, o impacto econômico destes acidentes é altamente significativo entre os trabalhadores rurais, o que pode comprometer a provisão de recursos para a família e num âmbito mais amplo, a produção agrícola da região (SCATENA, 2013). A ausência de informações relacionadas às medidas laborais preventivas que podem ser adotadas, como a utilização de equipamentos de proteção individual (EPI's) (NASCIMENTO; CARMO JUNIOR; BRAGA, 2017).

No presente trabalho, a análise dos dados coletados evidenciou constatar, de modo geral que os sujeitos do estudo estavam, em sua maior parcela na faixa etária compreendida entre 20

a 49 anos (n= 98; 50,3%). Esses resultados corroboraram com outros estudos que descrevem a faixa etária mais vulnerável a estes agravos, correlacionando também como a faixa etária mais ativa no trabalho agropecuário (CÂMARA *et al.*, 2020; NASCIMENTO; CARMO JUNIOR; BRAGA, 2017).

Tabela 8 - Distribuição dos acidentes botrópicos ocasionados por *B. erythromelas* por faixa etária, nível de escolaridade, ocupação, zona de ocorrência e circunstância, correlacionados com o gênero dos indivíduos atendidos pelo CIATox no HETDLGF, Campina Grande, PB, entre os anos de 2018 a 2019

Gênero	Masculino (n= 148; 75,9%)		Feminino (n = 47; 24,1%)		TOTAL (n= 195; 100%)	
	n	%	n	%	n	%
Variáveis						
FAIXA ETÁRIA						
0-19 anos	17	68,0	8	32,0	25	12,8
20-49 anos	73	74,5	25	25,5	98	50,3
>50 anos	58	80,6	14	19,4	72	36,9
ESCOLARIDADE						
E. F. Incompleto	55	83,3	11	16,7	66	33,8
E. F. Completo	14	87,5	2	12,5	16	8,2
E. M. Incompleto	5	62,5	3	37,5	8	4,1
E. M. Completo	8	80,0	2	20,0	10	5,1
Analfabeto	15	88,2	2	11,8	17	8,7
Ignorado/ Branco	51	65,4	27	34,6	78	40,0
OCUPAÇÃO						
Agricultor (a)	100	78,7	27	21,3	127	65,1
Aposentado (a)	14	73,7	5	26,3	19	9,7
Estudante	14	73,7	5	26,3	19	9,7
Do lar	0	0,0	4	100,0	4	2,1
Outros	20	76,9	6	23,1	26	13,3
ZONA DE OCORRÊNCIA						
Rural	130	76,5	40	23,5	170	87,2
Urbana	18	72,0	7	28,0	25	12,8
CIRCUNSTÂNCIA						
Ocupacional	15	26,8	41	73,2	56	28,7
Acidental	126	96,9	4	3,1	130	66,7
Ignorado/ Branco	7	77,8	2	22,2	9	4,6

Fonte: Dados da Pesquisa, 2020.

Nota: O Centro de Informação e Assistência Toxicológica (CIATox) localiza-se nas dependências do Hospital de Emergência e Trauma Dom Luiz Gonzaga Fernandes (HETDLGF), em Campina Grande, PB.

No que tange ao nível de escolaridade, 66 indivíduos (33,8%) apresentaram o ensino fundamental incompleto o que corrobora com estudos de Guimarães; Palha e Silva (2015) e Tavares (2016). O baixo nível de escolaridade sugere o abandono precoce dos estudos pelos trabalhadores rurais para prover o sustento de suas famílias, apresentando menor acessibilidade

a recursos educacionais, interferindo de forma direta na vulnerabilidade destes indivíduos que por muitas vezes não conhecem as medidas de prevenção contra os acidentes ofídicos (TAVARES, 2016).

Por fim, verificou-se que a maioria dos casos foi de caráter acidental (n=130; 66,7%), enquanto que 21 (11,8%) foram de natureza ocupacional. Dados semelhantes foram encontrados por Rodrigues (2018), Câmara *et al.* (2020) e Tavares (2016), em que, apesar da maioria dos acidentes terem sido na zona rural e envolverem indivíduos agricultores, não foram relacionados às atividades ocupacionais.

Em síntese, verificou-se nesta primeira etapa interpretativa dos dados obtidos através da Tabela 8, potenciais elementos de vulnerabilidade dos sujeitos da pesquisa a acidentes botrópicos, como escolaridade precária, baixa qualificação profissional, ausência de equipamentos de proteção individual e insuficiência econômica. Achados esses que também são reportados na literatura científica acerca da temática exposta (SCATENA, 2013).

4.2 Classificação Inicial do Acidente Botrópico

Considerando a importância do agravo, a classificação inicial de gravidade do acidente botrópico é realizado através de algoritmo elaborado pelo Ministério da Saúde e divulgado através da Nota Informativa Nº 25 de 2016. A identificação do quadro (leve, moderado ou grave) é feita através da identificação ou não da serpente, manifestações clínicas apresentadas pelo paciente como dor, edema, hemorragia e coagulopatias (BRASIL, 2016).

Nesse contexto, com relação à classificação inicial dos casos estudados (Tabela 9), a maioria foi identificada como casos leves (n=86; 44,1%), seguidos de casos moderados (n=61; 31,3%) e 31 casos graves (15,9%).

TABELA 9 – Classificação Inicial dos acidentes botrópicos ocasionados por *B. erythromelas* correlacionados com o gênero dos indivíduos atendidos pelo CIATox no HETDLGF, Campina Grande, PB, entre os anos de 2018 a 2019

Gênero	Masculino (n = 148; 75,9%)		Feminino (n = 47; 24,1%)		Total (n= 195; 100%)	
	n	%	n	%	n	%
Classificação Inicial						
Leve	64	74,4	22	25,6	86	44,1
Moderado	44	72,1	17	27,9	61	31,3
Grave	23	74,2	8	25,8	31	15,9
Ignorado/branco	17	100,0	0	0,0	17	8,7

Fonte: Dados da Pesquisa, 2020.

Nota: O Centro de Informação e Assistência Toxicológica (CIATox) localiza-se nas dependências do Hospital de Emergência e Trauma Dom Luiz Gonzaga Fernandes (HETDLGF), em Campina Grande, PB.

A maior frequência de casos classificados inicialmente como leves corrobora com estudos de Guimarães; Palha e Silva (2015) com 62,7%, Nascimento; Carmo Júnior e Braga (2017) com 75,3% e Tavares (2016) com 64% dos casos como leves com atendimento às vítimas nas primeiras horas após o acidente.

Como apresentado na tabela 10, a maioria dos casos leves foi atendido em sua maioria entre 1 a 3 horas (n=45; 52,3%) e de 3 a 6 horas (n=28; 32,6%) (Tabela 10). De semelhante modo, os casos moderados em grande parte foram atendidos entre 1 a 3 horas (n=31; 50,8%) e 3 a 6 horas (n=16; 26,2%). Bem como a maioria dos casos graves também foi atendida no menor intervalo de tempo (n=10; 32,3%). Oportunamente, para o presente estudo, não se verificou relação significativa ($p < 0,05$) entre a classificação do acidente com tempo de atendimento.

TABELA 10 - Distribuição dos acidentes botrópicos atendidos pelo CIATox no HETDLGF, Campina Grande, PB, conforme a classificação inicial, tempo de atendimento, região anatômica acometida, manifestações locais e sistêmicas

Variáveis	Leve (n=86; 48,3%)		Moderado (n=61; 34,3%)		Grave (n=31; 17,4%)		TOTAL (n=178; 100%)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
TEMPO DE ATENDIMENTO								
< 1 h	4	4,7	5	8,2	1	3,2	10	5,6
1 – 3h	45	52,3	31	50,8	10	32,3	86	48,3
3 – 6h	28	32,6	16	26,2	4	12,9	48	27,0
6 – 12h	6	7,0	3	4,9	7	22,6	16	9,0
12 – 24h	1	1,2	2	3,3	2	6,5	5	2,8
> 24 h	-	-	2	3,3	6	19,4	8	4,5
Ignorado	2	2,3	2	3,3	1	3,2	5	2,8
REGIÃO ANATÔMICA ACOMETIDA								
Dedo da Mão	15	17,4	14	23,0	4	12,9	33	18,5
Mão	5	5,8	8	13,1	4	12,9	17	9,6
Dedo do Pé	16	18,6	5	8,2	11	35,5	32	18,0
Pé	47	54,7	18	29,5	12	38,7	77	43,3
Outros	3	3,5	16	26,2	-	-	19	10,7

Fonte: Dados da Pesquisa, 2020.

Nota: Os casos com classificação inicial desconhecida/ignorada não foram contabilizados. O Centro de Informação e Assistência Toxicológica (CIATox) localiza-se nas dependências do Hospital de Emergência e Trauma Dom Luiz Gonzaga Fernandes (HETDLGF), em Campina Grande, PB.

Contudo, Tavares (2016) por sua vez, demonstrou a existência de uma relação significativa ($p < 0,05$) entre a classificação do caso e o tempo decorrido entre o acidente e o atendimento em serviço de saúde. O autor demonstrou ainda que o quadro leve está associado ao tempo de atendimento entre 0 a 1 hora, 1 a 3 horas e 3 a 6 horas. Os casos moderados estão

associados ao tempo de atendimento entre 6 a 12 horas e 12 a 24 horas, e por fim os casos classificados como graves estão relacionados ao tempo de atendimento em 24 horas ou mais (TAVARES, 2016).

De modo complementar, alguns estudos demonstram que 60% dos indivíduos vítimas de acidente botrópico, que evoluíram para óbito, foram atendidos em 6 ou mais horas após a picada (SCATENA, 2013). Mais recentemente, um estudo associou que os casos em que os acidentados buscaram atendimento médico entre 0 a 1 hora, 1 a 3 horas, 3 a 6 horas e 6 a 12 horas tem associação mais forte com o desfecho para cura. Em contrapartida, os casos em que o paciente buscou atendimento tardiamente, entre 12 e 24 horas, estão mais associados ao óbito (TAVARES, 2016).

No presente estudo, em relação às regiões anatômicas afetadas, verificou-se que os membros inferiores são os mais vulneráveis aos acidentes ofídicos, principalmente os pés (77; 43,3%) e dedos dos pés (32; 18%). Contudo, foram registrados diversos acidentes envolvendo os dedos da mão (33; 18,5%). Tem sido descrito que o maior número de picadas nos membros inferiores é reflexo dos hábitos terrícolas das serpentes (TAVARES, 2016), ou seja, estes animais possuem preferência por viver no solo e sua capacidade de defesa/ataque não ultrapassa um terço do seu comprimento (BÔTO, 2016).

Sabe-se que a ausência de utilização de equipamentos de proteção individual (EPI's), tais como botas de cano longo, perneira, e demais vestimentas tornam os trabalhadores mais susceptíveis aos ataques nessas áreas (membros inferiores) (BERNARDE; GOMES, 2012; GUIMARÃES; PALHA; SILVA, 2015), especialmente em regiões onde não há mecanização das atividades agrícolas. Logo, a utilização de EPI's poderia prevenir entre 50 a 75% dos acidentes ofídicos (BÔTO, 2016).

4.3 Manifestações Clínicas no Acidente Botrópico

Sabe-se que o perfil da peçonha de *B. erythromelas* possui considerável atividade hemorrágica, fibrinolítica, proteolítica (por Metaloproteases dos venenos de serpentes - SVMP dependentes de Zn^{2+}) que degradam a matriz extracelular e atividade da fosfolipase A_2 , induzindo edema, necrose e inibindo a agregação plaquetária (SILVA, 2018). A atividade miotóxica é baixa, sugerindo que as suas fosfolipases constituintes possuem outros alvos biológicos.

A alta concentração de peçonha na pele é compatível com efeitos clínicos causados por esta espécie, incluindo edema, dor, equimoses e hemorragia (BÔTO, 2016; JORGE *et al.*,

2015). É notório a grande diversidade de manifestações clínicas em acidentes botrópicos, desde casos leves a graves, uma vez que tais manifestações dependem diretamente da proporção da peçonha inoculada, bem como seus componentes, o sexo do animal, idade, distribuição geográfica e hábitos alimentares (RODRIGUES, 2018; WEN; MALAQUE, 2013). Sabe-se que os filhotes do gênero *Bothrops* possuem a peçonha com maior efeito coagulante, enquanto que os animais adultos possuem maior ação proteolítica e menor ação coagulante (SENISE, 2014).

Considerando as manifestações locais ocorridas por empeçonhamento pelo agente agressor em questão, a maioria relatou a dor (n=149; 43,6%) e o edema (139; 40,6%) como os eventos mais frequentes (Tabela 11), de semelhante modo, estes achados foram relatados por Câmara (2020) e Tavares (2016).

Verificou-se também a ocorrência de parestesia em 12 indivíduos (3,5%), mais precisamente em casos leves (n=8; 5,3%). Esta manifestação local pode ser decorrente de variações interespecíficas na composição da peçonha das serpentes do gênero *Bothrops* de acordo com a região onde vivem (OLIVEIRA *et al.*, 2010; TAVARES, 2016).

TABELA 11 - Distribuição dos acidentes botrópicos atendidos pelo CIATox no HETDLGF, Campina Grande, PB, de acordo com as manifestações locais e sistêmicas e a classificação do quadro clínico

Quadro Clínico	Leve (n=86; 48,3%)		Moderado (n=61; 34,3%)		Grave (n=31; 17,4%)		TOTAL (n=178; 100%)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Manifestações Locais								
Dor	72	48,0	50	41,3	27	38,0	149	43,6
Edema	64	42,7	49	40,5	26	36,6	139	40,6
Equimose	6	4,0	20	16,5	16	22,5	42	12,3
Parestesia	8	5,3	2	1,7	2	2,8	12	3,5
Manifestações Sistêmicas								
Hemorragicas	7	8,1	10	15,4	18	43,9	35	18,2
Renais	-	-	2	3,1	3	7,3	5	2,6
Cefaleia	6	7,0	5	7,7	3	7,3	14	7,3
Vagais	5	5,8	4	6,2	1	2,4	10	5,2
Não Apresentou	26	30,2	9	13,8	5	12,2	40	20,8
Neuroparalíticas	-	-	2	3,1	2	4,9	4	2,1
Miolíticas/ Hemolíticas	42	48,8	33	50,8	9	22,0	84	43,8

Fonte: Dados da Pesquisa, 2020.

