



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

WESLEY RUAN GUIMARÃES BORGES DA SILVA

**ENVENENAMENTOS POR SERPENTES DO GÊNERO *Bothrops* NO BRASIL:
PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO**

**CAMPINA GRANDE - PB
2023**

WESLEY RUAN GUIMARÃES BORGES DA SILVA

**ENVENENAMENTOS POR SERPENTES DO GÊNERO *Bothrops* NO BRASIL:
PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Programa de Graduação em Ciências Biológicas da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial a obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas.

Áreas de concentração: Epidemiologia, Medicina Tropical.

Orientador: Professor Dr. Rômulo Romeu da Nóbrega Alves

**CAMPINA GRANDE
2023**

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.

S586e Silva, Wesley Ruan Guimaraes Borges da.
Envenenamentos por serpentes do gênero *Bothrops* no Brasil [manuscrito] : perfil clínico e epidemiológico / Wesley Ruan Guimaraes Borges da Silva. - 2023.
129 p. : il. colorido.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciências Biológicas) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2023.

"Orientação : Prof. Dr. Rômulo Romeu da Nóbrega Alves, Departamento de Biologia - CCBS. "

1. Animais peçonhentos. 2. Acidentes ofídicos. 3. Epidemiologia. I. Título

21. ed. CDD 616.94

WESLEY RUAN GUIMARÃES BORGES DA SILVA

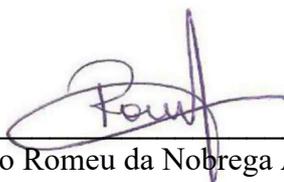
ENVENENAMENTOS POR SERPENTES DO GÊNERO *Bothrops* NO BRASIL: PERFIL
CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO

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

Áreas de concentração: Epidemiologia,
Medicina Tropical.

Aprovada em: 07/03/2023.

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Rômulo Romeu da Nobrega Alves (Orientador)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Profa. Dra. Karla Patrícia de Oliveira Luna
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Profa. Dra. Sayonara Maria Lia Fook
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

As minhas 'vós Lourdes (*in memoriam*) e Lila,
pelo amor incondicional e cuidado, DEDICO.

AGRADECIMENTOS

Cinco anos são 60 meses, 1.825 dias, 43.800 horas. Tempo suficiente para conseguir respostas para perguntas ainda não respondidas, mas também para errar, perder por vezes o rumo, frustrar-se com determinadas escolhas, e, até questionar se o que está fazendo vale a pena... A verdade é que, nesse tempo conquistei o meu primeiro sonho de quando criança, ser um cientista! E para aquela criança que se encantava com o mundo: seu interesse absurdo em saber sobre como as coisas do mundo funcionavam a trouxe aqui, então, muito obrigado!

Por isso, quero agradecer primeiramente a mim, por nunca ter desistido ou escolhido trilhar o caminho mais fácil durante a graduação. A mim que, nesses 21 anos, nunca deixei de sonhar e acreditar que fazer aquilo que queremos é mais importante do que fazer o que os outros queiram que façamos, afinal, essa é a minha vida, então, as vezes é importante deixar que os idiotas falem sozinhos! E claro, sempre pensei “deixem que falem”, algumas pessoas estão tão inertes e vivem vidas tão pequenas que quando veem algo gigante acontecendo, elas simplesmente jogam suas pedras na tentativa de diminuir o que está acontecendo, o que na minha não tão humilde opinião são apenas queixas de uma vida mal vivida. Obrigado, Wesley Ruan, por abraçar as suas cicatrizes e por entender que elas, apesar de feias, fazem parte de você.

Para aquela que me ensinou de onde vem o amor e como é difícil quando o perdemos para sempre, meu muito obrigado! Vovó Lourdes, você foi e ainda é importante para mim. Que a sua memória seja algo a ser celebrado, especialmente, por tudo que viveu em tão pouco tempo. Por fim, que seus átomos, possam, com orgulho, retornar as estrelas.

A sra. Aline Isabel, quem eu adoro chamar por Mainha, obrigado pelo apoio sem limites durante a minha graduação, eu sei que nunca desistiu dos sonhos complicados dos seus filhos, mesmo quando não entendia nada do que eles estavam fazendo ou falando. Agradeço por acreditar em mim e por se emocionar com cada uma das minhas conquistas, por menores que sejam! Obrigado por tudo, minha Mainha! E ao meu pai, José Wellington, muito obrigado pelo incentivo e apoio de sempre!!!

Aos meus familiares, em especial as ‘vós Lourdes e Lila, ‘vós Chico Boqueirão e João Cíço, tias Rapha, Tatiane, Thais, e tio Tó, não há palavras que expressem o quanto sou grato por tudo

que, direto ou indiretamente, já fizeram por mim, então, deixarei aqui apenas o registro de agradecimento. Obrigado por se fazerem presentes na minha vida! Tenho muita sorte.

A minha irmã única, Ingrid Guimarães, obrigado por me permitir estar com você em todos os momentos da sua vida. E por estar comigo e encorajar-me durante toda essa trajetória!!! Amo te, infinitamente!!!

Olha aí, é o quarteto elegante, a pata, a galinha, a cachorra e o elefante. O que essa graduação seria sem vocês, meus infames? Quer dizer, meus amigos, perdão. Você são tantos, e eu me orgulho tanto disso, porque não é fácil conviver com pessoas, muito menos com vocês. Mas foi tudo, menos fácil. Agora, say their names, rs!!! Obrigado Rilzerline pela irmandade construída nesses anos e por ser tão crazy quanto eu sou, para mim você é um verdadeiro ícone da dança contemporânea! Stefany Araújo, obrigado por não ter me deixado sozinho no DCE da UFPB naquela noite e a partir desse dia ter me proporcionado boas risadas, sempre me lembrarei das nossas manhãs quando cursamos Anatomia Humana, nota: naqueles momentos, pela primeira vez me senti burro como uma porta, mas você era toda toda inteligente, graças a deus. Maria Eduarda ou só Madu, por onde andas e o que estás fazendo? Acho que essa sempre será minha pergunta quando me lembro de você, minha pessoa. Wendell, Wendell... obrigado por ter os divertidamente mais desacertados desse mundo, gosto de olhar para você e pensar “no que essa pessoa está pensando?” e falhar miseravelmente, porque nada que se passe na sua cabeça faz sentido para uma pessoa normal como eu.

Eulália e Derick, tenho que juntar vocês no mesmo parágrafo, obrigado pelas conversas e fofocas agradáveis. Com Eulália, dividi minha farinha láctea vencida e entre outras coisas que não podem ser reveladas, com Derick eu entendi que o insuportável pode ser sim suportável, obrigado amigo pelo companheirismo durante a extensão e por dividir comigo tantas ideias atuais sobre questões urgentes e impopulares.

Aos outros, que também fazem parte da família amigos do Ruan, eu agradeço muito por de alguma forma terem acrescentado algo em mim. Karol, Renally, Ana Karen, Whitney, Kessia Maria, Lukas de Souza, Lucas Kellorran e Thuane, thanks. Aos amigos que fiz durante a minha passagem no Centro Acadêmico de Biologia Rosalind Franklin, em especial a Bárbara e Mateus Bernardo. A galerinha laranja, em especial, a Brenda, Érica, Vannessa, Flávia, Nandson e Rebeca Stefani, por fazerem das minhas noites, durante dois anos, noites melhores. E ao meu

amigo Jeferson Maia, que sempre tem boas e longas conversas com as quais posso contar no meu dia, você é importante!

Aos meus outros amigos que se mantêm por perto e aqueles que por algum motivo a vida levou para bem longe, saibam que existe em mim uma enorme admiração e respeito pelos trabalhos e conquistas pessoais de vocês! Aqui eu paro e penso, realmente mereço o título de prolixo que recebi de uma certa professora no começo da graduação! Mas, assim como todo prêmio que já ganhei, mereci, então só tenho a agradecer, obrigado!!

Muito obrigado, por tudo e tanto! Pela gentileza, calma e jeito de ser. Por como você diz “entrar no personagem” Andy banana. Agradeço imensamente também ao meu grande amigo Lucas de Siqueira Santos, meu parceiro de pesquisa e guia turista nas horas vagas, thanks!

Ao Conselho nacional de desenvolvimento científico e tecnológico - CNPq, agradeço por ter me proporcionado a possibilidade de ser bolsista por dois anos e fazer ciência. E ao professor Dr. Rômulo Romeu, meu orientador, por ter aceitado está comigo nessa jornada e acreditar no trabalho que tenho feito!

Aos professores maravilhosos que tive durante a graduação, em especial a Beatriz Ceballos, Maria Emanuella, Sergio de Faria, Jozi e André Pessanha, obrigado! Carrego comigo uma bagagem de conhecimentos, ensinamentos e curiosidades despertadas por vocês.

Por último, mas não menos importante, eu quero agradecer a todas as pessoas que tentaram me sabotar. Vocês foram extremamente importantes! Sem vocês eu não saberia que incomodava tanto, e sinceramente foi um prazer saber disso.

“É a Terceira Lei de Newton, Dra. Os humanos só conseguem chegar a algum lugar deixando algo para trás.”

- Christopher Nolan, Interestelar

Para aqueles que me receberam tão bem em Botucatu-SP durante a minha passagem no Centro de Venenos e Animais Peçonhentos (CEVAP) da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual de São Paulo (Unesp-FMB), meu muito obrigado, em especial a Flávia e Joeliton! Preciso ainda agradecer ao corpo docente extremamente competente, prestativo e qualificado

que encontrei no Instituto Butantan, e aos amigos que fiz na Escola de Ensino Superior do Instituto na USP, em especial a Talyta e Matheus!!! Essa foi uma experiência fantástica!!

A dona Merci e Seu Luís, pais de Lukas de Souza e Maria Luísa, muito obrigado pela recepção 5 estrelas que me proporcionaram em Jundiaí! Sou muito grato por tudo que já fizeram por mim e pelo jeito carinhoso, gentil e leve que encaram a vida!

Por fim,

“Quando eu olho para minha vida não é que eu não queira ver as coisas exatamente como elas aconteceram, é só que eu prefiro lembrá-las de uma forma artística. E na verdade, a mentira disso tudo é muito mais honesta porque eu a inventei. E é como se o meu passado fosse uma pintura inacabada. A psicologia clínica nos diz que o trauma é o assassino final. Memórias não são recicladas como átomos e partículas na física quântica. Elas podem ser perdidas para sempre. E como a artista dessa pintura eu devo preencher todos os buracos feios e torná-la bonita novamente [...]”

- Lady Gaga, The Prelude Pathétique

“Sempre nos definimos pela capacidade de superar o impossível. E contamos esses momentos. Esses momentos em que ousamos almejar mais alto, quebrar barreiras, alcançar as estrelas, fazer o desconhecido conhecido. Contamos esses momentos como nossas conquistas de maior orgulho.”

Christopher Nolan, Interestelar.

RESUMO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o envenenamento por animais peçonhentos é a principal causa de morbimortalidade do mundo em desenvolvimento. Além disso, estima-se que apenas o envenenamento ocasionado pelo encontro inoportuno entre humanos e serpentes seja responsável por causar mais mortes que todas as outras doenças tropicais negligenciadas (DTNs) juntas, e por isso metas para controlar a ocorrência desenfreada da doença, especialmente na Ásia, África, América e Oceania, foram definidas para as próximas décadas pelo órgão. Acidentes com serpentes são verificados com mais frequência em regiões de climas tropical e subtropicais, em que famílias inteiras dependem do plantio e cultivo de diversas culturas vegetais e normalmente realizam essas atividades desprotegidas, com grande tendência ainda a residirem em casas mal construídas, longe do acesso à educação e à saúde de qualidade. No Brasil, um país com dimensões continentais e extremamente biodiverso, o envenenamento por serpentes é a segunda maior causa de intoxicações humanas notificadas no país, e apresenta a maior taxa de letalidade entre os agentes intoxicantes naturais notificados pelo Sistema Nacional de Informações Tóxico-farmacológicas (SINITOX). Tratar a doença tem sido por décadas um desafio global sem precedentes para os sistemas de saúde, inclusive para o Sistema Único de Saúde (SUS), que apesar de dispor de terapias antiveneno efetivas e conseguir distribuí-las de forma gratuita em território nacional, ainda convive com diversos problemas relacionados a notificação e direcionamento correto do tratamento adequado para as populações frequentemente atingidas, por vezes tratadas como invisíveis. De fato, para alcançar o controle da doença, é necessário que para além de combater a alta taxa de subnotificação do envenenamento nos centros de informações toxicológicas do país, um esforço contínuo seja realizado entre a população em geral, comunidade científica, médica e política, para que a terapia chegue mais rápido as pessoas que mais precisam. Para que isso seja possível, estudos como este, que vise mapear e identificar a situação epidemiológica do país e evidenciar comunidades inteiras que vivem às sombras da negligência, devem ser conduzidos. Em nossas análises, a partir dos dados secundários disponibilizados pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificações (SINAN), identificamos que 202.604 acidentes com *Bothrops spp.* com ao menos 766 óbitos notificados nos centros toxicológicos brasileiros. Esses acidentes aparecem distribuídos de maneira desproporcional nas cinco regiões do país. Ademais, o perfil epidemiológico dos pacientes variou bastante entre essas regiões, e foi possível encontrar um padrão estabelecido no tempo médio necessário para que o atendimento médico fosse prestado,

estando esse fator associado diretamente com um melhor prognóstico dos pacientes acometidos pelo agravo.

Palavras-Chave: animais peçonhentos; acidentes ofídicos; epidemiologia.