Nota: Os casos com classificação inicial desconhecida/ignorada não foram contabilizados. O Centro de Informação e Assistência Toxicológica (CIATox) localiza-se nas dependências do Hospital de Emergência e Trauma Dom Luiz Gonzaga Fernandes (HETDLGF), em Campina Grande, PB.

O quadro doloroso acompanha, na maioria das vezes, a região acometida, sendo de intensidade variável e, em geral, proporcional ao edema que pode em até 24 horas estender-se

por todo o membro devido ao extravasamento de líquido para o espaço extravascular. O edema depende da ação direta dos componentes da peçonha na microvasculatura, bem como sobre a liberação de mediadores inflamatórios nos tecidos, como eicosanóides, aminas vasoativas, citocinas, entre outros (SCATENA, 2012).

A atividade inflamatória a nível local (Figura 8 e 9), pode ocasionar efeitos extremamente graves, podendo levar à síndrome de compartimentalização (BÔTO, 2016) que pode levar ao déficit na cicatrização da lesão, perdas permanentes de tecidos e amputação do local afetado devido a necrose isquêmica (GUTIÉRREZ *et al.*, 2013; JORGE, 2015; TEIXEIRA *et al.*, 2009). Mesmo diante da importância da ação local da peçonha botrópica, o estudo destas alterações patológicas na lesão tecidual local tem recebido pouca atenção (JORGE, 2015).

FIGURA 8 – Presença de edema e pontos de inoculação da peçonha botrópica em membro inferior direito de paciente vítima de ofidismo, atendido pelo CIATox no HETDLGF, Campina Grande, PB



Fonte: FOOK, 2019.

Alguns estudos indicam que a berythracivase é bastante susceptível à internalização vascular, estando diretamente ligada a efeitos predominantemente sistêmicos (SILVA, 2008), justificando uma menor participação da berythracivase de *B. erythromelas* no efeito edematogênico local (SILVA, 2018).

Silva (2018) em seu estudo envolvendo os efeitos tóxicos locais e sistêmicos da peçonha de *B. erythromelas* em camundongos, indicou que o edema induzido pela peçonha é de início precoce e envolve a participação de mediadores endógenos (metabólitos do ácido araquidônico, aminas vasoativas, mastócitos, NO, substância P, Fator de ativação plaquetária - PAF e bradicinina) e da ação de toxinas enzimáticas da peçonha (principalmente serinoproteases de peçonhas ofídicas - SVSPs e Fosfolipases A₂ - PLA₂s).

FIGURA 9 – Presença de edema em membro inferior esquerdo de paciente vítima de acidente botrópico, atendido pelo CIATox no HETDLGF, Campina Grande, PB

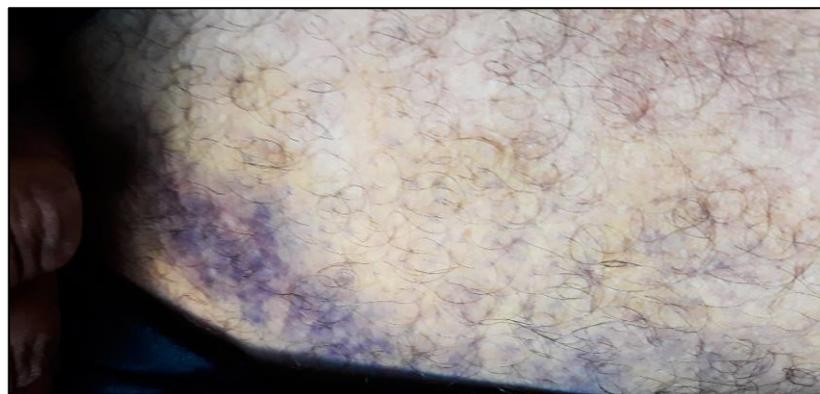


Fonte: FOOK, 2019

Por conseguinte, a modulação do dano tecidual local por mediadores inflamatórios endógenos costuma diminuir a eficácia dos soros antiofídicos, uma vez que a soroterapia antiveneno é capaz de neutralizar as toxinas, mas não é capaz de reduzir a inflamação provocada por mediadores químicos liberados em resposta a elas (BARRETO *et al.*, 2017; SILVA, 2018).

A equimose foi observada em 42 pacientes (FIGURAS 10 e 11) (12,3%), principalmente em casos moderados (20; 16,5%) e graves (16; 22,5%) corroborando com achados no estudo de Tavares (2016). A equimose no local da picada pode acometer uma porção extensa do membro, instalando-se no trajeto dos vasos que drenam a região (SCATENA, 2013).

FIGURA 10 – Presença de equimose em região anterior do membro inferior esquerdo (região femoral) de paciente vítima de acidente botrópico, atendido pelo CIATox no HETDLGF, Campina Grande, PB



Fonte: Autoria própria, 2019.

FIGURA 11 – Presença de equimose em face interna de braço e antebraço de paciente vítima de acidente botrópico, atendido pelo CIATox no HETDLGF, Campina Grande, PB



Fonte: Autoria própria, 2019.

Os empeçonhamentos por serpentes do gênero *Bothrops* são frequentemente associados a alterações sistêmicas e severas alterações patológicas como coagulopatia, hipotensão arterial, alterações hemodinâmicas, hemólise intravascular, dano agudo do miocárdio, edema pulmonar, insuficiência renal aguda, falência múltipla de órgãos e hemorragias distantes do local de inoculação da peçonha (JORGE, 2015).

De um modo geral, em relação às manifestações sistêmicas, verificou-se que as mais frequentes foram as miolíticas (mialgia, anemia, urina escura) (n=84; 43,8%). Correlacionando-se as manifestações supracitadas com a classificação inicial do acidente, observou-se que a mialgia (dor muscular) apresentou-se como a mais relatada entre os casos leves (n= 42; 48,8%) e moderados (n= 33; 50,8%). Em contrapartida, 40 pacientes (20,8%) não apresentaram nenhuma forma de manifestação de caráter sistêmico.

O dano muscular é um importante e grave efeito do acidente botrópico, uma vez que pode ocasionar a perdas permanentes de tecido, incapacidades e até amputação (HERRERA *et al.*, 2016). Trata-se de um efeito patológico que representa um desafio médico difícil, devido ao seu desenvolvimento rápido, fazendo com que, devido questões farmacocinéticas, a eficácia de soros antipeçonhentos em prevenir dano muscular permanente seja, em geral, bastante limitada (LOMONTE; RANGEL, 2012).

A miotoxicidade pode ocorrer devido a uma ação direta ou indireta de toxinas presentes nestas peçonhas. As lesões diretas são resultado da ação de Asp49 ou Lys49 PLA₂s (SILVA,

2018). Essas miotoxinas ligam-se a sítios aceptores ainda não identificados na membrana plasmática das células musculares esqueléticas, induzindo rápidas e drásticas perturbações na membrana através de eventos dependentes ou não de catálise.

Tais danos resultam no influxo proeminente de cálcio que inicia uma série de eventos intracelulares degenerativos, tais como hipercontração de miofilamentos, alterações mitocondriais e ativação de proteinases citosólicas dependentes de cálcio e PLA₂s endógenas, levando assim a danos celulares irreversíveis, culminando na morte celular por necrose (SILVA, 2018). A miotoxicidade indireta é induzida por SVMPS hemorrágicas, e é resultante da isquemia provocada por distúrbios na microvasculatura decorrentes da ação hemorrágica dessas toxinas, que podem levar a necrose muscular (SILVA, 2018).

De modo particular, os efeitos hemostáticos são os mais comuns e característicos efeitos sistêmicos após um acidente botrópico. Muitos pacientes apresentam apenas sintomatologia leve, limitando-se a sangramentos no local da picada ou em sítios de canulação. No entanto, alguns pacientes podem apresentar quadro mais grave, caracterizado por sangramento espontâneo nas gengivas, no trato gastro-intestinal e/ou genito-urinário, pulmões, conjutiva ocular e cérebro, sendo o sangramento craniano frequentemente fatal (MADUWAGE; ISBISTER, 2014; SLAGBOOM *et al.*, 2017).

No presente estudo, em relação às manifestações de caráter hemorrágico, verificou-se que nos casos graves, a gengivorragia e demais formas de sangramentos se apresentaram como mais frequentes (n=18; 43,9%). Além disso, de modo global, 35 pacientes (18,2%) apresentaram alguma forma de sangramento. Esses achados se mostraram discordantes dos encontrados por Tavares (2016), que demonstrou que a cefaleia e as manifestações vagas (vômitos e diarreia) foram mais frequentes quando comparadas às manifestações hemostáticas sistêmicas.

O maior predomínio de sintomas como mialgia e manifestações hemorrágicas, quando comparadas a outros estudos, pode ser explicada pela variabilidade entre as peçonhas das serpentes do gênero *Bothrops*. A variação composicional intraespecífica entre as peçonhas de serpentes do mesmo gênero e diferentes regiões geográficas é altamente adaptável e podem resultar em diferentes padrões de manifestações clínicas após o emponhamento (JORGE *et al.*, 2015).

A maioria dos pacientes que sofrem acidentes botrópicos apresentam quadro mais leve, com sangramentos limitados no local da picada (SILVA, 2018), entretanto, alguns pacientes podem apresentar quadro mais grave com sangramento espontâneo nas gengivas, trato gastrointestinal e/ou genito-urinário, pulmões, conjutiva ocular e cérebro, sendo este último

frequentemente fatal (SLAGBOOM *et al.*, 2017). A hemorragia sistêmica pode ocasionar hipovolemia, hipotensão, choque cardiovascular e acidentes vasculares cerebrais (GUTIÉRREZ *et al.*, 2009).

Os efeitos hemorrágicos ocorrem principalmente como consequência de distúrbios na coagulação sanguínea, como decorrência de um complexo processo denominado como coagulopatia de consumo induzida por peçonha (VICC) (SLAGBOOM *et al.*, 2017). A VICC consiste em uma síndrome semelhante à coagulação intravascular disseminada (CIVD), caracterizada por baixos ou quase indetectáveis níveis de fibrinogênio plasmático, ocasionando incoagulabilidade sanguínea. As SVMPs e SVSPs são as principais toxinas ofídicas responsáveis por esta síndrome, que podem atuar como enzimas semelhantes à trombina (trombina-símile) ou como enzimas fibrinolíticas, além de ativarem fatores da coagulação ou atuando diretamente sobre as plaquetas (SAJEVIC; LEONARDI; KRIZAJ, 2011; SILVA, 2018).

Deste modo, os pacientes com VICC apresentam quadro de depleção de fibrinogênio, deficiência de diversos fatores da coagulação devido a seu consumo e trombocitopenia (SLAGBOOM *et al.*, 2017), já que as proteases ativadoras de fatores da coagulação, ao ativarem zimogênios de fatores específicos acabam acelerando a formação de coágulos, contribuindo fortemente para o quadro de VICC pelo consumo exacerbado dos fatores da coagulação fisiologicamente disponíveis via sua ativação contínua (SLAGBOOM *et al.*, 2017).

Apesar das manifestações sistêmicas renais não terem sido amplamente frequentes (n=5; 2,6%), a lesão renal aguda (LRA) em acidentes botrópicos é bastante comum em casos graves e pode levar à morte e à doença renal crônica (DRC), se apresentando como oligúrica, grave e precoce, podendo ocorrer após a mordedura (SGRIGNOLLI *et al.*, 2011). Este processo pode ocorrer mesmo após o tratamento específico com antiveneno (MARTINS *et al.*, 2005) devido à hemólise intravascular e à deposição de fibrina nos capilares glomerulares (SENISE; YAMASHITA; SANTORO, 2015).

Alguns estudos sugerem uma correlação positiva entre a idade do paciente e o desenvolvimento de LRA, a área de superfície corporal, o tempo entre o acidente e o tratamento com soro antiofídico, local da mordedura, tempo de hospitalização, idade da serpente e quantidade de peçonha inoculada (ALBUQUERQUE, 2019; RIBEIRO, 2019).

Ribeiro (2019) encontrou resultados que expressaram LRA em 10,4% (n=24) dos pacientes de sua amostra de estudo. O atraso na administração de soroterapia em mais de duas horas após o acidente botrópico pode ser um importante fator de risco para o desenvolvimento de LRA, bem como o alto nível de Desidrogenase Láctica (LDH) (ALVES *et al.*, 2018).

Comorbidades como Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Diabetes, doenças cardíacas ou doenças renais prévias apresentam forte associação com LRA (ALVES *et al.*, 2018).

4.4. Administração da Soroterapia Antibotrópica (SAB)

A administração parenteral mais precocemente possível de soro antibotrópico de origem equina constitui o recurso mais aceito atualmente para suprimir os efeitos tóxicos da peçonha (SILVA, 2018). Por conseguinte, em relação à administração da soroterapia nos sujeitos do presente estudo, a maioria (n=49; 27,5%) (Tabela 12) necessitou de 1 a 3 ampolas de Soro Antibotrópico (SAB) para reestabelecimento da hemostasia, sendo que 43 (50%) eram casos leves. Entre os casos moderados, 36 pacientes (41,9%) necessitaram de uma média de 4 a 7 ampolas. Nos casos graves, por sua vez, 21 pacientes (67,7%) foram submetidos à administração de 8 a 12 ampolas e em 8 pacientes foram necessárias mais de 13 ampolas de SAB.

TABELA 12 - Distribuição dos acidentes botrópicos atendidos pelo CIATox no HETDLGF, Campina Grande, PB, conforme a classificação inicial e soroterapia administrada

Classificação Inicial	Leve		Moderado		Grave		TOTAL	
	(n=86; 48,3%)		(n=61; 34,3%)		(n=31; 17,4%)		(n=178; 100%)	
Soroterapia								
1-3 ampolas	43	50,0	5	8,2	1	3,2	49	27,5
4-7 ampolas	36	41,9	32	52,5	1	3,2	69	38,8
8-12 ampolas	7	8,1	23	37,7	21	67,7	51	28,7
≥13 ampolas	-	-	1	1,6	8	25,8	9	5,1

Fonte: Dados da Pesquisa, 2020.

Nota: Os casos com classificação inicial desconhecida/ignorada não foram contabilizados. O Centro de Informação e Assistência Toxicológica (CIATox) localiza-se nas dependências do Hospital de Emergência e Trauma Dom Luiz Gonzaga Fernandes (HETDLGF), em Campina Grande, PB.