ABSTRACT

According to the World Health Organization (WHO), envenoming by venomous animals is the leading cause of morbidity and mortality in the developing world. Furthermore, it is estimated that only occasional envenoming by untimely encounter between and is responsible for causing more humans than all neglected tropical diseases (NTDs) combined, and therefore targets to control the pervasive occurrence of the disease, especially in Asia, Africa, America and Oceania, were defined for the coming decades by the organization. Attacks on humans are verified more frequently in regions of tropical and subtropical climates, where entire families depend on planting and cultivation of different plant species, and normally carry out this activity in an unprotected manner, aside from having a great tendency to reside in poorly built homes, far from access to quality education and health. In Brazil, a country with continental proportions and extremely biodiverse, envenoming by venomous snakes is the second cause of human envenoming in the country, and has the highest fatality rate among the natural intoxicating agents notified by the National Toxic-pharmacological Information System (SINITOX). To treat the disease has been for decades an unprecedented global challenge for health systems, including the Unified Health System (SUS), which, although it has antivenomic therapies available and manages to distribute them for free in the national territory, still coexists with several problems related to notification and adequate treatment for the affected populations, sometimes treated as invisible. In fact, in order to control the disease, it is necessary that, in addition to combating the high rate of underreporting of envenoming in the country's toxicological information centers, a continuous effort be made among the general population, scientific, medical and political community, so that therapy reaches the people who need it faster. For this to be possible, studies like this, that aims to highlight entire communities that live in the shadows of neglect, must be conducted. In our analyzes, from the secondary data provided by the Notification Disease Information System (Sinan), we identified that 202,604 accidents with *Bothrops spp.* with at least 766 deaths notified in the national Brazil toxicological centers. These accidents appear disproportionately distributed in the five regions of the country, envenoming in the North, Northeast and Southeast. In addition, the patient's epidemiological profile varied greatly among these regions, and it was possible to find a standard established in the average time necessary for medical care to be provided, and this factor was directly associated with a better prognosis of patients affected by the appeal.

Keywords: venomous animals; Ophidian accidentes; epidemiology.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Capítulo I: Referencial teórico: Os envenenamentos por serpentes é uma Doença Tropical Negligenciada (DNT) classe A que carece de atenção!

Figura 1 - Aspectos clínicos dos acidentes causados por serpentes das famílias Viperidae e Elapidae. A) Inchaço e bolhas após picada no dorso do pé por *Bothrops jararaca*; B e C) Bolha hemorrágica serosa no local da picada e marcas de punção das presas no local da picada após 3 horas do envenenamento com *Bothrops spp.*; D e E) Acidente botrópico: paciente foi picado na mão direita, equimoses são observadas em ambos os braços; Sangramento gengival 5 horas após o acidente. F) Ptose palpebral bilateral causa por serpentes do gênero *Crotalus sul-americana*; G) Ptose palpebral bilateral 4 horas após picada por *Micrurus spp.* H e I) Sinais de necrose e bolhas observados no dia 3 pós acidente com *Lachesis muta*; Exame intraoperatório no dia 5 mostrando necrose subcutânea. J) Marcas das presas de *Lachesis muta* e leve eritema e edema no pé esquerdo da vítima. Fontes: Gutiérrez et al., 2017; Sant’Ana Malaque & Gutiérrez, 2015; Kallel et al., 2018; Lima & Haddad Junior, 2015.....31

Figura 2 – Filogenia de Squamata. Representação da árvore filogenética de 4161 espécies a partir da análise de probabilidade máxima de 12 genes de interesse, com pontas representando famílias e subfamílias. Ênfase no clado Serpentes, representado por H. Fonte: adaptado de Pyron et al., 2013.....33

Figura 3 - Exemplares das serpentes do gênero *Bothrops*. Em A) *Bothrops insularis*; B) *Bothrops erythromelas*; C e D) *Bothrops jabrensis* e *germanoi*; E) *Bothrops moojeni*; F) *Bothrops leucurus*; G) *Bothrops atrox*; H) *Bothrops asper* e I) *Bothrops jararaca*. Fonte: The Reptile Database, 2022; Barbo et al., 2022.....34

Figura 4 – Principais características morfológicas encontradas no gênero *Bothrops*. Em A) denteção solenóglifa (presas em uma maxila rotativa), no exemplo víbora africana, *Bitis arietans* (ecptg = ectopterigoide; f = fang; max = maxilar; pal = palatino; prf = pré-frontal; ptg = pterigoide; q = quadrado). B) Fosseta loreal e narina a mostra (*Crotalus cerastes*), ao lado é possível identificar anatomia do órgão termo sensorial de forma ampliada. Em C) Cauda lisa,

caracteristicamente encontrada no gênero *Bothrops*. Fontes: Adaptado de Pough et al., 2013; Britannica, 2022; Cardoso, 2009.....34

Figura 5 - Representação esquemático do proteoma do veneno encontrado no gênero *Bothrops*.

A) Estrutura do domínio de SVMPs, desintegrinas e proteínas da família ADAM/ADAMTS de mamíferos. B) Estrutura em fita de adamalisina II, um protótipo estrutural de P-I SVMPs. C) Vista aproximada do sítio catalítico de BaP-1 ligado com o inibidor mimético de peptídeo WR2 (PDB ID 2W12). Em D e E) É mostrado a estrutura tridimensional de uma PLA2. D) Uma vista da estrutura PLA2 mostrando resíduos do sítio ativo em amarelo. E) A rede catalítica em PLA2 é mostrada. OW indica um átomo de oxigênio da molécula de água que serve como o nucleófilo. As linhas pontilhadas indicam ligações de hidrogênio. Em F e G) Uma L-aminoácido oxidase do veneno de serpente de *Calloselasma rhodostoma*. (F) Uma representação de fita mostrando os três domínios da estrutura: a coloração magenta representa o domínio de ligação FAD, ciano o domínio de ligação do substrato e verde o domínio helicoidal. G) A superfície acessível da estrutura: a entrada do aminoácido e os pontos de entrada do oxigênio são marcados com setas e o local ativo está circulado. H e I) Representam a estrutura de uma SVSPs. J) Em destaque o aparelho inoculador de veneno das serpentes do gênero *Bothrops*. Em K) Uma Hialuronidase. L) Representação da estrutura cristal da BjcUL (uma lectina do tipo C) e do local de ligação de carboidrato. Fonte: Kang et al., 2011; Sartim et al., 2017; Gutiérrez et al., 2017.....36

Figura 6 – Classificação quanto à gravidade de acidentes ofídicos. * TC normal: até 10 min; TC prolongado: de 10 a 30 min; TC incoagulável: > 30 min. ** Manifestações locais intensas podem ser o único critério para classificação de gravidade. Fonte: Graciano & Carvalho, 2018.....37

Figura 7 - Visão geral esquemática dos processos de fabricação de soros antivenenos. Antivenenos derivados de plasma convencionais são fabricados através de um processo de cinco etapas: (1) As serpentes são selecionadas para obtenção do veneno; (2) O veneno é usado para imunizar um cavalo (ou, em alguns casos, uma ovelha); (3) Após a conclusão do processo de imunização, o sangue é retirado do cavalo; (4) Plasma e eritrócitos são separados e diferentes técnicas de precipitação são usadas para isolar anticorpos IgG do plasma; (5) Após concentração e formulação, o antiveneno é envasado e está pronto para distribuição/uso. Fonte:

adaptado de Kini et al., 2018.....41

Figura 8 - Países onde estão localizados os laboratórios de fabricação de soro antiveneno. O mapa foi elaborado com as informações contidas na página da OMS <http://apps.who.int/bloodproducts/snakeantivenoms/database/>, com a adição de um laboratório no Reino Unido. Fonte: Gutiérrez, 2012.....42

Figura 9 - Itinerários dos participantes do estudo “A painful journey to antivenom: The therapeutic itinerary of snakebite patients in the Brazilian Amazon (The QUALISnake Study)” expressos graficamente desde o momento do acidente até o hospital admissão. As diferentes cores dos fragmentos de cada roteiro representam a permanência do participante em casa após a viagem, o meio de transporte utilizado e os tempos de espera para transporte ocorridos ao longo do percurso. Fonte: Cristino et al. 2021.....45

Figura 10 - Resumo dos objetivos, metas de impacto e fases do cronograma encontrados na estratégia global da Organização Mundial da Saúde (OMS) contra o envenenamento por serpentes. Fonte: adaptado de Williams D., 2019.....47

Capítulo II: Perfil clínico-epidemiológico dos envenenamentos com *Bothrops spp.* no Brasil: um estudo entre as regiões do país no período de 2012 a 2021

Figura 1 - Ocorrência e incidência dos envenenamentos com serpentes do gênero *Bothrops* no Brasil (2012 – 2021). A) Mapa indicando as taxas de ocorrência acumulada para o período de estudo de acordo com o estado. B) Mapa indicando as taxas médias de incidência calculadas por estado (envenenamentos/100.000 habitantes)68

Figura 2 – Tendências da ocorrência anual dos envenenamentos com *Bothrops spp.* de acordo com a região do país (2012 – 2021). O R² indica quão próximos os dados estão da linha de regressão linear calculada.....69

Figura 3 - A) Ranqueamento dos estados com as maiores ocorrências associadas ao envenenamento por *Bothrops spp.* entre 2012 e 2021. B) Ranqueamento dos 3 estados com as maiores taxas de incidência. As linhas sólidas conectando os nomes dos estados indicam que a posição do estado no ranking foi mantida entre um ano e outro, enquanto as linhas tracejadas indicam que a posição foi alterada. As mudanças relativas são mostradas de acordo com a incidência anual acompanhada de setas verdes que indicam aumento e vermelhas que indicam diminuição.....69

Figura 4 - Características gerais da população atingida pelo envenenamento com serpentes do gênero *Bothrops* entre 2012 e 2021 no Brasil. Em A) Características étnicas da população envenenada por região do país. B) População acometida pelo envenenamento de acordo com o sexo (feminino ou masculino). C) Faixa etária das vítimas (grupos: <1 ano, entre 1-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-39, 40-59, 60-64, 65-69, 70-79, 80 e >80 anos).....71

Figura 5 - Acesso as taxas de mortalidade dos envenenamentos causados por serpentes do gênero *Bothrops* no Brasil. Taxa de mortalidade por região dada pelo número de óbitos/100.000 habitantes.....72

Figura 6 - Itinerários temporal dos pacientes envenenados por *Bothrops spp.* expressos graficamente por região desde o momento da picada até a internação (2012 – 2021). As diferentes cores dos fragmentos de cada itinerário representam o tempo que uma parcela de pacientes levou desde o momento da picada até a admissão no centro toxicológico que disponibilizava do tratamento antiveneno adequado.....75

Capítulo III: Who are the most affected and reas by Bothrops snakebite envenoming in Brazil? A Clinical-epidemiological profile study among the regions of the country during 2012 and 2021

Figure 1 - Occurrence and incidence of envenomation with *Bothrops* snakes in Brazil (2012 – 2021). A) Map indicating the cumulative occurrence rates for the study period according to the state. B) Map showing the average incidence rates calculated by state (envenomings/100,000 inhabitants)102

Figure 2 – Trends in the annual occurrence of envenomation with *Bothrops spp.* according to the region of the country (2012 – 2021). The R² indicates how close the data are to the calculated linear regression line.103

Figure 3 - A) Ranking of states with the highest occurrences associated with *Bothrops spp.* between 2012 and 2021. B) Ranking of the 3 states with the highest incidence rates. The solid lines connecting the state names indicate that the state's ranking position has been maintained from one year to the next, while the dashed lines indicate that the position has changed. Relative changes are shown according to annual incidence accompanied by green arrows indicating increase and red arrows indicating decrease.103

Figure 4 - General characteristics of the population affected by *Bothrops* snake envenoming between 2012 and 2021 in Brazil. In A) Ethnic racial characteristics of the envenoming population by region of the country. B) Population affected by according to gender (feminine or masculine). C) Age range of victims (groups: <1 year, between 1-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-39, 40-59, 60-64, 65-69, 70-79, 80 and >80 years).....105

Figure 5 - Access to mortality and lethality rates of envenomations caused by *Bothrops* snakes in Brazil. In A) Mortality rate per region given by the number of deaths/100,000 inhabitants.....106

Figure 6 - Temporal itineraries of patients bites by *Bothrops spp.* graphically expressed by region from the moment of the bite until hospitalization (2012 – 2021). The different colors of the fragments of each itinerary represent the time that a number of patients took from the moment of the bite until admission to the toxicological center that provided adequate antivenom treatment.....109

LISTA DE TABELAS

Capítulo II: Perfil clínico-epidemiológico dos envenenamentos com *Bothrops spp.* no Brasil: um estudo entre as regiões do país no período de 2012 a 2021

Tabela 1 – Ocorrência anual dos envenenamentos com serpentes do gênero <i>Bothrops</i> entre as cinco regiões do Brasil (norte, nordeste, sul, sudeste e centro-oeste, 2012 - 2021)	67
Tabela 2 - Acesso as taxas de letalidade (CFR)/100.000 habitantes em porcentagem (%)	73
Tabela 3 – Local anatômico da picada, Brasil (2012 – 2021)	73
Tabela 4 – Sintomatologia do envenenamento por serpentes do gênero <i>Bothrops</i> no Brasil (2012 – 2021), classificado em manifestações e complicações locais e manifestações e complicações sistêmicas.....	74

Capítulo III: Who are the most affected and reas by *Bothrops* snakebite envenoming in Brazil? A Clinical-epidemiological profile study among the regions of the country during 2012 and 2021

Table 1 – Annual occurrence of envenomation with <i>Bothrops</i> snakes among the five regions of Brazil (North, Northeast, South, Southeast and Midwest, 2012 - 2021)	101
Table 2 - Access to case fatality rates (CFR)/100,000 inhabitants in percentage (%)	107
Table 3 – Anatomical site of the bite, Brazil (2012 – 2021)	107
Table 4 – Symptomatology of envenomation by <i>Bothrops</i> snakes in Brazil (2012 – 2021), classified into local manifestations and complications and systemic manifestations and complications.....	108