É relevante destacar que a necessidade de soroterapia adicional, acarretando no maior uso de ampolas do que o preconizado pelo Ministério da Saúde, pode ser atribuída ao fato de que a peçonha de *B. erythromelas* não faz parte do pool de fabricação do SAB, o que pode demandar uma quantidade superior de ampolas, em concordância com Rodrigues (2018). Assim, a prevalência de coagulopatia e a necessidade de soroterapia adicional para a

normalização do quadro clínico podem indicar que as singularidades da espécie *B. erythromelas* devem ser levadas em consideração na estimativa do uso de soroterapia no serviço de saúde.

Em relato científico prévio, Bezerra (2000), em seu estudo acerca da neutralização através do antiveneno comercial monoespecífico constituído apenas do pool das peçonhas de vinte espécimes de *B. erythromelas*, verificou uma eficácia de duas vezes maior pelo antiveneno monoespecífico em relação ao poliespecífico. Em adição, o autor ainda sugere que, a adoção do SAB monoespecífico nas doses preconizadas pelo MS em casos graves, resultaria em um melhor prognóstico dos pacientes, reduzindo o período de internação e conseqüentemente os custos hospitalares, acelerando o processo de recuperação do paciente e redução de morbimortalidade.

Por sua vez, Jorge (2015) em um estudo mais recente, também verificou que o SAB monoespecífico foi mais efetivo que o poliespecífico comercial. Conseqüentemente, houve maior eficácia na neutralização das atividades testadas (letal, hemorrágica, necrosante, coagulante e fosfolipásica), na capacidade de formar imunocomplexos *in vitro* com a peçonha de *B. erythromelas* e no reconhecimento das proteínas separadas eletroforicamente.

Ainda, no que se refere à população estudada, de forma comparativa, através do tempo de atendimento e conseqüentemente a administração da soroterapia e tratamento, verificou-se que apenas 5,6% (n=10) receberam administração do SAB antes de 1 hora. A maioria dos pacientes recebem tratamento soroterápico entre 1 a 3 horas após o acidente (n=86; 48,3%).

Considerando diferentes variáveis evoluídas no acidente botrópico, o tempo de atendimento também pode estar diretamente relacionado ao município do paciente. Uma vez que a maioria dos casos foram registrados na zona rural de cidades como Cuité, Sossêgo, Taperoá, Monteiro, Olivedos, Pocinhos, Gado Bravo, entre outras. Desta forma, o tempo entre o deslocamento do paciente até o atendimento pode influenciar na evolução do seu quadro clínico.

Dados da literatura demonstram que a administração do SAB deve ser realizada nas primeiras 6 horas após o acidente botrópico a fim de prevenir possíveis complicações sistêmicas (LEMOS *et al.*, 2009, RODRIGUES, 2018). A administração mais precocemente possível de antiveneno em pacientes que sofreram o acidente botrópico, melhoraram a taxa de recuperação de coagulopatias em diversos estudos em países sul-americanos (CARON *et al.*, 2009; JORGE, 2015).

Entretanto, os antivenenos apresentam algumas desvantagens, uma vez que são de origem imunológica e heteróloga, que pode contribuir para a formação de agregados de

proteínas ou imunocomplexos através da ativação do sistema imunológico do paciente (SILVA, 2018).

As reações ao soro antiofídico podem ser classificadas em precoces, quando acontecem durante a infusão do soro e/ou nas duas horas subsequentes e geralmente são consideradas leves, apresentando sinais e sintomas como prurido, rubor facial, tosse, náuseas, entre outras (LEÓN *et al.*, 2013; SILVA, 2018). As reações tardias, por sua vez, também são conhecidas como "Doença do Soro" e podem ocorrer de 5 a 24 dias após o uso do SAB (BRASIL, 2001). Os pacientes podem apresentar febre, artralgia, linfadenomegalia, urticária e proteinúria (SILVA, 2018). O mecanismo atribuído envolve a formação de complexo imune entre os anticorpos do soro e os antígenos da peçonha, com ativação e consumo do sistema complemento (BRASIL, 2001), com tratamento envolvendo anti-histamínicos e corticoterapia (KO; CHUNG, 2013).

4.5 Avaliação Laboratorial

O diagnóstico do acidente botrópico é baseado na inspeção da lesão, sinais e sintomas apresentados pelo paciente em consequência da inoculação da peçonha (RODRIGUES, 2018), identificação do gênero e espécie da serpente por biólogo habilitado e principalmente por exames laboratoriais que auxiliarão na elucidação e acompanhamento do caso. Desta forma, na admissão do paciente, os exames laboratoriais indicados incluem hemograma, avaliação bioquímica (Sódio, Potássio, CK, Creatinina, Ureia) e principalmente avaliações pormenorizadas para avaliar a presença de coagulopatias nas pacientes vítimas de ofidismo.

Esta avaliação da hemostasia deve incluir: Plaquetometria, Tempo de Sangramento (TS), tempo de Coagulação (TC), Tempo de Protrombina (TP) e Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPa). Além disso, de forma complementar, é altamente sugestivo a realização da dosagem de concentração de fibrinogênio, uma vez que a peçonha de *B. erythromelas* induz de forma significativa a depleção do fibrinogênio plasmático, alterações no TP, TTPa, entre outros (BÔTO, 2016; SILVA, 2018).

Diante disto, avaliou-se os parâmetros laboratoriais de acordo com os valores de referência estabelecidos pelo Laboratório de Análises Clínicas do HETDLGF.

Em relação à hematimetria (Tabela 13), a maioria dos pacientes apresentou valores normais em seus exames admissionais – T0 (n=145; 74,4%). Entretanto, em T24, após a administração da soroterapia antibotrópica (SAB), o número de indivíduos que apresentaram eritrocitopenia aumentou para 103 (52,8%). Por fim, em T48, a maioria dos exames apresentaram-se perspectiva de melhoria, demonstrando valores normais (108; 55,4%), o que

pode indicar que o dano eritrocitário é menos significativo em pacientes que tiveram acesso à soroterapia em tempo hábil.

Entretanto, após 48 horas do tratamento soroterápico, verificou-se que 87 pacientes (44,6%) ainda apresentaram eritrocitopenia, o que pode estar intimamente relacionado aos efeitos tardios da administração da soroterapia específica. Visto que, após 6 horas da injeção da peçonha, podem ocorrer efeitos significativos na série eritrocitária, dessa maneira sucedendo uma depleção significativa da contagem de hemácias, hematócrito e hemoglobina plasmática, bem como dos índices hematimétricos (VCM, HCM, CHCM, RDW) (SILVA, 2018).

TABELA 13 – Avaliação dos parâmetros laboratoriais: Hematimetria, Leucometria Global e Plaquetometria de acordo com o tempo de evolução em pacientes vítimas de acidentes botrópicos atendidos pelo CIATox no HETDLGF, Campina Grande, PB

Parâmetros Laboratoriais	T0¹		T24		T48	
Hematimetria²	n	%	n	%	n	%
Normal	145	74,4	91	46,7	108	55,4
Eritrocitose	1	0,5	1	0,5	0	0,0
Eritrocitopenia	49	25,1	103	52,8	87	44,6
Leucometria Global						
Normal	110	56,4	126	64,6	133	68,2
Leucocitose	73	37,4	63	32,3	39	20,0
Leucocitopenia	12	6,2	6	3,1	23	11,8
Plaquetometria						
Normal	136	69,7	144	73,8	133	68,2
Trombocitose	4	2,1	1	0,5	39	20,0
Trombocitopenia	55	28,2	50	25,6	23	11,8

Fonte: Dados da Pesquisa, 2020.

Nota: O Centro de Informação e Assistência Toxicológica (CIATox) localiza-se nas dependências do Hospital de Emergência e Trauma Dom Luiz Gonzaga Fernandes (HETDLGF), em Campina Grande, PB.

⁽¹⁾ T0 = Tempo inicial da primeira avaliação; T24 = avaliação realizada após 24 horas da administração de SAB; T48 = avaliação realizada após 48 horas da administração de SAB.

⁽²⁾ Valores de Referência: Hematimetria (Normal: 4,2 a 6,0 milhões/mm³; Eritrocitose: >6,0 milhões/mm³; Eritrocitopenia: < 4,2 milhões/mm³); Leucometria Global (Normal: 5.000 a 10.000/mm³; Leucocitose: >10.000/mm³; Leucocitopenia: <5.000/mm³); Plaquetometria (Normal: 140.000 a 400.000/mm³; Trombocitose: >400.000/mm³; Trombocitopenia: <140.000/mm³).

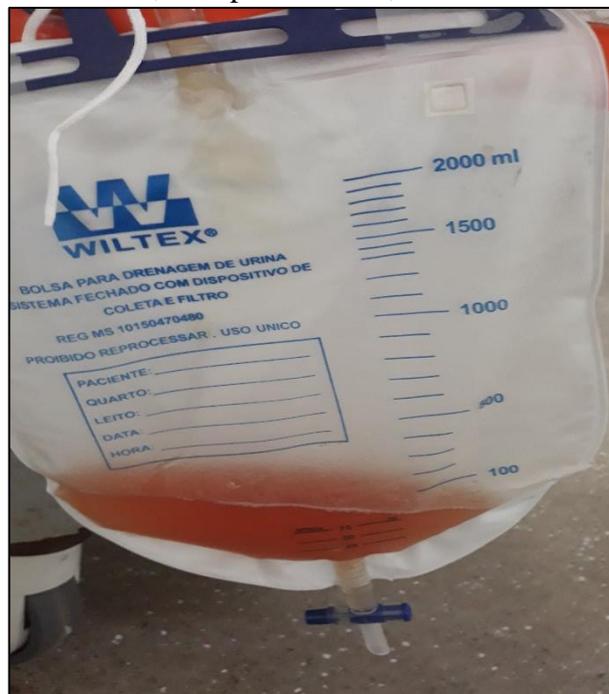
Além disso, a eritrocitopenia está diretamente ligada à hemólise intravascular, que por sua vez é acompanhada por hemoglobinúria (Figura 12). Tais efeitos são comuns em acidentes envolvendo serpentes da Família Viperidae, a qual inclui o gênero *Bothrops* (ALBUQUERQUE, 2019). Dessa forma, os dados obtidos no atual estudo corroboram com outras publicações científicas, incluindo Albuquerque (2019).

Senise (2014) em um estudo acerca de distúrbios hemostáticos pela peçonha de *B. jararaca*, verificou a ocorrência de hemólise intravascular mais frequente em pacientes picados por serpentes filhotes. Adicionalmente, a hemólise decorrente da lise das hemácias é um fenômeno que ocorre no início do processo de empeçonhamento, logo após a formação dos primeiros filamentos de fibrina estável.

Sendo oportuno mencionar que as PLA₂, abundantes nas peçonhas ofídicas, possuem papel importante no quadro de hemólise, pois estas fosfolipases quando acessam o sistema sanguíneo, quebram os lipídeos de membrana dos eritrócitos, resultando na liberação de hemoglobina livre (SUNITHA *et al.*, 2015).

Bem como possuem papel digestivo fundamental através da hidrólise de fosfolipídeos, exercendo uma grande variedade de atividades farmacológicas e/ou tóxicas como neurotoxicidade, miotoxicidade, cardiotoxicidade, hemorrágica, hemolítica, edema, efeitos pró-coagulantes e anticoagulantes (MONTECUCCO; GUTIÉRREZ; LOMONTE, 2008; JORGE, 2015).

FIGURA 12 – Presença de hemoglobinúria em paciente admitido em estado grave após acidente por *B. erythromelas*, pelo CIATox no HETDLGF, Campina Grande, PB



Fonte: Autoria própria, 2019.

Em adição, a peçonha ofídica desencadeia uma resposta inflamatória, que trata-se de um processo fisiológico que inclui a liberação de substâncias pró inflamatórias no organismo.

Desta forma, a avaliação complementar da série leucocitária pode elucidar um processo inflamatório sistêmico em vítimas de acidentes botrópicos (CASTRO JÚNIOR, 2008).

Em vista disso, em relação à leucometria global, na avaliação admissional, em T0, 110 indivíduos (56,4%) apresentaram resultados dentro dos valores normais, enquanto que 73 (37,4%) apresentaram leucocitose. A partir de uma segunda avaliação, em T24, verificou-se que 16 pacientes apresentaram normalização nestes parâmetros, perfazendo um total de 126 (64,6%). Na terceira e última avaliação, em T48, 133 indivíduos (68,2%) já apresentavam normalização nos valores da leucometria global.

Estes dados se apresentaram semelhantes aos resultados obtidos por Ribeiro (2019) em estudo com acidentes botrópicos envolvendo crianças. No referido contexto, uma pequena amostra dos pacientes apresentou alterações neste parâmetro após o acidente, mas que se normalizaram no decorrer do tempo. Nos acidentes botrópicos, a série leucocitária pode ser afetada através da diminuição no número de linfócitos (linfocitopenia) e aumento no número de neutrófilos (neutrofilia com desvio à esquerda) e monócitos, indicativos de processo inflamatório sistêmico (SILVA, 2018).

Alguns estudos verificaram também que as PLA₂ causam migração neutrofílica *in vivo*, por efeito indireto, via liberação de mediadores quimiotáticos derivados do ácido araquidônico, ou seja, mediadores derivados da via da lipoxigenase (LOX), como leucotrieno B₄ (LTB₄), possivelmente secretados por macrófagos, seriam responsáveis pela migração de neutrófilos induzida pela peçonha de *B. erythromelas* (FLORES; ZAPPELLINI; FRANCESCHI, 1993; SILVA *et al.*, 2017).

No contexto do estudo do sangue periférico, também avaliou-se a plaquetometria, que demonstrou num primeiro momento, em T0, 136 pacientes (69,7%) com valores normais, enquanto que 55 (28,2%) exibiram um quadro de trombocitopenia. Em T24, o quadro normal foi verificado em 144 indivíduos (73,8%) e trombocitopenia em 50 (25,6%). Por fim, na última avaliação, em T48, observou-se uma pequena particularidade, tendo em vista que 133 (68,2%) apresentaram valores normais, 39 (20%), trombocitose e 23 (11,8%), trombocitopenia.

Resultados semelhantes foram descritos por Rodrigues (2018) e Ribeiro (2019), seguindo a mesma tendência de normalidade na contagem de plaquetas dos pacientes, entretanto, observou-se a ocorrência de trombocitopenia em 55 pacientes nos exames admissionais (T0). Além disso, Silva (2018) verificou um decréscimo significativo no número de plaquetas, caracterizando um quadro de trombocitopenia que se iniciou nas primeiras quatro horas após injeção da peçonha e se manteve até 24 horas.