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3FTX	Toxinas de três dedos
BPF	Boas Práticas de Fabricação (BPF)
CCPI	Centro de Produção e Pesquisa de Imunobiológicos CCPI
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CFR	Case fatality rate/Taxa de Letalidade
CNS	Conselho Nacional de Saúde
DNTs	Doenças Tropicais Negligenciadas
FDP	Produto de degradação de fibrina/fibrinogênio
H teste	Kruskal-Wallis teste
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IgG	Imunoglobulina G
IGN	Ignorado
LME	Lista de Medicamentos Essenciais
LNC	Lista nacional de doenças de notificação compulsória
LRA	Lesão Renal Aguda
MS	Ministério da Saúde
NFFC	Famílias sem aparelhos inoculadores frontais
OMS	Organização Mundial da Saúde
P	Probabilidade de significância
PIB	Produto Interno Bruto
PLA2s	Fosfolipases secretadas A2
R ²	Coefficiente de determinação
S ²	Variância
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SINITOX	Sistema Nacional de Informações Tóxico-farmacológicas
SIS	Sistemas de Informação em Saúde
SVMPs	Metaloproteinases de veneno de serpentes
SVSPs	Serina Proteases de veneno de serpentes
TC	Tempo de coagulação
UF	Unidade da Federação
X ²	Teste qui-quadrado

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO	23
2 JUSTIFICATIVA	26
CAPÍTULO I: OS ENVENENAMENTOS POR SERPENTES CONSTITUEM UMA DOENÇA TROPICAL NEGLIGENCIADA (DNT) CLASSE A QUE CARECE DE ATENÇÃO!	28
1 OS ENVENENAMENTOS POR SERPENTES	29
2 AS SERPENTES (VIPERIDAE)	32
2.1 AS SERPENTES E O GÊNERO <i>BOTHROPS</i> : CARACTERÍSTICAS GERAIS DO TÁXON.....	32
2.1.2 O VENENO BOTRÓPICO: COMPOSIÇÃO E TOXICIDADE	34
2.3 O PERFIL CLÍNICO DOS ENVENENAMENTOS CAUSADOS POR SERPENTES DO GÊNERO <i>BOTHROPS</i> NO BRASIL: UMA ABORDAGEM EPIDEMIOLÓGICA COM BASE EM RELATO DE CASOS	37
3 O SISTEMA BRASILEIRO DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÕES (SINAN), INCLUSIVE DE ACIDENTES COM SERPENTES	39
3.1 A IMPORTÂNCIA DO ENVENENAMENTO E O HISTÓRICO DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES BRASILEIROS ENVENENADOS.....	39
4 A SOROTERAPIA ANTIVENENO E OS ACIDENTES COM SERPENTES: PASSADO, PRESENTE E FUTURO	41
5 A DOLOROSA JORNADA ATÉ O SORO ANTIVENENO: POR QUE O ITINERÁRIO TERAPÊUTICO DE PACIENTES ENVENENADOS É UM DESAFIO PARA A SAÚDE PÚBLICA BRASILEIRA?	44
6 OS ENVENENAMENTOS POR SERPENTES PEÇONHENTAS EM POPULAÇÕES INVISÍVEIS: A IMPORTÂNCIA DA EPIDEMIOLOGIA NO COMBATE À DOENÇA	46
REFERÊNCIAS	50
CAPÍTULO II: PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DOS ENVENENAMENTOS COM <i>BOTHROPS</i> SPP. NO BRASIL: UM ESTUDO ENTRE AS REGIÕES DO PAÍS NO PERÍODO DE 2012 A 2021	58

REFERÊNCIAS	86
CAPÍTULO III: WHO ARE THE MOST AFFECTED BY <i>BOTHRUPS</i> SNAKEBITE ENVENOMING IN BRAZIL? A CLINICAL-EPIDEMIOLOGICAL PROFILE STUDY AMONG THE REGIONS OF THE COUNTRY (2012 AND 2021)	93
REFERENCES	119
ANEXOS	126

Apresentação



Essa imagem foi obtida em “World Health Organization global strategy for prevention and control of snakebite envenoming”, 2019. E adaptada no Microsoft PowerPoint (2022).

1 APRESENTAÇÃO

Os envenenamentos por serpentes representam um importante problema de saúde pública mundial, especialmente nos países tropicais e subtropicais em desenvolvimento (LONGBOTTOM et al., 2018), como a África do Sul (ROBERTS et al., 2022) e o Brasil (BRAGA, 2021). Estima-se que o encontro acidental com esses animais é a principal causa de morbimortalidade entre todas as Doenças Tropicais Negligenciadas (DNTs) (WARRELL, 2019; WHO, 2019). Aproximadamente 5,4 milhões de acidentes com serpentes ocorrem todos os anos, resultando em 1,8 a 2,7 milhões de envenenamentos e cerca de 81.000 a 138.000 óbitos (WHO, 2018; 2019). Identificar regiões de risco ao envenenamento, bem como a população atingida e outros aspectos epidemiológicos é essencial para implementação de estratégias efetivas que aspirem o controle da doença (ALCOBA et al., 2021; ROBERTS et al., 2022).

Apesar disso, a verdadeira incidência desses acidentes permanece desconhecida, em grande parte devido a subnotificação, e, portanto, o desenvolvimento e implementação de estratégias preventivas e de controle tem sido um desafio mundial (SALOMÃO et al., 2018; WARRELL, 2019). Entre os acometidos pelos envenenamentos estão, principalmente, trabalhadores agrícolas e crianças, que vivem em casas mal construídas e distantes do acesso à educação e à assistência à saúde (LONGBOTTOM et al., 2018; CHIPPAUX, 2015). Com isso, os acidentes ocasionados por serpentes, são tratados como uma doença ocupacional de caráter social e econômica, que afeta desproporcionalmente os mais baixos segmentos socioeconômicos da sociedade (GUTIÉRREZ et al., 2017).

Os venenos de serpentes são misturas de toxinas que co-evoluíram com um mecanismo ativo de liberação (glândula e sistema de injeção) e altamente mutáveis, compostas por formulações quase únicas (HATAKEYAMA et al., 2020; DA SILVA-JÚNIOR et al., 2020; SIMIZO et al., 2020), constituídas principalmente de proteínas, peptídeos e suas respectivas isoformas, distribuídas em famílias dominantes – fosfolipases secretadas A2 (PLA2s), metaloproteinases de veneno de serpentes (SVMPs), serina proteases de veneno de serpentes (SVSPs) e toxinas de três dedos (3FTX) – e famílias secundárias – proteínas secretoras, L-amino -oxidases ácidas, peptídeos do tipo Kunitz, lectinas do tipo C, desintegrinas e peptídeos natriuréticos (TASOULIS & ISBISTER, 2017).

Alguns venenos são capazes de induzir dor (WARD-SMITH et al., 2020; ZAMBELLI et al., 2017; CAVALCANTE et al., 2021), edema, inflamação local e sistêmica, estresse oxidativo (SUNITHA et al., 2015; TEIXEIRA et al., 2019; CAVALCANTE et al., 2022 a, b),

desestabilização funcional do sistema de coagulação (KINI & KOH et al., 2016; KOH E KINI, 2019), dano renal agudo (ALBUQUERQUE et al., 2020), rabdomiólise e necrose muscular. Além disso, outros venenos de serpentes podem desencadear uma síndrome neurotóxica: paralisia flácida (ptose bilateral e oftalmoplegia), paralisia neuromuscular flácida descendente, que pode piorar após afetar o bloqueio bulbar (músculos da boca e garganta responsáveis pela fala e deglutição) e músculos respiratórios (GUTIÉRREZ et al., 2017).

No Brasil, entre 1986 e 2018, o envenenamento por animais peçonhentos foi visto como a segunda maior causa de intoxicação humana, com letalidade superior à média de todos os outros agentes intoxicantes notificados no país pelo Sistema Nacional de Informações Tóxico-farmacológicas (SINITOX), que inclui medicamentos, drogas de abuso, agrotóxicos, entre outros. Somente entre 2011 e 2020 foram registrados 1,9 milhões de acidentes com serpentes, desse montante ao menos 1,7 milhões acidentes foram provocados por serpentes não identificadas, 17 mil por serpentes não peçonhentas e 235.872 por serpentes peçonhentas pertencentes aos gêneros *Bothrops*, *Crotalus*, *Lachesis* e *Micrurus* (SINAN, 2022 a, b).

Essas serpentes são responsáveis por representarem mais da metade (54%) das mortes provocadas por animais peçonhentos terrestres no Brasil (CHIPPAUX, 2015). O gênero *Bothrops* é o responsável pela maioria dos envenenamentos por serpentes (70% dos casos), e por isso o envenenamento botrópico é considerado como o tipo de envenenamento mais alarmante, enquanto os gêneros *Crotalus* é responsável por 7 a 11% dos casos e, *Lachesis* e *Micrurus*, juntos, podem representar até 3% dos envenenamentos em qualquer região do país (SINAN, 2022 a; CHIPPAUX, 2015).

Para monitorar, analisar e melhorar a compreensão da ocorrência de intoxicações humanas, os Sistemas de Informação em Saúde (SIS) são usados na coleta e armazenagem de dados epidemiológicos (BRASIL, 2022). Regulamentado em 1998 por meio da portaria nº1.882/97 (BRASIL, 1997), o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), também responsável pelo monitoramento dos acidentes causados por animais peçonhentos, tem servido desde então como base para que novos estudos, estratégias, medidas de prevenção sejam propostas e tratamentos distribuídos em ao menos 2 mil polos de atendimento para envenenamentos (CITELI et al., 2018; CRISTINO et al., 2021). Em que o tratamento consiste na administração de soros antivenenos, produzidos a partir da imunização de animais, capazes de neutralizar as toxinas circulantes no plasma do paciente (GUTIÉRREZ et al., 2014).

Embora a sua importância seja reconhecida, os envenenamentos por serpentes carecem de atenção. Um importante agravante a essa situação, com impacto em nível mundial, é a pouca atenção direcionada a essa doença pelos órgãos de financiamento, autoridades de saúde pública, responsáveis da indústria farmacêutica e grupos de defesa da saúde, o que resulta em uma maior inviabilidade e/ou dificuldade para o desenvolvimento de intervenções mais assertivas (GUTIÉRREZ et al., 2017). Em razão disso, alertas de que os envenenamentos por serpentes demandam mais atenção foram emitidos destacando que falhas ao agir podem continuar custando a vida de milhares de pessoas (THE LANCET, 2017). Sendo assim, esse trabalho objetiva traçar o perfil epidemiológico dos envenenamentos causados por serpentes peçonhentas do gênero *Bothrops* no Brasil nos últimos anos, de modo que seja possível definir critérios explicativos para as notificações registradas pelo SINAN.

Para tanto, nós decidimos dividir e amostrar esse trabalho em uma seção de apresentação e em outros três capítulos, sendo um deles um referencial teórico, um capítulo principal que traça o perfil epidemiológico dos envenenamentos causados por *Bothrops spp.* entre 2012 e 2021 no Brasil, e por fim um capítulo em inglês que apresentamos um artigo que reúne todos os resultados deste trabalho.

2 JUSTIFICATIVA

Os envenenamentos por serpentes constituem um problema de saúde pública negligenciado que atinge principalmente países tropicais e subtropicais (DA SILVA et al., 2015; CHIPPAUX, 2017 a, b; THE LANCET, 2019). Anualmente, cerca de 1,8 a 2,7 milhões de envenenamentos por serpentes são notificados, dos quais 81.000 a 138.000 evoluem para óbitos e outros 400.000 para casos de morbidade (GUTIÉRREZ et al., 2017; WARRELL, 2019). Avaliar a incidência e mortalidade do envenenamento é necessário para traçar medidas de mapeamento, vigilância, e auxiliar no desenvolvimento de novas estratégias de diagnóstico, monitoramento e tratamento que visem evitar e reduzir os acidentes, e promover ações terapêuticas para o seu controle (CHIPPAUX et al., 2019; MINGHUI et al., 2019; TAVARES et al., 2020), incluindo o fornecimento de quantidades adequadas de antivenenos nos locais onde mais são necessários (SALOMÃO et al., 2018).

Métodos capazes de mapear os cenários epidemiológicos existem há décadas, entretanto, não tem sido suficiente para identificar toda a situação relacionada ao envenenamento (VIKRANT et al., 2019; PATRA et al., 2021). Nesse contexto, modelos estatísticos e matemáticos com a capacidade de estimar e prever padrões epidemiológicos têm sido desenvolvidos, aprimorados e testados com frequência em diversos países (BRAVO-VEGA et al., 2019). É evidente que tanto para as metodologias tradicionais quanto para as mais modernas, muitos desses dados estão agrupados em escalas em nível de país, e tendem a favorecer certos grupos animais, principalmente, aqueles com maiores incidências, o que por diversas vezes dificulta que avaliações mais acuradas para determinadas regiões e grupos animais específicos sejam realizadas, inclusive no Brasil (CHIPPAUX, 2015; ALCOBA et al., 2021; BRAITBERG et al., 2021).

O Brasil é considerado um país modelo para levantamentos epidemiológicos acerca do envenenamento com serpentes, bem como outros animais peçonhentos. De acordo com a sua alta biodiversidade zoológica, ecológica (DE MARCO ALMEIDA et al., 2015), climática e socioeconômica (WEN et al., 2020; DE ALMEIDA et al., 2021), nosso país é favorecido quando comparações de situações epidemiológicas em diferentes contextos são necessárias (CHIPPAUX, 2015). Ademais, é importante mencionar que o Brasil possui um sistema de notificação de agravos acessível online, com dados disponíveis desde 2001, o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN, 2022 a, b).