Oliveira *et al.* (2019) verificou a presença de trombocitopenia na maioria dos pacientes em T24 e T48 em pacientes vítimas de acidentes botrópicos pela espécie *B. atrox*, demonstrando que componentes isolados da peçonha desta espécie atuam diretamente nas plaquetas, levando à trombocitopenia ou alterações de suas funções. Em relação aos acidentes por *B. jararaca*, a trombocitopenia foi observada em cerca de metade dos casos, entre os quais, verificou-se que a queda do número de plaquetas é um evento precoce nos acidentes por esta espécie, persistindo por períodos mais longos até que a soroterapia seja administrada (SANTORO *et al.*, 2008).

Relatos científicos recentes informam que proteínas semelhantes à lectinas do tipo C (CTLs) presentes nas desintegrinas da peçonha botrópica possuem a capacidade de se ligar, de modo cálcio-independente e via interações proteína-proteína, com fatores da coagulação sanguínea (IX, X e Protrombina), alterando suas funções fisiológicas na hemostasia (SILVA, 2019). Em adição, as SVMPs, CTLs e desintegrinas presentes na peçonha botrópica possuem importante ação sobre plaquetas, sendo capazes tanto de induzir a agregação plaquetária (por exemplo, via ativação mediada por fator de von Willebrand ou colágeno), quanto de inibi-la (por exemplo, bloqueando receptores de integrinas na superfície de plaquetas) (CLEMETSON, 2010; SLAGBOOM *et al.*, 2017; SILVA, 2019).

É importante mencionar que os mecanismos envolvidos na trombocitopenia induzida por peçonhas botrópicas podem variar de acordo com a peçonha estudada, porém, é provável que o dano microvascular induzido por SVMPs promova agregação plaquetária, com consequente sequestro de plaquetas da corrente sanguínea para os microvasos afetados (GUTIÉRREZ *et al.*, 2009). Além disso, SVMPs são capazes de inibir a interação de plaquetas com o colágeno e/ou FvW através de vários mecanismos, como por exemplo, ligando-se tanto aos ligantes como aos receptores nas plaquetas, contribuindo, assim, para o sangramento sistêmico (KAMIGUTI; SANO-MARTINS, 1995).

A principal PLA₂ da peçonha de *B. erythromelas*, a BE-I-PLA₂ é uma potente inibidora da agregação plaquetária (MODESTO *et al.*, 2006; SILVA, 2018), o que contribui para a coagulopatia através da depleção dos níveis de plaquetas funcionais (SLAGBOOM *et al.*, 2017).

No que se refere à avaliação laboratorial da hemostasia primária através do Tempo de Sangramento (TS) (Tabela 14), em T0, 156 pacientes (80,0%) apresentaram este parâmetro como normal, enquanto que 36 (18,5%) demonstraram um quadro alterado ou prolongado e apenas 3 (1,5%) como incoaguláveis. Em T24, 183 indivíduos (93,8%) já apresentavam o TS normal e apenas 12 (6,2%) alterados. Por fim, em T48, 189 (96,9%) estavam dentro dos valores

normais. Achados semelhantes também foram demonstrados por Luna (2010), Silva *et al.* (2014) e Rodrigues (2018).

TABELA 14 – Tempo de Sangramento (TS) nos exames laboratoriais dos pacientes que sofreram acidentes ofídicos por *B. erythromelas* atendidos pelo CIATox no HETDLGF, Campina Grande, PB

TS ²	T0 ¹		T24		T48	
	n	%	n	%	n	%
Normal	156	80,0	183	93,8	189	96,9
Alterado	36	18,5	12	6,2	6	3,1
Incoagulável	3	1,5	0	0,0	0	0,0

Fonte: Dados da Pesquisa, 2020.

Nota: O Centro de Informação e Assistência Toxicológica (CIATox) localiza-se nas dependências do Hospital de Emergência e Trauma Dom Luiz Gonzaga Fernandes (HETDLGF), em Campina Grande, PB.

⁽¹⁾ T0 = Tempo inicial da primeira avaliação; T24 = avaliação realizada após 24 horas da administração de SAB; T48 = avaliação realizada após 48 horas da administração de SAB.

⁽²⁾ Valores de Referência: Normal (1 a 3 minutos); Alterado (>3 minutos); Incoagulável.

O TS prolongado pode refletir alterações funcionais das plaquetas e do FvW (BRASIL, 2012), tendo sido o primeiro teste *in vivo* para este fim e um dos testes mais utilizados para avaliar a função plaquetária. Apesar de ter sido muito utilizado na prática clínica pela simplicidade de realização e como prova laboratorial inicial para identificar o paciente com distúrbios hemostáticos severos, o TS parou de ser realizado em diversos países como os Estados Unidos (VANTI, 2006). Isso se deu a dificuldades inerentes à sua padronização, baixa sensibilidade e especificidade, interferências relacionadas, de modo que seus resultados podem não expressar necessariamente o risco hemorrágico do paciente, uma vez que condições inerentes a este, como trombocitopenia e uso de medicamentos podem interferir na função plaquetária (FLEURY, 2019).

Atualmente, o protocolo de atendimento para acidentes botrópicos baseia-se principalmente no TC (BRASIL, 2016), que consiste em um teste rápido, facilmente disponível, mesmo em hospitais remotos com menos recursos (BÔTO, 2016).

Em relação ao TC (Tabela 15), a grande maioria dos pacientes (n=161; 82,6%) apresentou seus resultados como incoaguláveis em T0. Logo, em T24, percebe-se uma diminuição dos indivíduos com um quadro de TC incoagulável para 78 (40%), de forma que 76 (39%) permaneceram como alterados e 41 (21%) normais.

Por fim, em T48, os resultados normais (93; 47,7%) e alterados (99; 50,8%) somaram maioria. Dados semelhantes foram encontrados por Luna (2010), Silvino (2017) e Rodrigues (2018).

TABELA 15 – Tempo de Coagulação (TC) nos exames laboratoriais dos pacientes que sofreram acidentes ofídicos por *B. erythromelas* atendidos pelo CIATox no HETDLGF, Campina Grande, PB

TC ²	T0 ¹		T24		T48	
	n	%	n	%	n	%
Normal	15	7,7	41	21,0	93	47,7
Alterado	19	9,7	76	39,0	99	50,8
Incoagulável	161	82,6	78	40,0	3	1,5

Fonte: Dados da Pesquisa, 2020.

Nota: O Centro de Informação e Assistência Toxicológica (CIATox) localiza-se nas dependências do Hospital de Emergência e Trauma Dom Luiz Gonzaga Fernandes (HETDLGF), em Campina Grande, PB.

⁽¹⁾ T0 = Tempo inicial da primeira avaliação; T24 = avaliação realizada após 24 horas da administração de SAB; T48 = avaliação realizada após 48 horas da administração de SAB.

⁽²⁾ Valores de Referência: Normal (5 a 10 minutos); Alterado (>10 minutos); Incoagulável.

Os valores para TC encontrados no presente estudo demonstraram-se mais elevados do que trabalhos com outras espécies do gênero *Bothrops* na Bahia, Acre e São Paulo (MISE; LIRA DA SILVA; CARVALHO, 2007; MORENO *et al.*, 2005; OLIVEIRA *et al.*, 2003). A variabilidade da espécie da serpente envolvida no acidente, bem como fatores relacionados ao atendimento à vítima podem influenciar diretamente no TC, que reflete baixos níveis de fibrinogênio (ROJNUCKARIN, 2010; SILVINO, 2017).

Jorge (2015) verificou que o pool de peçonhas da espécie *B. erythromelas* do Estado da Paraíba apresentou 14,4% de metaloproteases no seu proteoma, a maior concentração encontrada em relação aos espécimes de outros estados do Nordeste. Este grupo de enzimas, bem como as serinoproteases, são os principais responsáveis pelo desequilíbrio hemostático, desempenhando um papel significativo nos efeitos patológicos nos acidentes por *B. erythromelas* (SERRANO, 2013).

A liberação do FvW mediada pela berythractivase pode contribuir para a coagulação intravascular disseminada que ocorre após a picada da serpente da espécie em questão. Desta forma, o consumo e consequente depleção dos fatores da coagulação e plaquetas, resultantes da contínua ativação da coagulação, pode levar a sangramento em diversos sítios, refletindo no alargamento e incoagulabilidade do TC (SILVA *et al.*, 2003)

Como discutido previamente, *B. erythromelas* possui uma das peçonhas com maior atividade pró-coagulante e ativadora de fator X e protrombina *in vitro* dentre várias espécies do gênero (FURTADO *et al.*, 1991; SILVA, 2003; SILVA, 2018). No que concerne à avaliação do TP no presente estudo (Tabela 16), verificou-se um quadro de incoagulabilidade em 157 pacientes (80,5%) em T0. Em relação a T24, a maioria dos indivíduos já apresentou um quadro alterado ou prolongado do TP (124; 63,6%), enquanto que 36 (18,5%) ainda permaneceram como incoaguláveis. Por fim, em T48, verificou-se que 104 (53,3%) já apresentaram

normalização destes valores, enquanto que 91 (46,7%) ainda se encontravam como alterados. Estes dados corroboram com os resultados encontrados por Albuquerque (2019), Rodrigues (2018) e Silvino (2017).

TABELA 16 – Tempo de Protrombina (TP) nos exames laboratoriais dos pacientes que sofreram acidentes ofídicos por *B. erythromelas* atendidos pelo CIATox no HETDLGF, Campina Grande, PB

TP ²	T0 ¹		T24		T48	
	n	%	n	%	n	%
Normal	15	7,7	35	17,9	104	53,3
Alterado	23	11,8	124	63,6	91	46,7
Incoagulável	157	80,5	36	18,5	0	0,0

Fonte: Dados da Pesquisa, 2020.

Nota: O Centro de Informação e Assistência Toxicológica (CIATox) localiza-se nas dependências do Hospital de Emergência e Trauma Dom Luiz Gonzaga Fernandes (HETDLGF), em Campina Grande, PB.

⁽¹⁾ T0 = Tempo inicial da primeira avaliação; T24 = avaliação realizada após 24 horas da administração de SAB; T48 = avaliação realizada após 48 horas da administração de SAB.

⁽²⁾ Valores de Referência: Normal (10 a 15 segundos); Alterado (>15 segundos); Incoagulável.

O TP revela diminuição dos fatores IX e VIII e estes resultados estão associados à ação ativadora de fatores de coagulação sanguínea (SILVA, 2018). Ainda, acerca de seu estudo, o autor verificou *in vitro*, que a peçonha de *B. erythromelas* diminuiu significativamente o TP e TTPa antes de 2 horas do contato, demonstrando um quadro de hiperativação da coagulação sanguínea, o que posteriormente repercute em um quadro de defibrinogenemia. Comumente se associa o TP à via extrínseca da coagulação e o TTPa à via intrínseca, entretanto, no modelo atual de superfícies celulares, esta correlação pode ser feita como o TP correspondente à fase de início e o TTPa à fase de propagação (CAMPOS; ALMEIDA; MARQUES, 2019).

Sequencialmente, em relação a avaliação da hemostasia nos acidentes botrópicos por *B. erythromelas*, o TTPa, verificou-se no presente estudo que no tempo inicial da primeira avaliação, 157 pacientes (80,5%) apresentaram este exame como incoagulável. Em uma verificação posterior, em T24, este quadro de incoagulabilidade foi reduzido em menos da metade, ou seja, em 40 (20,5%) dos sujeitos da pesquisa, conforme os dados apresentados na tabela 17.

Por fim, em T48, 131 (67,2%) apresentaram o reestabelecimento da normalidade deste parâmetro, enquanto que 64 (32,8%) apresentaram prolongamento do TTPa e nenhum apresentou-se como incoagulável (Tabela 17). Rodrigues (2018) verificou que após 12 a 36 horas da administração da soroterapia inicial, o TTPa encontrava-se alterado na maior parte dos casos, mas apenas uma minoria permaneceu incoagulável.

TABELA 17 – Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPa) nos exames laboratoriais dos pacientes que sofreram acidentes ofídicos por *B. erythromelas* atendidos pelo CIATox no HETDLGF, Campina Grande, PB

TTPa ²	T0 ¹		T24		T48	
	n	%	n	%	n	%
Normal	24	12,3	116	59,5	131	67,2
Alterado	14	7,2	39	20,0	64	32,8
Incoagulável	157	80,5	40	20,5	0	0,0

Fonte: Dados da Pesquisa, 2020.

Nota: O Centro de Informação e Assistência Toxicológica (CIATox) localiza-se nas dependências do Hospital de Emergência e Trauma Dom Luiz Gonzaga Fernandes (HETDLGF), em Campina Grande, PB.

⁽¹⁾ T0 = Tempo inicial da primeira avaliação; T24 = avaliação realizada após 24 horas da administração de SAB; T48 = avaliação realizada após 48 horas da administração de SAB.

⁽²⁾ Valores de Referência: Normal (25,4 a 36,9 segundos); Alterado (>36,9 segundos); Incoagulável.

Albuquerque (2019) verificou o TTPa prolongado ou incoagulável em 93,1% dos pacientes que sofreram acidentes por serpentes do gênero *Bothrops*. A autora ainda verificou uma associação consistente entre o desenvolvimento de LRA com anormalidades nos resultados de TTPa, sugerindo danos da microvasculatura como importante etapa na fisiopatologia da LRA. Em relação à espécie *B. erythromelas*, Silvino (2017) obteve 100% dos pacientes com TTPa alterado (n=10; 30,3%) ou incoagulável (n=23; 69,7%).

O TTPa avalia a integridade do fator VII, que em conjunto com o TP e TC são os parâmetros indicativos da ocorrência de coagulopatias e do risco de sangramento e são os exames auxiliares mais utilizados para avaliar os distúrbios na coagulação causados pelo empeçonhamento botrópico, especialmente no que diz respeito à espécie *B. erythromelas* (SENISE, 2014).