Dessa forma, identificar a dinâmica epidemiológica temporal dos acidentes causados por serpentes do gênero *Bothrops* em nosso país com base no banco de dados online provido pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação, ajudará na tomada de decisões para melhorar o manejo e a terapêutica da doença que afeta milhares de brasileiros todos os anos. Fundamentado nisso, três importantes questões podem ser levantadas e devem servir como base para este estudo. São elas: (1) Quais são as populações que mais sofrem com o envenenamento causado por *Bothrops spp.* no Brasil? (2) Qual tem sido o itinerário terapêutico temporal percorrido pelos pacientes envenenados e como isso tem influenciado no manejo e tratamento da doença? (3) Quais podem ser as estratégias implementadas no sistema de saúde nacional para melhorar o quadro clínico da doença? Em especial, com a descentralização da distribuição do soro antiveneno entre os municípios dos estados brasileiros.

Capítulo I: Os envenenamentos por serpentes constituem uma Doença Tropical Negligenciada (DNT) classe A que carece de atenção!



Essa imagem foi obtida em “World Health Organization global strategy for prevention and control of snakebite envenoming”, 2019. E adaptada no Microsoft PowerPoint (2022).

1 OS ENVENENAMENTOS POR SERPENTES

Os envenenamentos por serpentes representam o principal problema de saúde negligenciado em países tropicais e subtropicais (DA SILVA et al., 2015; CHIPPAUX, 2017a, b; THE LANCET, 2019). Devido a sua gravidade (GERARDO et al., 2019), alto risco de acometimento em populações vulneráveis e significativa perda econômica (LONGBOTTOM et al., 2018; WILLIAMS, 2015), assim, alertas que incluem a demanda de mais atenção ao agravo que atinge a população desproporcionalmente foram emitidos (WHO, 2019).

Anualmente, cerca de 2,7 milhões de pessoas são afetadas pelos envenenamentos causados por serpentes, o que pode resultar em 81.000 a 138.000 mortes, e em ao menos 400.000 casos de invalidez permanentes (GUTIÉRREZ et al., 2017; WARRELL, 2019). Esses números são justificados pela ampla distribuição de serpentes em nosso planeta (WARRELL, 2019), onde estima-se que cerca de 6,5 bilhões de pessoas vivam em uma área de risco para uma ou mais espécies de serpentes com importância médica (LONGBOTTOM et al., 2018).

A maioria dos pacientes acometidos pelos envenenamentos com serpentes são agricultores de subsistência empobrecidos, residentes de casas mal construídas em áreas rurais tropicais e subtropicais (LONGBOTTOM et al., 2018). E, como esses acidentes ocorrem principalmente em áreas rurais geograficamente de difícil acesso, o tempo entre o acidente e a chegada da vítima aos serviços de saúde se estabelece como um dos principais desafios para o tratamento (GERARDO et al., 2019; CRISTINO et al., 2021; SALAZAR et al., 2021).

O grupo de serpentes de importância médica apresentam mais de 2.500 espécies com ampla distribuição geográfica no mundo e uma extensa história evolutiva (THE REPTILE DATABASE, 2022). As principais espécies responsáveis pelo envenenamento da população brasileira estão classificadas nas famílias Viperidae e Elapidae (GUTIÉRREZ et al., 2017). Porém, também existem outras famílias sem aparelhos inoculadores frontais (NFFC) comumente consideradas não peçonhentas. As NFFC brasileiras são serpentes que possuem vários tipos de glândulas orais, como glândulas supralabiais, infralabiais e de Duvernoy, compostas por células mucosas e serosas produtoras de secreções tóxicas e veneno (CITELI et al., 2022).

A saber, dois gêneros pertencentes a família Dipsadidae - uma família de serpentes sem aparelhos inoculadores frontais -, *Philodryas spp.* e *Clelia spp.*, são consideradas espécies de importância médica desde 2001 pelo manual do Ministério da Saúde (MS) para diagnóstico

e tratamento de envenenamentos por venenos animais (BRASIL, 2001), embora acidentes causados por essas serpentes sejam raros e os registros na literatura para o Brasil sejam extremamente escassos (PINTO et al., 1991; CITELI et al., 2022).

Os venenos da maioria dos viperídeos e de alguns elapídeos induzem, principalmente, o dano tecidual local (HERRERA et al., 2015; GUTIÉRREZ et al., 2018) causando mionecrose, necrose, isquemia, edema, degradação da junção dermo-epidérmica e dos vasos sanguíneos (SANCHEZ et al., 2017). Ao passo que, os venenos dos elapídeos são compostos, especialmente, de neurotoxinas capazes de induzir uma paralisia neuromuscular flácida descendente, que pode envolver o bloqueio dos músculos bulbares e respiratórios (BÉNARD-VALLE et al., 2020), distúrbios cardiovasculares e hemostáticos (AVERIN & YU, 2021), lesão renal aguda (LRA), e rabdomiólise (Figura 1. A - J) (GUTIÉRREZ et al., 2017).

No Brasil, os gêneros *Bothrops* e *Crotalus* são responsáveis pela maioria dos acidentes notificados no país. Ao menos 70% dos acidentes são provocados pelo gênero *Bothrops*, enquanto 7 a 11% pelo gênero *Crotalus* (CHIPPAUX, 2015). Em contraste a isto, as serpentes *Micrurus spp.* e *Lachesis spp.*, representam as menores parcelas dos acidentes com serpentes, a saber 1% e 4%, respectivamente (da Silva et al., 2015). Além disso, serpentes não identificadas são a causa de cerca de 14% dos acidentes (CHIPPAUX, 2015). A ocorrência média do envenenamento com serpentes é de cerca de 57.500 acidentes por ano (incidência de 6,34 por 100.000 habitantes), resultando em quase 370 mortes (0,037 por 100.000 habitantes), e taxa de letalidade abaixo de 0,6% (CHIPPAUX, 2017 b).

Historicamente a população afetada é composta, principalmente, por homens (70%), independente da região do país. Em termos explicativos, somente no Amapá, mais de 84% das pessoas que sofrem com o envenenamento pertencem ao sexo masculino (CHIPPAUX, 2015). Ao passo que, a incidência específica do envenenamento em relação a idade e o tempo entre o acidente e ao primeiro atendimento médico apresentam-se bastante heterogêneos em todas as regiões. Em escala nacional, mais de $\frac{3}{4}$ da população brasileira parece chegar ao hospital antes da terceira hora após o acidente (CHIPPAUX, 2015), o que pode determinar o sucesso do tratamento e, conseqüentemente, a baixa taxa de mortalidade no país.