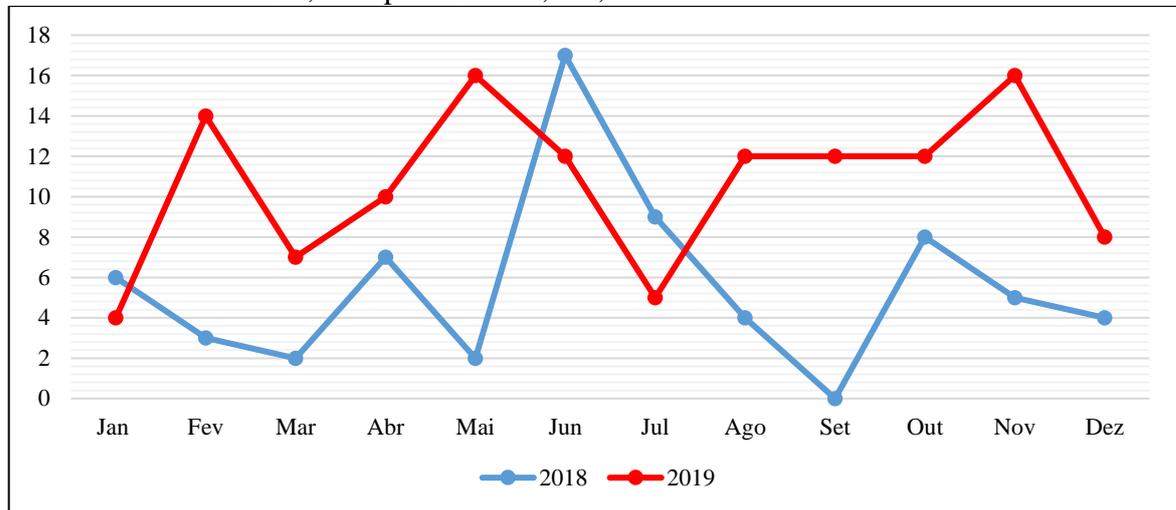
De forma inquestionável, é sabido que o quadro clínico e resposta terapêutica dos acidentes ofídicos estão diretamente ligados a variações ontogenéticas, geográficas, sazonais e sexuais destes animais (JORGE, 2015). Desta forma, torna-se pertinente o conhecimento, bem como a correlação do padrão laboratorial destes agravos com a sazonalidade e a biogeografia específica para espécies de importância médica, incluindo a espécie endêmica da Paraíba, *B. erythromelas*.

4.6 Sazonalidade e Geoprocessamento dos Acidentes Botrópicos

Estudos prévios verificaram que serpentes da mesma espécie, idade e procedência podem apresentar diferentes intensidades nas atividades farmacológicas que parecem variar em função da dieta na região onde o réptil é localizado, bem como a condições climáticas (JORGE, 2015). No que concerne à avaliação da sazonalidade dos acidentes botrópicos (Gráfico 1), verificou-

se que os picos de ocorrência de acidentes botrópicos foram registrados em Maio e Junho para os anos de 2018 e 2019, respectivamente.

GRÁFICO 1 – Sazonalidade dos Acidentes Botrópicos registrados e notificados pelo CIATox no HETDLGF, Campina Grande, PB, nos anos de 2018 e 2019



Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

Nos meses verificados, constatou-se que foram registrados os maiores índices pluviométricos em ambos os anos, com média de 132,4 mm, principalmente nas mesorregiões do Agreste e Cariri/Curimataú Paraibanos, onde localizam-se os municípios de convergência com Campina Grande (AESAs, 2020). Na maioria dos estudos que avaliam a sazonalidade dos acidentes ofídicos, os dados de maior frequência estão associados aos meses com registro de maior temperatura e pluviosidade, o que pode alargar o hábitat natural das serpentes, forçando-as a buscarem novos refúgios em áreas residenciais (NASCIMENTO; CARMO JÚNIOR; BRAGA, 2017).

A sazonalidade do ofidismo em meses mais chuvosos e quentes pode também ser explicada pela biologia comportamental das serpentes que estariam mais ativas e em busca de alimento neste período, aumentando assim a possibilidade de contato com a população da zona rural (ALBUQUERQUE, 2019; CARMO JÚNIOR, BRAGA, 2017).

O geoprocessamento é uma área do conhecimento que engloba os Sistemas de Informação Geográfica (SIG), o sensoriamento remoto e as técnicas de análise espacial, com interfaces com a Cartografia, Geografia e Estatística. Os SIG são programas de computador que permitem a visualização de mapas georreferenciados em conjunto com os atributos das feições representadas. Em conjunto com a saúde pública, as técnicas de análise espacial podem ser de

grande valia no estudo de difusão de agravos, como em estudos com delineamento ecológico (CHIARAVALLOTI NETO, 2016).

Os dados para o geoprocessamento foram introduzidos no software QGIS® 3.6, através do cruzamento das informações de identificação de cada município através do código do IBGE e frequências estatísticas relativas às notificações. Foram registrados acidentes ofídicos por *B. erythromelas* em 64 (28,7%) dos 223 municípios paraibanos (Figura 13), retratando a grande área de abrangência da espécie em questão. Os dados demonstraram que os municípios que apresentaram maiores índices de acidentes botrópicos foram: Cuité (n=14; 7,2%), Campina Grande (n=12; 6,2%), Sossêgo (n=9; 4,6%), Monteiro (n=8; 4,1%), Barra de Santa Rosa, Olivedos, Pocinhos e Pedra Lavrada, estes últimos, ambos com 7 casos (3,6%) em cada cidade. Estes dados corroboram com as informações no SINAN (2020), mas se mostraram diferentes dos dados apresentados por Leite *et al.* (2013), em que as cidades de Serra Branca, Taperoá e Monteiro, ambas no Cariri, apresentaram maiores casos de ofidismo.

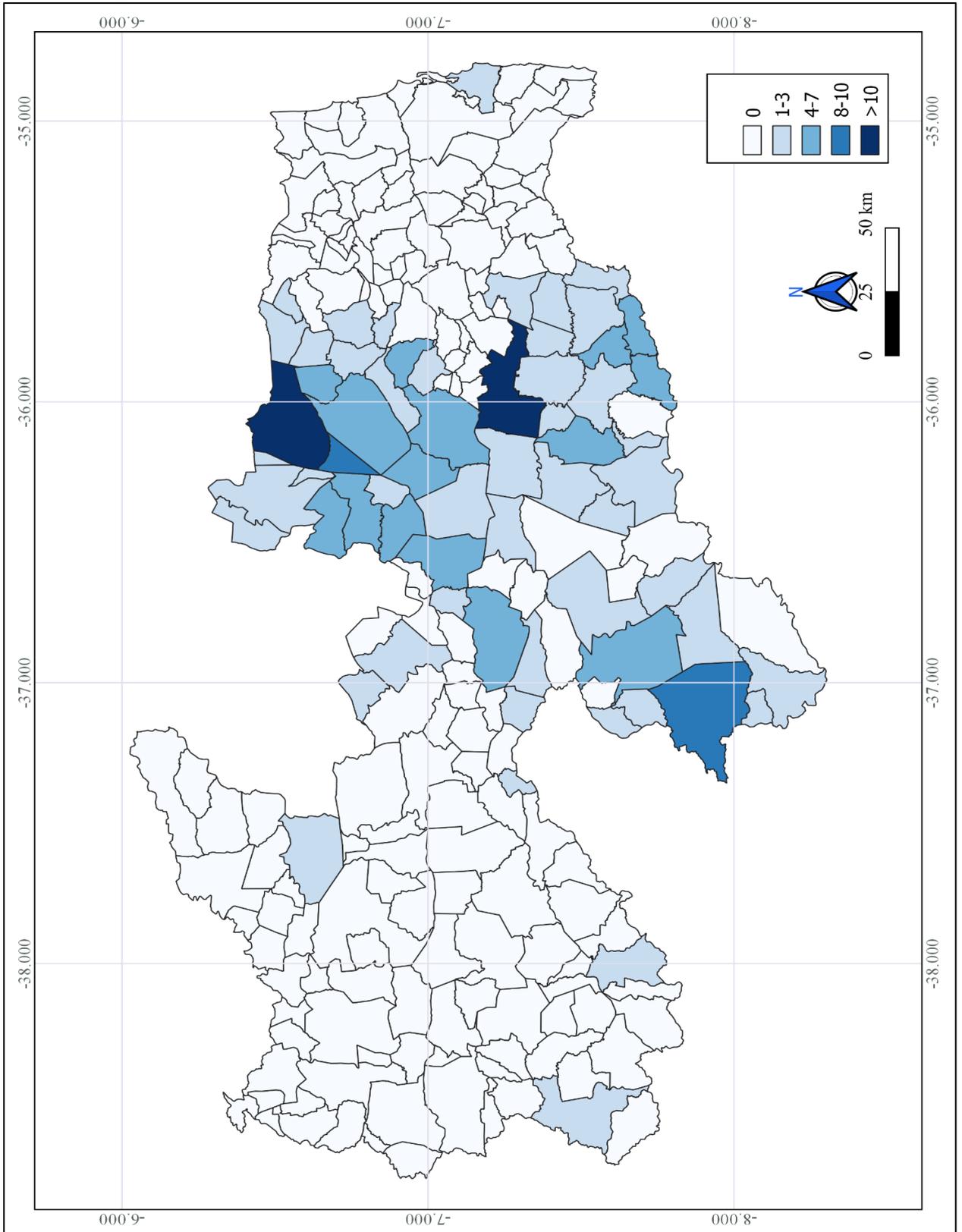
Como já discutido anteriormente, a maioria dos acidentes ofídicos ocorrem na área rural dos municípios e com mais frequência no período chuvoso, quando são mais intensas as atividades de plantio. Essas características podem oferecer maior probabilidade de contato com as serpentes, reduzindo a distância de fuga do animal (OLIVEIRA; LEITE; COSTA, 2011).

O município de Cuité está localizado na mesorregião do Agreste Paraibano e na microrregião do Curimataú Ocidental do Estado da Paraíba; Cuité fica localizada a 235 km da capital do Estado, João Pessoa e 117 km de Campina Grande, cidade pólo regional (OLIVEIRA; LEITE; COSTA, 2011), o que pode explicar o maior número de atendimento destes pacientes no HETDLGF em Campina Grande.

Em toda a região de Cuité, há núcleos em processos avançados de degradação ambiental, os quais favorecem a expansão do processo de desertificação e consequentemente promovem a diminuição do habitat naturais das serpentes, aumentando a exposição antrópica a estes animais. No último Censo realizado, o município de Cuité possuía grande parte do território (38%) coberta por pastagens naturais e zonas de mata, contando com 6.516 habitantes na zona rural (IBGE,2010).

Campina Grande, por sua vez, também se localiza na mesorregião do Agreste Paraibano e possui área total de 641 km² e apesar de sua área predominantemente urbana, apresenta uma população rural de 18.714 habitantes (4,86%) e cerca de 40% de seu território correspondente a matas, florestas e sistemas agroflorestais, principalmente em três distritos rurais: Galante, São José da Mata e Catolé de Boa Vista (IBGE, 2010).

FIGURA 13 - Mapa temático representando os municípios paraibanos com registros de acidentes ofídicos por *B. erythromelas* entre Janeiro de 2018 a Dezembro de 2019 atendidos e notificados pelo CIATox no HETDLGF, Campina Grande, PB



Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

Diante dos dados expostos, o mapeamento das áreas com maior abrangência e magnitude de acidentes ofídicos regionais constituem em ferramentas úteis para identificação de condições biogeográficas que aumentam o risco de acidentes com estes animais. Este conhecimento poderá fornecer informações epidemiológicas que possam subsidiar ações, programas e estratégias para aprimorar a prevenção dos acidentes botrópicos principalmente no meio rural, entre agricultores, além de dinamizar o suporte médico às vítimas mais vulneráveis, bem como aperfeiçoar políticas de produção e distribuição de soros antiofídicos de modo geral.

Apesar da criação do Programa Nacional de Controle de Acidentes por Animais Peçonhentos, a inclusão dos acidentes ofídicos como doenças tropicais negligenciadas e a coleta de dados através de sistemas de notificações como o SINAN, o perfil epidemiológico e a real situação dos acidentes ofídicos no Brasil, principalmente na Região Nordeste podem não condizer com os dados fornecidos pelo Ministério da Saúde (SILVINO, 2017; TAVARES, 2016).

Em pequenos municípios do Nordeste, há a necessidade de qualificação pessoal e aprimoramento da coleta de informações sobre os casos atendidos (OLIVEIRA; LEITE; COSTA, 2011), uma vez que a deficiência nestes processos pode aumentar as chances de subnotificação e/ou deficiência no registro de informações nos prontuários dos pacientes. Diante disto, reforça-se a necessidade de intercomunicação entre as unidades de saúde distantes de maiores centros urbanos e Centros de Informação e Assistência Toxicológica (CIATox), destacando-se a atuação destes no manejo das vítimas e informações aos profissionais da saúde e à população em geral (RODRIGUES, 2018).

5 CONCLUSÃO

Devido à antropização ambiental, o número de acidentes com animais peçonhentos de modo geral, apresentou-se ao longo dos últimos anos como uma das maiores notificações epidemiológicas no país.

O perfil epidemiológico dos acidentes envolvendo a serpente da espécie *B. erythromelas* na Paraíba compreende em sua maioria, os indivíduos do gênero masculino, com idade entre 20 a 49 anos, agricultores, com nível de escolaridade até o ensino fundamental incompleto. Este perfil regional corrobora com os dados a nível nacional e sugerem a vulnerabilidade destes indivíduos que, por muitas vezes, por desconhecimento, não utilizam medidas de prevenção contra os acidentes ofídicos.

A maioria dos casos tiveram atendimento inicial em tempo máximo de 3 horas, o que pode relacionar-se com grande parte dos casos classificados como leves. Os pés, bem como extremidades dos membros foram as regiões anatômicas mais afetadas, por serem áreas mais facilmente expostas e assim, vulneráveis aos acidentes com as serpentes.

Em relação ao quadro clínico do acidente por *B. erythromelas*, verificou-se que a dor, edema e mialgia foram as manifestações locais e sistêmicas induzidas pela peçonha desta espécie.

No que se refere à avaliação laboratorial, verificou-se que o quadro de empeçonhamento pela espécie em questão ocasiona a nível de sangue periférico, um dano eritrocitário 24 horas após soroterapia antibotrópica, em decorrência de um quadro de hemólise intravascular disseminada, sendo mais evidente do que nas demais linhagens celulares.

Desta forma, observou-se que hemostasia secundária é mais comprometida, sendo assim, melhor avaliada pelo Tempo de Protrombina e Tempo de Protrombina Parcial Ativada. Embora o Ministério da Saúde recomende através da Nota Informativa nº 25, de 2016, um número fixo de ampolas de SAB para o tratamento em acidentes botrópicos, verificou-se que, devido às particularidades do quadro clínico e resposta terapêutica frente à peçonha da espécie em questão, o manejo clínico do grupo de estudo necessitou de doses adicionais para restauração clínica e da hemostasia dos indivíduos.

O Tempo de Coagulação (TC) tem sido preconizado pelo Ministério da Saúde desde 2001 como critério isolado de soroterapia quando apresenta-se como incoagulável, o que leva muitos profissionais a não solicitarem os demais exames como Tempo de Protrombina (TP) e Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPa), o que levou-se à exclusão de vários pacientes da amostra de estudo.

Este estudo abordou aspectos pouco discutidos na literatura científica, uma vez que apesar de diversos trabalhos abordarem a proteômica e venômica das toxinas presentes na peçonha de *B. erythromelas*, a resposta da hemostasia avaliadas pelo TC, TP e TTPa frente à soroterapia preconizada pelo Ministério da Saúde é raramente avaliada, sugerindo que é necessária uma maior atenção, dada a importância epidemiológica dos acidentes por esta espécie endêmica da região Nordeste.

Diante do exposto, verificou-se notoriamente a importância da presença dos Centros de Informação e Assistência Toxicológica (CIATox), bem como profissionais devidamente capacitados para fornecer informações e prestar assistência no manejo das vítimas de acidentes com animais peçonhentos, tal qual, promover ações educativas através da disponibilização de dados epidemiológicos.

REFERÊNCIAS

- ABRACIT. Associação Brasileira de Centros de Informação e Assistência Toxicológica e Toxicologistas Clínicos. **Estatuto da ABRACIT**. 2017. Disponível em: <<http://abracit.org.br/wp/principal/wp-content/uploads/2017/07/DIGITALIZACAO-ESTATUTO-ABRACIT-REG-CARTORIO24-01-2017.pdf>>. Acesso em 15 Abril 2020.
- AESA. Agência Executiva de Gestão das Águas do Estado da Paraíba. Governo da Paraíba. **Meteorologia e Chuvas nos Municípios Paraibanos**. Disponível em: <<http://www.aesa.pb.gov.br/aesa-website/meteorologia-chuvas/?formdate=2020-08-22&produto=municipio&periodo=anual>>. Acesso em Maio 2020.
- ALVES, E. C. *et al.* Predicting acute renal failure in *Bothrops* snakebite patients in a tertiary reference center, Western Brazilian Amazon. **PLoS One**, v. 13, n. 8, 2018.
- ALBUQUERQUE, P. L. M. M. **Novos biomarcadores de lesão renal aguda em envenenamento humano por serpentes do gênero *Bothrops***. 2019. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2019.
- ALVES, N. T. Q. *et al.*, Anti-ophidian activity of *Bredemeyera floribunda* Willd. (Polygalaceae) root extract on the local effects induced by *Bothrops jararacussu* venom. **Braz J Med Biol Res**, v. 52, n. 1, 2019.
- ALVES, R. M., **Isolamento e caracterização bioquímica e funcional de L-aminoácido oxidase do veneno de *Bothrops atrox***. Dissertação (Mestrado em Toxicologia) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – FCFRP, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 2007.
- AMARAL, A. Contribuição ao conhecimento dos ophídios do Brasil. Parte I. Biologia de uma nova espécie, *Lachesis insularis*. **Anexos Mem. Inst. Butantan**, v. 1, n.1, p. 18-37, 1921.
- AMARAL, A. Novos gêneros e espécies de ophídios brasileiros. **Arch. Mus. Nac**, v. 26, p. 1-27, 1923.
- ARAÚJO, S. C. M.; ANDRADE, E. B., Aspectos Epidemiológicos dos acidentes ofídicos ocorridos no Estado do Piauí, Nordeste do Brasil, entre os anos de 2003 e 2017. **Pesquisa e Ensino em Ciências Exatas e da Natureza**, v. 3, n.2, 2019.
- BARRETO, B. B., SANTOS, P. L., MARTINS, F. J. C., BARBOSA, N. R., RIBEIRO, L. C., LEITE, I. C. G. *et al.* Perfil epidemiológico dos acidentes ofídicos no município de Juiz de Fora - MG no período de 2002-2007. **Rev APS**, v. 13, n. 2, p. 190-5, 2010.
- BARRETO, G. N. L. S. *et al.* Experimental *Bothrops atrox* envenomation: efficacy of antivenom therapy and the combination of *Bothrops* antivenom with dexamethasone. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 3, 2017.
- BERLING, I.; ISBISTER, G. K., Hematologic effects and complications of snake envenoming. **Transfus Med Rev**, v. 29, n. 2, p. 82-89, 2015.

BERNARDE, P. S., GOMES, J. O., Serpentes peçonhentas e ofidismo em Cruzeiro do Sul, Alto Juruá, Estado do Acre, Brasil. **Acta Amaz**, v. 42, 2012.

BEZERRA, M. M. P., **Comparação da capacidade neutralizante dos antisoros botrópicos comercial e monoespecífico frente a peçonha de *B. erythromelas***. Dissertação (Mestrado em Biofísica) - Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2000.

BÔTO, J. R. F., Isolamento e Caracterização Biológica e Bioquímica de um Ativador do Fator X da Coagulação presente no veneno da serpente *Bothrops erythromelas*. **Dissertação de Mestrado**. Universidade de Lisboa. Lisboa, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Acidentes por animais peçonhentos**. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/acidentes-por-animais-peconhentos>>. Acesso em 21 Março 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos**. Brasília, 2001. 120p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. **Nova abordagem ao tratamento em situação de escassez de antiveneno** [internet]. 2016. [acesso em 24 Feb 2020]. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/agosto/03/anexo-1-acidente-botropico.pdf>>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de Dezembro de 2012. **Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos**. 2013. Disponível em: <<https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>>. Acesso em 24 Março 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 104, de 25 de Janeiro de 2011. **Define as terminologias adotadas em legislação nacional, conforme o disposto no Regulamento Sanitário Internacional 2005 (RSI 2005), a relação de doenças, agravos e eventos em saúde pública de notificação compulsória em todo o território nacional e estabelece fluxo, critérios, responsabilidades e atribuições aos profissionais e serviços de saúde**. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt0104_25_01_2011.html>. Acesso em 25 Janeiro 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). RDC/ANVISA nº 19, de 3 de fevereiro de 2005. **Diretrizes para Qualificação dos Centros de Informação e Assistência Toxicológica**. Disponível em: <https://www.saude.mg.gov.br/images/documentos/RDC_19.pdf>. Acesso em 03 Março 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Manual de Diagnóstico Laboratorial das Coagulopatias Hereditárias e Plaquetopenias**. 1ª edição. Brasília, 2012. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diagnostico_laboratorial_coagulopatias_hereditarias_plaquetopatias.pdf>. Acesso em 25 Abril 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico - Acidentes de trabalho por animais peçonhentos entre trabalhadores do campo, floresta e águas**, Brasil 2007 a 2017. v. 50, 2019. Disponível

em: <<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/marco/29/2018-059.pdf>. Acesso em 09 Abril 2020.

BURKE, J. E.; DENNIS, E. A. Phospholipase A₂ biochemistry. **Cardiovascular Drugs and Therapy**, v. 23, n.1, p. 49-59, 2009.

CÂMARA, O. F. et al., Envenenamentos ofídicos em uma região da Amazônia Ocidental Brasileira. *J. Hum Growth*, v. 30, n.1, p. 120-128, 2020.

CALVETTE, J. J. *et al.*, Venoms, venomics, antivenomics. **FEBS Lettes**, v. 583, n. 11, 2009.

CAMPBELL, J. A.; LAMAR, W. W., The venomous Reptiles of Latin America. **Comstock Publishing Associates**, 1989.

CAMPOS, M. M., ALMEIDA, J. F., MARQUES, M. J., Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada prolongado - Árvore de decisão laboratorial. **Boletim da Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação**, v. 34, n. 1, 2019.

CARVALHO, L. R. R. A., Ação antiofídica da Creolina(r) frente a peçonha de *Bothrops jararaca* em ratos: aspectos clínicos, hematológicos e histopatológicos. **Dissertação de Mestrado**. Universidade Federal da Paraíba. Areia, 2019.

CARON, E. J. *et al.*, A transcriptome analysis of gene expression in the venom gland of the snake *Bothrops alternatus* (urutu). **BMC Genomics**, v. 11, p. 605, 2010.

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***. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) - Instituto de Ciências Médicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

CHIARAVALLOTI NETO, F., O Geoprocessamento e Saúde Pública. **Arq. Ciênc. Saúde.**, v. 23, n. 4, p. 1-2, 2016.

CISCOTTO, P. *et al.*, Antigenic, microbiocidal and antiparasitic properties of an L-amino acid oxidase isolated from *Bothrops jararaca* snake venom. **Toxicon**, v. 53, p. 330-341, 2009.

COSTA, H. C; BÉRNILS, R. S., Répteis do Brasil e suas Unidades Federativas: Lista de espécies. **Herpetologia Brasileira**, v. 7, n. 1, 2018.

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**, v. 11, n.11, p. 51-60, 2011.

DAL VECHIO, F. *et al.*, Phylogeography and historical demography of arboreal pit viper *Bothrops bilineatus* (Serpentes, Crotalinae) reveal multiple connections between Amazonian and Atlantic rain forests, **Journal of Biogeography**, v. 45, n. 10, P. 2415-16, 2018.

- DART, R. C.; HOROWITZ, R. S., Envenomings and their Treatments. **Foundation Maciel Mérieux**, 1996.
- DAVIE, E. W.; RATNOFF, O. D., Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. **Science**, v. 145, p. 1310-1312, 1964.
- DOLEY, R., KINI, R., Protein complexes in snake venom. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 66, n. 17, 2857-2871, 2009.
- FÉLIX-SILVA, J. *et al.*, Inhibition of local effects induced by *Bothrops erythromelas* snake venom: Assessment of the effectiveness of Brazilian polyvalent bothropic antivenom and aqueous leaf extract of *Jatropha gossypifolia*. **Toxicon**, v. 125, p. 74-83, 2017.
- FENWICK, A. M. *et al.*, Morphological and molecular evidence for phylogeny and classification of South American pitvipers, genera *Bothrops*, *Bothriopsis*, and *Bothrocophias* (Serpentes: Viperidae). **Zool J Linnean Soc**, v. 156, p. 617-640, 2009.
- FERREIRA, C. N. *et al.*, O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n.5, p. 416-421, 2010.
- FERREIRA, D. A. S., Avaliação do efeito neuroprotetor/neurotóxico de peptídeos de baixo peso molecular provenientes de venenos das serpentes *Bothrops atrox*, *Bothrops pirajai* e *Bothrops jararaca* em mitocôndrias do cérebro de rato. Dissertação de Mestrado, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.
- FLEURY. **Manual Diagnósticos de Hematologia - Investigação diagnóstica dos distúrbios hemorrágicos**. 2019. Disponível em: <<https://www.fleury.com.br/medico/manuais-diagnosticos/hematologia-manual/investigacao-diagnostica>>. Acesso em 13 Jun 2020.
- FLORES, C. A., ZAPPELLINI, A., FRANCESCHI, J. P., Lipoxygenase-derived mediators may be involved in *in vivo* neutrophil migration induced by *Bothrops erythromelas* and *Bothrops alternatus* venoms. **Toxicon**, v. 31, n. 12, p. 1551-1559, 1993.
- FOX, J., SERRANO, S. M. T., Insights into and speculations about snake venom metalloproteinase (SVMP) synthesis, folding and disulfide bond formation and their contribution to venom complexity. **FEBS Journal**, v. 275, n. 12, p. 3016-3030, 2008.
- FUNED. Fundação Ezequiel Dias. **Bula com informações ao paciente - Soro antiofídico (pentavalente) e antilaquético**. Belo Horizonte, 2015.
- FURTADO, M. F. D. *et al.* Comparative study of nine *Bothrops* snake venoms from adult female snakes and their offspring. **Toxicon**, v. 29, n. 2, p. 219-226, 1991.
- 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**, v. 36, n. 1, p.67-78, 2015.
- GUTIÉRREZ, J. M. *et al.*, Experimental pathology of local tissue damage induced by *Bothrops asper* snake venom. **Toxicon**, v. 54, p. 958-975, 2009.

GUTIÉRREZ, J. M. *et al.*, The need for full integration of snakebite envenoming within a global strategy to combat the neglected tropical diseases: the way forward. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 7, 2013.

GWALTNEY-BRANT, S. M., Zootoxins. In: GUPTA, R. C., **Reproductive and Developmental Toxicology**. 2nd Edition. Academic Press, 2017.

HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A., **Fundamentos em Hematologia**. 6. ed. Artmed, Porto Alegre, 2013.

HOFFMAN, M., A cell-base model of coagulation and the role of factor VIIa. **Blood Rev**, v. 17, Suppl. 1, 2003.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Censo Agropecuário de Campina Grande**. Disponível em: <<https://censo2010.ibge.gov.br/sinopse/index.php?dados=210&uf=25>>. Acesso em Julho 2020.

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**. v. 114, p. 93-114, 2015.

JORGE, R. J. B., **Venômica e Antivenômica de *Bothrops erythromelas*: Estudo da Variação Intraespecífica**. Tese (Doutorado em Farmacologia) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2015.

KAMIGUTI, A. S., Platelets as targets of snake venom metalloproteinases. **Toxicon**, v. 45, p. 1041-1049, 2005.

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.

KARDONG, K. V. The evolution of the venom apparatus in snakes from colubrids to viperids & elapids. **Mem Instituto Butantan**, v.46, p. 105-118, 1983.

KO, J. H.; CHUNG, W. H., Serum sickness. **Lancet**, v. 381, n. 9862, 2013.

KOH, D. C. I.; ARMUGAN, A.; JEYASSELAN, K. Snake venom components and their applications in biomedicine. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 63, n.24, p. 3030-3041, 2006.

KOHLHOFF, M. *et al.*, Exploring the proteomes of the venoms of the Peruvian pit vipers *Bothrops atrox*, *B. barnetti* and *B. pictus*. **J Prot**, v.75, n. 7, 2012.