Na tentativa de contornar esse problema tem sido proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (2019) fortalecer os sistemas de informação em saúde (SIS) que não dispõem dos meios necessários para a gestão de emergências ligadas ao envenenamento. Identificar as comunidades em risco a partir de registros epidemiológicos e fornecer antivenenos aos centros

de saúde periféricos normalmente negligenciados, a fim de diminuir as complicações e mortes geradas pela demora na administração do antiveneno. Além de prover, conhecimento de saúde básica às comunidades locais e garantir que parcerias sejam firmadas entre as partes interessadas na situação (WHO, 2019). De fato, a maioria das vítimas do envenenamento por serpentes não possuem voz política, sendo estes agricultores de subsistência e pobres em geral residentes de áreas rurais, inclusive, crianças, o que gera um agravante ainda maior em prover medidas profiláticas e de combate a uma doença que normalmente atinge populações empobrecidas, consideradas invisíveis (CHIPPAUX et al., 2019).

Figura 1 – Aspectos clínicos dos acidentes causados por Viperídeos e Elapídeos. A) Inchaço e bolhas após picada no dorso do pé por *Bothrops jararaca*; B e C) Bolha hemorrágica serosa no local da picada e marcas de punção das presas no local da picada após 3 horas do envenenamento com *Bothrops spp.*; D e E) Acidente botrópico: paciente foi picado na mão direita, equimoses são observadas em ambos os braços; Sangramento gengival 5 horas após o acidente. F) Ptose palpebral bilateral causa por serpentes do gênero *Crotalus* sul-americana; G) Ptose palpebral bilateral 4 horas após picada por *Micrurus spp.* H e I) Sinais de necrose e bolhas observados no dia 3 após acidente com *Lachesis muta*; Exame intraoperatório no dia 5 mostrando necrose subcutânea. J) Marcas das presas de *Lachesis muta* e leve eritema e edema no pé esquerdo da vítima.



Fontes: (A) Gutiérrez et al., 2017; (B; C; D; E; F; G) Sant'Ana Malaque & Gutiérrez, 2015; (H; I) Kallel et al., 2018; (J) Lima & Haddad Junior, 2015.

2 AS SERPENTES (VIPERIDAE)

2.1 As serpentes e o gênero *Bothrops*: características gerais do táxon

As serpentes encontram-se classificadas na ordem Squamata. Enquanto a posição filogenética, especialmente, das superfamílias, famílias e subfamílias dessa ordem ainda é alvo de intensos debates e por isso a classificação de diversas espécies permanece incerta (THE REPTILE DATABASE, 2022). As serpentes mais derivadas (Caenophidia) estão representadas no clado da superfamília Colubroidea, que por sua vez reúne as serpentes peçonhentas já catalogadas nas famílias Xenodermatidae, Paretidae, Viperidae, Homalopsidae, Lamprophiidae, Elapidae e Colubridae (Figura 2) (VITT, 2014; PYRON et al., 2013).

Entre essas famílias, a dos Viperídeos (Viperidae) possui cerca de 382 espécies distribuídas em todo o mundo, inclusive nas Américas. Dentre as quais, estão as serpentes do gênero *Bothrops* (atualmente 48 espécies), popularmente conhecidas por “Jararacas” (THE REPTILE DATABASE, 2022). A saber, 30 das 48 espécies do gênero *Bothrops* podem ser encontradas em diversas regiões do Brasil (COL, 2022), onde exercem grande importância médica sobre a população devido as altas taxas de envenenamento (CHIPPAUX, 2015).

Apenas em 2022 duas novas espécies de Jararacas foram descobertas e classificadas no Brasil, sendo elas *Bothrops jabrensis* e *Bothrops germanoi* (Figura 3 C e D) (BARBO et al., 2022 a, b). Morfologicamente, essas serpentes podem ser identificadas pelo tipo de dentição (solenóglifa, com o maxilar reduzido e móvel e a presença de presas canaliculadas muito desenvolvidas na região anterior do crânio), o formato triangular da cabeça, a presença da fosseta loreal e uma cauda lisa (Figura 4) (DEUFEL & CUNDALL, 2006; CARDOSO, 2009). Em geral, as presas dessas serpentes estão ligadas às glândulas de veneno por meio de ductos e funcionam como um aparelho inoculador de veneno bastante sofisticado, muito similar a uma agulha (DEUFEL & CUNDALL, 2006).

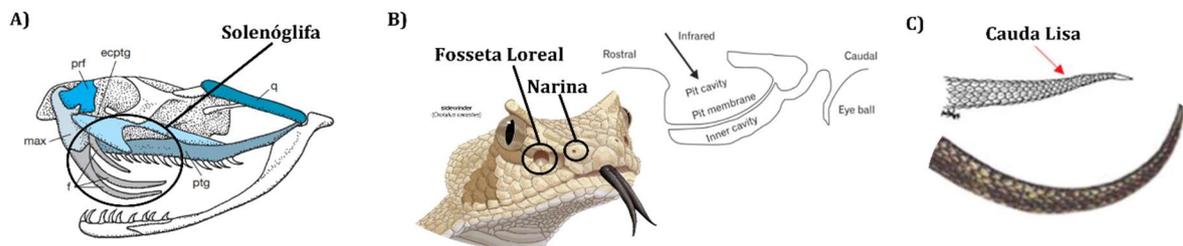
Por sua vez, a Fosseta loreal, um órgão termo sensorial, localizado entre o olho e a narina de cada um dos lados da cabeça do animal, é capaz de detectar a radiação infravermelha emitida por animais endotérmicos (GRACHEVA et al., 2010). Cada fosseta se comunica diretamente com o sistema nervoso dessas serpentes por meio da transformação do calor em impulsos nervosos que se direcionam do rombencéfalo para o teto óptico cerebral, onde, especificamente, o sinal infravermelho (calor) é combinado com as informações oculares, e

Figura 3 – Exemplos das serpentes do gênero *Bothrops*. Em A) *Bothrops insularis*; B) *Bothrops erythromelas*; C e D) *Bothrops jabrensis* e *germanoi*; E) *Bothrops moojeni*; F) *Bothrops leucurus*; G) *Bothrops atrox*; H) *Bothrops asper* e I) *Bothrops jararaca*.



Fonte: The Reptile Database, 2022; Barbo et al., 2022.

Figura 4 – Principais características morfológicas encontradas no gênero *Bothrops*. Em A) dentição solenóglifa (presas em uma maxila rotativa), no exemplo víbora africana, *Bitis arietans* (ecptg = ectopterigoide; f = fang; max = maxilar; pal = palatino; prf = pré-frontal; ptg = pterigoide; q = quadrado). B) Fosseta loreal e narina a mostra (*Crotalus cerastes*). Em C) Cauda lisa, caracteristicamente encontrada no gênero *Bothrops*.



Fontes: Adaptado de Pough et al., 2013; Britannica, 2022; Cardoso, 2009.

2.1.2 O veneno botrópico: composição e toxicidade

De acordo com a sua ampla distribuição, riqueza de espécies e à sua biodiversidade, importantes aspectos referentes a biologia das serpentes do gênero *Bothrops* têm sido explorados com certa frequência há décadas (SHINE & BONET, 2000). Aliado a isso está o grande interesse farmacêutico no potencial de geração de novas drogas medicamentosas com base na composição de seus venenos (AZIZ et al., 2019).