KUNIYOSHI, A. K., **Eficácia do soro antibotrópico produzido no Instituto Butantan: obtenção, caracterização e neutralização de serinoproteases de interesse do veneno de *Bothrops jararaca***. Tese (Doutorado em Biotecnologia) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

- LEITE, R. S. *et al.*, Epidemiology of snakebite accidents in the municipalities of the State of Paraíba, Brazil. **Cien Saúde Colet**, v. 18, n. 5, p. 1463-1471, 2013.
- LEMOS, J. C. *et al.* Epidemiologia dos acidentes ofídicos notificados pelo Centro de Assistência e Informação Toxicológica de Campina Grande (Ceatox-CG), Paraíba. **Rev Bras Epidemiol**, São Paulo. V. 12, n. 1, p. 50-59, 2009.
- LEÓN, G. *et al.*, Pathogenic mechanisms underlying adverse reactions induced by intravenous administration of snake antivenoms. **Toxicon**, v. 76, p. 63-76, 2013.
- LOBO, L.M. *et al.* Análise comparativa dos diferentes tipos de dentição em serpentes. **Acta Tecnológica**, v. 9, n. 2, p. 1-8, 2014.
- LOMONTE, B.; RANGEL, J. Snake venom Lys49 myotoxins: from phospholipases A₂ to non-enzymatic membrane disruptors. **Toxicon**, v. 60, n. 4, p. 520-530, 2012.
- LOTSPEICH-STEININGER, C. A., Introduction to hemostasis. In: LOTSPEICH-STEININGER, C. A., STIENE-MARTIN, E. A., KOEPKE, J. A., **Clinical hematology. Lippincott**, New York, 1992.
- LU, Q.; CLEMETSON, J. M., CLEMETSON, K. J., Snake venoms and hemostasis. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 3, n. 8, 1791-1799, 2005.
- LUNA, K. P. O., **Avaliação da resposta imune relacionada à ação dos venenos das serpentes *Bothrops erythromelas* e *Crotalus durissus cascavella***. Tese (Doutorado em Ciências) - Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2010.
- LUNA, K. P. O. *et al.*, Humoral immune response of patients bitten by the snake *Bothrops erythromelas*. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 43, n. 6, p. 731-732, 2010.
- MACFARLANE, R. G., An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biological amplifier. **Nature**, v. 202, p. 498-499, 1964.
- 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**, v. 18, n.2, p. 217-224, 2012.
- MADUWAGE, K.; ISBISTER, G. K., Current treatment for venom-induced consumption coagulopathy resulting from snakebite. **PLoS Negl Trop Dis.**, v. 8, n. 10, 2014.
- MALY, M. A. *et al.*, The role of tissue factor in thrombosis and hemostasis. **Physiol Res**, v. 56, n.6, p. 685-695, 2007.
- MARINHO, A. D. *et al.*, *Bothropoides pauloensis* venom effects on isolated perfused kidney and cultured renal tubular epithelial cells. **Toxicon**, v. 108, 2015.
- MARKLAND, F. S. Snake venoms and the hemostatic system. **Toxicon**, v. 36, n.12, p. 1749-1800, 1998.

MARTINES, M. S. *et al.*, Effects of *Schizolobium parahyba* extract on experimental *Bothrops* venom-induced acute kidney injury. **PLoS One**, v. 9, 2014.

MARTINS, A. M. C. *et al.*, Action of anti-bothropic factor isolated from *Didelphis marsupialis* on renal effects of *Bothrops erythromelas* venom. **Toxicon**, v. 46, p. 595-599, 2005.

MCNAMEE, G.; COKAYNE, A., Venomous vs. Poisonous. **Virginia Quartely Review**, v. 92, n. 3, p. 54-55, 2016.

MESCHIAL, W. C., MARTINS, B. F., REIS, L. M., BALLANI, T. S. L., BARBOZA, C. L., OLIVEIRA, M. L. F., Internações hospitalares de vítimas de acidentes por animais peçonhentos. **Rev Rene**, v. 14, n. 2, p. 311-319, 2013.

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. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, v. 40, n.5, p. 569-573, 2007.

MITRA, J.; BHATTACHARYA, D. Phosphodiesterase from *Daboia russelli russelli* venom: purification, partial characterization and inhibition of platelet aggregation. **Toxicon**, v. 88, p. 1-10, 2014.

MODESTO, J. C. A. *et al.*, Insularinase A, a prothrombin activator from *Bothrops insularis* venom, is a class P-I metalloprotease derived from a gene encoding protease and disintegrin domains. **Biol Chem.**, v. 386, n. 6, p. 589-600, 2005.

MODESTO, J. C. A. *et al.*, BE-I-PLA₂, a novel acidic phospholipase A₂ from *Bothrops erythromelas* venom: isolation, cloning and characterization as potent anti-platelet and inductor of prostaglandin I₂ release by endothelial cells. **Biochem Pharmacol**, v. 72, p. 377-84, 2006.

MONROE, D. M., HOFFMAN, M., The coagulation cascade in cirrosis. **Clin Liver Dis**, v. 13, n.1, p. 1-9, 2009.

MONTECUCCO, C.; GUTIÉRREZ, J. M.; LOMONTE, B. Cellular pathology induced by snake venom phospholipase A₂ myotoxins and neurotoxins: common aspects of their mechanisms of action. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 65, n. 18, p. 2897-2912, 2008.

MORENO, E. *et al.*, Clinical and epidemiological characteristics of snakebites in Rio Branco, Acre. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 38, p. 15-21, 2005.

MOURA, V. M.; MOURÃO, R. H. V.; SANTOS, M. C., Acidentes Ofídicos na Região Norte do Brasil e o uso de espécies vegetais como tratamento alternativo e complementar à soroterapia. **Scientia Amazonia**, v. 4, n.1, p. 73-84, 2015.

MOURA, V.M.; MOURÃO, R.H.V. Aspectos do ofidismo no brasil e plantas medicinais utilizadas como complemento à soroterapia. **Scientia Amazonia**, v. 1, n. 3, p. 17-26, 2012.

NASCIMENTO, L. S., CARMO JÚNIOR, U. R., BRAGA, J. R. M., Perfil Epidemiológico do Ofidismo no Estado da Bahia - Brasil (2010-2015). **South American Journal of Basic Education, Technical and Technological**, v. 4, n. 2, p. 4-16, 2017.

NERY, N. M. *et al.*, An overview of *Bothrops erythromelas* venom. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 49, n.6, 2016.

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., COSTA, C. F., SASSI, R. Relatos de acidentes por animais peçonhentos e medicina popular em agricultores de Cuité, região do Curimataú, Paraíba, Brasil. **Rev Bras Epidemiol**, v. 16, n. 3, p. 633-643, 2013.

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**, v. 81, n. 1, p. 14-19, 2011.

OLIVEIRA, R. B.; RIBEIRO, L. A.; JORGE, M.T., Fatores associados à incoagulabilidade sanguínea no envenenamento por serpentes do gênero *Bothrops*. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 36, p. 657-663, 2003.

OLIVEIRA, S. S. *et al.*, *Bothrops* snakebites in the Amazon: recovery from hemostatic disorders after Brazilian antivenom therapy. **Clinical Toxinology**, v. 58, n. 4, p. 1-9, 2019.

PASCHOAL, T. S., Caracterização bioquímica e funcional de uma Fosfolipase A₂, isolada da peçonha de *Bothrops alternatus*. **Dissertação de Mestrado**. Universidade Federal de Uberlândia. Uberlândia, 2015.

PAVID, K.; The venomous animals on your plate. **Natural History Museum**, London, 2017.

PÉREZ-GÓMEZ, F., BOVER, R., The New Coagulation Cascade and Its Possible Influence on the Delicate Balance Between Thrombosis and Hemorrhage. **Rev Esp Cardiol.**, v. 60, v. 1217-9, 2007.

PINHO, F.M.O.; PEREIRA, I.D. Ofidismo. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 47, n. 1, p. 24-29, 2001.

PRICE, G. C.; THOMPSON, S. A.; KAM, P. C., Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor. **Anaesthesia**, v. 59, p. 483-492, 2004.

RIBEIRO, G. W., **Acidente Botrópico em Crianças em Santa Catarina**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2019.

RIDDEL Jr, J. P. *et al.*, Theories of blood coagulation. **J Pediatr Oncol Nurs**, v. 24, n.3, p. 123-131, 2007.

RIJKEN, D. C.; SAKHAROV, D. V., Basic principles in thrombolysis: regulatory role of plasminogen. **Thromb Res**, v. 30, p. 103, 2001.

ROCHA, M. L.; VALENÇA, R. C.; MAIA, M. B.; GUARNIERI, M. C.; ARAUJO, I. C.; ARAUJO, D. A. Pharmacokinetics of the venom of *Bothrops erythromelas* labeled with ¹³¹I in mice. **Toxicon**, v. 52, n. 3, p. 526-529, 2008.

RODRIGUES, E. C. A. M. S., Avaliação dos acidentes por serpentes do gênero *Bothrops*. **Dissertação de Mestrado**. Universidade Estadual da Paraíba. Campina Grande, 2018.

RODRIGUES, E. C. A. M. S. *et al.* Acute renal failure after bothropic accident: Case Report. **Official Journal of the Brazilian Society of Toxicology**, v. 2, p. 48-49, 2017.

RODRIGUES, E. S. *et al.*, Novos conceitos sobre a fisiologia da hemostasia. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, Três Corações, v. 10, n. 1, p. 218-233, 2012.

ROJNUCKARIN, P., Snakebite-Induced Coagulopathy and Bleeding Disorders. In.: KINI, K. J. *et al.* **Toxins and Hemostasis: From Bench to Bedside**. Springer Science & Business Media, p. 699-710, 2010.

SAJEVIC, T.; LEONARDI, A.; KRIZAJ, I., Haemostatically active proteins in snake venoms, v. 57, n. 5, p. 627-45, 2011.

SANTORO, M. L. *et al.*, Haematological evaluation of patients bitten by the jararaca, *Bothrops jararaca*, in Brazil. **Toxicon**, v. 51, p. 1440-1448, 2008.

SANTOS, P.L.C.; MARTINS, F.J.; VIEIRA, R.C.P.A.; RIBEIRO, L.C.; BARRETO, B.B.; BARBOSA, N.R. Características dos acidentes escorpiônicos em Juiz de Fora – MG. **Revista de Atenção Primária à Saúde**, Juiz de Fora, v.13, n.2, p. 164-169, abr./jun. 2010.

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, 2012.

SCATENA, C. M. C., **Vulnerabilidade de pacientes aos acidentes botrópicos no Hospital Vital Brazil do Instituto Butantan - São Paulo**. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

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 antitotrópico**. Tese (Doutorado em Fisiologia Geral) – Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

SENISE, L. V., YAMASHITA, K. M., SANTORO, M. L., *Bothrops jararaca* envenomation: Pathogenesis of hemostatic disturbances and intravascular hemolysis. **Exo Biol Med**, v. 240, n. 11, 2015.

SILVA, J. F. **Efeito Inibitório do decocto das folhas de *Jatropha gossypifolia* L. contra a toxicidade local e sistêmica da peçonha da serpente *Bothrops erythromelas***. Tese

(Doutorado em Bioquímica). Centro de Biociências. Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal, 2018.

SERAPICOS, E. O. **Estudo anatômico, morfológico, histoquímico e ultra-estrutural da glândula de Duvernoy de seis espécies de colubrídeos opistóglifos (Serpentes, Colubridae, Xenodontinae)**. Tese (Doutorado em Ciências) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

SERRANO, S. M. The long road of research on snake venom serine proteinases. **Toxicon**, v. 62, p. 19-26, 2013.

SGRIGNOLLI, L. R. *et al.*, Acute kidney injury caused by *Bothrops* snake venom. **Nephron Clin Pract.**, v. 119, n. 2, p. 131-6, 2011.

SILVA, J. F. *et al.*, *Jatropha gossypifolia* L. (Euphorbiaceae): A Review of Tradicional Uses, Phytochemistry, Pharmacology, and Toxicology of This Medicinal Plant. **Hindawi**, v. 1, 2014.

SILVA, J. F., **Efeito Inibitório do decocto das folhas de *Jatropha gossypifolia* L. contra a toxicidade local e sistêmica da peçonha da serpente *Bothrops erythromelas***. Tese (Doutorado em Bioquímica) - Centro de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2018.

SILVA, J. H.; GIANANTE, S.; SILVA, R. C. R.; SILVA, G. B.; SILVA, L. B.; PINHEIRO, L. C. B. Perfil epidemiológico dos acidentes com animais peçonhentos em Tangará da Serra-MT, Brasil (2007- 2016). **Journal Health NPEPS**, v.2, supl.1, p.5-15, 2017.

SILVA, M. B. *et al.* A prothrombin activator from *Bothrops erythromelas* (jararaca-da-seca) snake venom: characterization and molecular cloning. **Biochemical Journal**. v. 369, n. 1, 129-139, 2003.

SILVA, R. D. R.; MELO, E. M., A atual teoria da coagulação baseada em superfícies celulares, **Saúde & Ciência em Ação**, v. 2, n. 1, 2016.

SILVINO, M. R. S., Análise dos acidentes por serpente do gênero *Bothrops*, em uma Região do Nordeste, Brasil. **Trabalho de Conclusão de Curso**. Universidade Estadual da Paraíba. Campina Grande, 2017.

SINAN. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. **Acidente por Animais Peçonhentos**. 2016. Disponível em:<<http://portalsinan.saude.gov.br/acidente-por-animais-peconhentos>>. Acesso em 20 Abril 2020.

SINAN. Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Brasil. **Acidentes por Animais Peçonhentos**. Disponível em:<<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinannet/cnv/animaisbr.def>>. Acesso em 20 Maio 2020.

SINITOX. Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas. **Missão, História, Centros de Informação e Legislação**. Disponível em:<<https://sinitox.icict.fiocruz.br/historia>>. Acesso em 21 Março 2020.

SLAGBOOM, J. *et al.*, Haemotoxic snake venoms: their functional activity, impact on snakebite victims and pharmaceutical promise. **Br J Haematol.**, v. 177, n. 6, 2017.

SOUSA, F. C. M. *et al.*, *Bothrops erythromelas* (Amaral, 1923) venom induces apoptosis on renal tubular epithelial cells. **Toxicon**, v. 118, p. 82-85, 2016.

SOUSA, L. F. *et al.*, Comparison of Phylogeny, Venom Composition and Neutralization by Antivenom in Diverse Species of *Bothrops* Complex. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 9, 2013.

SOUSA, R. S. *et al.*, Aspectos Epidemiológicos dos Acidentes Ofídicos no Município de Mossoró, Rio Grande do Norte, no período de 2004 a 2010. **Revista de Patologia Tropical** v. 42, p.107-110, 2013.

STICH, R. *et al.*, Symptome, Diagnostik und Therapie von Schlangenbissen. **CME**, v. 55, n. 65, 2015.

SUNITHA, K. *et al.*, Inflammation and oxidative stress in viper bite: an insight within and beyond. **Toxicon**, v. 98, p. 89-97, 2015.

SZPILMAN, M. **Você sabe a diferença entre peçonha e veneno?** Disponível em: <<http://www.institutoaqualung.com.br/Site/Conteudo/Artigo.aspx?C=N2wRHjWIGoU=>> Acesso em 17 dez. 2019.

TAVARES, A. V., **Estudo epidemiológico e clínico dos casos de acidentes ofídicos no Estado do Rio Grande do Norte**. Dissertação (Mestrado em Ciências Naturais e Biotecnologia) - Centro de Educação e Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, 2016.

TEIXEIRA, C. *et al.*, Inflammation induced by *Bothrops asper* venom. **Toxicon**, v. 54, p. 988-997, 2009.

TÖNISMÄGI, K. *et al.*, L-amino acid oxidase from *Vipera lebetina* venom: Isolation, characterization, effects on platelets and bacteria. **Toxicon**, v. 48, p. 227-237, 2006.

TRUMMAL, K. *et al.*, Phosphodiesterase from *Vipera lebetina* venom - Structure and characterization. **Biochimie**, v. 106, p. 48-55, 2014.

UETZ, P., HOSEK, J., FREED, P., **Reptile database**. 2020. Disponível em:<<http://www.reptile-database.org/db-info/taxa.html#Ser>>. Acesso em 22 Fev 2020.

UNIPROT. Universal Protein Consortium. State Secretariat for Education, Research and Innovation. The European Molecular Biology Laboratory (EMBL-EBI). **Animal toxin annotation project Database**. Disponível em: <https://www.uniprot.org/biocuration_project/Toxins/statistics>. Acesso em 15 Abril 2020.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA. CONSUNI. Conselho Universitário. Resolução 0116/2015. **Cria o Centro de Assistência e Informação Toxicológica de Campina Grande - CEATOX, e aprova seu Regimento Interno e dá outras providências.**

Disponível em:<<http://www.uepb.edu.br/download/0116-2015%20-%20Cria%20e%20Aprova%20o%20regimento%20do%20CEATOX.pdf>>. Acesso em 14 Abril 2020.

VANTI, L. A., **Estudo comparativo do tempo de sangramento avaliado pelo método convencional de Ivy e do tempo de sangramento da mucosa bucal**. Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

VINE, A. K., Recent advances in haemostasis and thrombosis. **Retina**, v. 29, n. 1, p. 1-7, 2009.

WALLACH, V.; WILLIAMS, K. L.; BOUNDY, J., **Snakes of the World, a Catalogue of Living and Extinct Species**. 1ed. CRC Press, New York, 2014. Disponível em:<https://www.academia.edu/28455096/Wallach_et_al._2014_-_Snakes_of_the_world>. Acesso em 26 Fev 2020.

WARREL, D. A. Snake bite. **The Lancet**, v. 375, n. 9708, p.77-88, 2010.

WASKO, D. K.; SASA, M., Habitat selection of terciopel (Serpentes: Viperidae: *Bothrops asper*) in a Lowland rainforest in Costa Rica. **Herpetologica**, v. 66, p.148-158, 2010.

WEN, F.; MALAQUE, C., Acidentes por animais peçonhentos no Brasil. **Instituto Butantan**, 2013.

WOHNER, N., Role of cellular elements in thrombus formation and dissolution. **Cardiovasc Hematol Agents Med Chem**, v. 63, p. 224-8, 2008.

YAMASHITA, K. M., **Patogênese dos distúrbios hemostáticos sistêmicos induzidos pelo veneno da serpente *Bothrops jararaca***. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

ZAMUNÉR, S. R. *et al.*, Comparison of the neurotoxic and myotoxic effects of Brazilian *Bothrops* venoms and their neutralization by commercial antivenom. **Toxicon**, v. 44, n. 3, 259-271, 2004.

ANEXO A – Ficha de Notificação Compulsória de Acidentes por Animais Peçonhentos (SINAN)

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 Agravado/doença ACIDENTES POR ANIMAIS PEÇONHENTOS		Código (CID10) X 29		
	4 UF	5 Município de Notificação	Código (IBGE)		
Notificação Individual	6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código	7 Data dos Primeiros Sintomas	
	8 Nome do Paciente		9 Data de Nascimento		
	10 (ou) Idade 1 - Hora 2 - Dia 3 - Mês 4 - Ano	11 Sexo M - Masculino F - Feminino 1 - Ignorado	12 Gestante 1-1º Trimestre 2-2º Trimestre 3-3º Trimestre 4 - Idade gestacional Ignorada 5 - Não 6 - Não se aplica 9 - Ignorado	13 Raça/Cor 1 - Branca 2 - Preta 3 - Amarela 4 - Parda 5 - Indígena 9 - Ignorado	
14 Escolaridade 0 - Analfabeto 1-1ª a 4ª série incompleta do EF (antigo primário ou 1º grau) 2-4ª série completa do EF (antigo primário ou 1º grau) 3-5ª a 8ª série incompleta do EF (antigo ginásio ou 1º grau) 4 - Ensino fundamental completo (antigo ginásio ou 1º grau) 5 - Ensino médio incompleto (antigo colegial ou 2º grau) 6 - Ensino médio completo (antigo colegial ou 2º grau) 7 - Educação superior incompleta 8 - Educação superior completa 9 - Ignorado 10 - Não se aplica					
15 Número do Cartão SUS		16 Nome da mãe			
Dados de Residência	17 UF	18 Município de Residência	Código (IBGE)	19 Distrito	
	20 Bairro		21 Logradouro (rua, avenida,...)		
	22 Número		23 Complemento (apto., casa, ...)		
	24 Geo campo 1		25 Geo campo 2		
	26 Ponto de Referência		27 CEP		
	28 (DDD) Telefone		29 Zona 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado		
			30 País (se residente fora do Brasil)		
Dados Complementares do Caso					
Antecedentes Epidemiológicos	31 Data da Investigação		32 Ocupação		
	33 Data do Acidente		34 UF		
	35 Município de Ocorrência do Acidente:		Código (IBGE)	36 Localidade de Ocorrência do Acidente:	
	37 Zona de Ocorrência 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado		38 Tempo Decorrido Picada/Atendimento 1) 0-1h 2) 1-3h 3) 3-6h 4) 6-12h 5) 12-24 h 6) 24 e + h 9) Ignorado		
39 Local da Picada 01 - Cabeça 02 - Braço 03 - Ante-Braço 04 - Mão 05 - Dedo da Mão 06 - Tronco 07 - Coxa 08 - Perna 09 - Pé 10 - Dedo do Pé 99 - Ignorado					
Dados Clínicos	40 Manifestações Locais 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		41 Se Manifestações Locais Sim, especificar: 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado <input type="checkbox"/> Dor <input type="checkbox"/> Edema <input type="checkbox"/> Equimose <input type="checkbox"/> Necrose <input type="checkbox"/> Outras (Espec.)		
	42 Manifestações Sistêmicas 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		43 Se Manifestações Sistêmicas Sim, especificar: 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado <input type="checkbox"/> neurológicas (ptose palpebral, turvação visual) <input type="checkbox"/> hemorrágicas (gengivorragia, outros sangramentos) <input type="checkbox"/> renais (oligúria/anúria) <input type="checkbox"/> vagais (vômitos, diarreias) <input type="checkbox"/> Outras (Espec.)		44 Tempo de Coagulação 1 - Normal 2 - Alterado 9 - Não realizado
Dados do Acidente	45 Tipo de Acidente 1 - Serpente 2 - Aranha 3 - Escorpião 4 - Lagarta 5 - Abelha 6 - Outros 9 - Ignorado		46 Serpente - Tipo de Acidente 1 - Botrópico 2 - Crotálico 3 - Elapídico 4 - Laquético 5 - Serpente Não Peçonhenta 9 - Ignorado		
	47 Aranha - Tipo de Acidente 1 - Foneutrismo 2 - Loxoscelismo 3 - Latrodectismo 4 - Outra Aranha 9 - Ignorado		48 Lagarta - Tipo de Acidente 1 - Lonomia 2 - Outra lagarta 9 - Ignorado		
Animais Peçonhentos		Sinan Net		SVS 19/01/2006	

Tratamento	49 Classificação do Caso <input type="checkbox"/> 1 - Leve 2 - Moderado 3 - Grave 9 - Ignorado <input type="checkbox"/>		50 Soroterapia <input type="checkbox"/> 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado <input type="checkbox"/>	
	51 Se Soroterapia Sim, especificar número de ampolas de soro:			
	Antibotrópico (SAB) <input type="text"/>	Anticrotático (SAC) <input type="text"/>	Antiaracnídico (SAAr) <input type="text"/>	
	Antibotrópico-laquético (SABL) <input type="text"/>	Anti-elapídico (SAE) <input type="text"/>	Antiloxoscélico (SALox) <input type="text"/>	
Antibotrópico-crotático (SABC) <input type="text"/>	Antiescorpionico (SAEs) <input type="text"/>	Antilonômico (SALon) <input type="text"/>		
Conclusão	52 Complicações Locais <input type="checkbox"/> 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		53 Se Complicações Locais Sim, especificar: 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	
			<input type="checkbox"/> Infecção Secundária <input type="checkbox"/> Necrose Extensa <input type="checkbox"/> Síndrome Compartmental <input type="checkbox"/> Déficit Funcional <input type="checkbox"/> Amputação	
	54 Complicações Sistêmicas <input type="checkbox"/> 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		55 Se Complicações Sistêmicas Sim, especificar: 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	
			<input type="checkbox"/> Insuficiência Renal <input type="checkbox"/> Insuficiência Respiratória / Edema Pulmonar Agudo <input type="checkbox"/> Septicemia <input type="checkbox"/> Choque	
56 Acidente Relacionado ao Trabalho <input type="checkbox"/> 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		57 Evolução do Caso <input type="checkbox"/> 1-Cura 2-Óbito por acidentes por animais peçonhentos 3-Óbito por outras causas 9-Ignorado		
		58 Data do Óbito <input type="text"/>		
		59 Data do Encerramento <input type="text"/>		

ACIDENTE	QUADRO CLÍNICO	CLASSIFICAÇÃO	AMPOLAS	SORO	
ESCORPIÃO	≥ 7 anos	apenas dor (bloqueio e analgesia) - observar por 12h se 7 - 14 anos, e por 6h se 15 anos ou +)	LEVE	0	SAEsc
		após melhora da dor, persistem náuseas/vômitos, ↑FC ou ↑FR - observar 12-24h	MODERADO	2	
		vômito, sudorese, sialorreia, prostração, ↓FC, convulsão, coma, choque, EAP - obs 24h	GRAVE	4	
	< 7 anos	picada há mais de 1h e apenas dor (bloqueio e analgesia) - obs ≥12h	LEVE	0	
		picada < 1h ou > 1h com sintomas sistêmicos (2 amp, observar 30 min e +2 amp s/n) - obs 24h	MODERADO	2 (+2 sn)	
		vômito, sudorese, sialorreia, prostração, ↓FC, convulsão, coma, choque, EAP - obs 24h	GRAVE	4	
SERPENTES	BOTRÓPICO (jararaca)	somente alterações locais discretas (dor e/ou edema e/ou bolhas)	LEVE	2 a 4	SAB
		alterações locais + alteração de prova de coagulação	MODERADO	4 a 8	
		alterações locais importantes + alteração de coagulação + foco de sangramento	GRAVE	12	
	CROTÁTICO (cascavel)	alterações neurotóxicas (ptose, fraqueza, dificuldade para deglutir)	MODERADO	10	SAC
		alterações neurotóxicas evidentes e precoces + mialgia	GRAVE	20	
	LAQUÉTICO (surucucu)	alterações locais evidentes + sinal clínico e/ou laboratorial de distúrbio de coagulação		10 a 20	SABL
sintomas colinérgicos (náuseas, vômitos, cólica abdominal, diarreia, hipotensão e choque) - indicação de atropina					
ELAPÍDICO (coral verdadeira)	sintomas neurotóxicos	MODERADO	5	SAE	
	sinais evidentes de fraqueza muscular intensa e paralisia	GRAVE	10		
ARANHAS	LOXOSCÉLICO (aranha-marrom)	somente lesão local (pequena) - indicação de corticóide (prednisona/prednisolona)	LEVE	0	SALox ou SAA
		lesão grande, rash cutâneo, petéquias, náusea, tontura, cefaleia	MODERADO	5	
		lesão grande, hemólise, anemia, icterícia, CIVD, IRA	GRAVE	10	
	FONÊUTRICO (armadeira)	somente dor local intensa (tratar a dor: bloqueio e analgesia)	LEVE	0	SAA
dor persistente, náusea/vômito, dor abdominal, sialorreia, sudorese, ↑PA		MODERADO	3		
sinais acima + hipotensão, arritmia, insuficiência cardíaca, edema pulmonar, convulsão, coma		GRAVE	6		
LAGARTA	LONÔMICO (lagarta)	somente quadro local (dor, flogose, petéquias), mesmo que muito intenso	LEVE	0	SALon
		quadro local + focos de sangramento (epistaxe, gengivorragia, equimose)	MODERADO	5	
		sangramento importante pelo foco (SNC) ou pelo volume (HDA, intra-abdominal, etc)	GRAVE	10	

Informações complementares e observações

Anotar todas as informações consideradas importantes e que não estão na ficha (ex: outros dados clínicos, dados laboratoriais, laudos de outros exames e necropsia, etc.)

Investigador	Município/Unidade de Saúde		Cód. da Unid. de Saúde	
	Nome	Função	Assinatura	
Animais Peçonhentos		Sinan Net	SVS 19/01/2006	

ANEXO B – Ficha de Controle de Administração de Soroterapia Específica em Acidentes com Animais Peçonhentos

CIATOX – CG
Centro de Informação e Assistência
Toxicológica de Campina Grande - PB

CONTROLE DE ADMINISTRAÇÃO
DE SORO ANTIVENENO

Paciente: _____
 Prontuário: _____

Tipo de Soro: () SAB () SAC () SAE
 () SAL () SAEES () SAA
 () SABC () SABL () _____

Data	Hora	Quant.	Reação?	Ass

Total de ampolas administrada: _____

Observações:

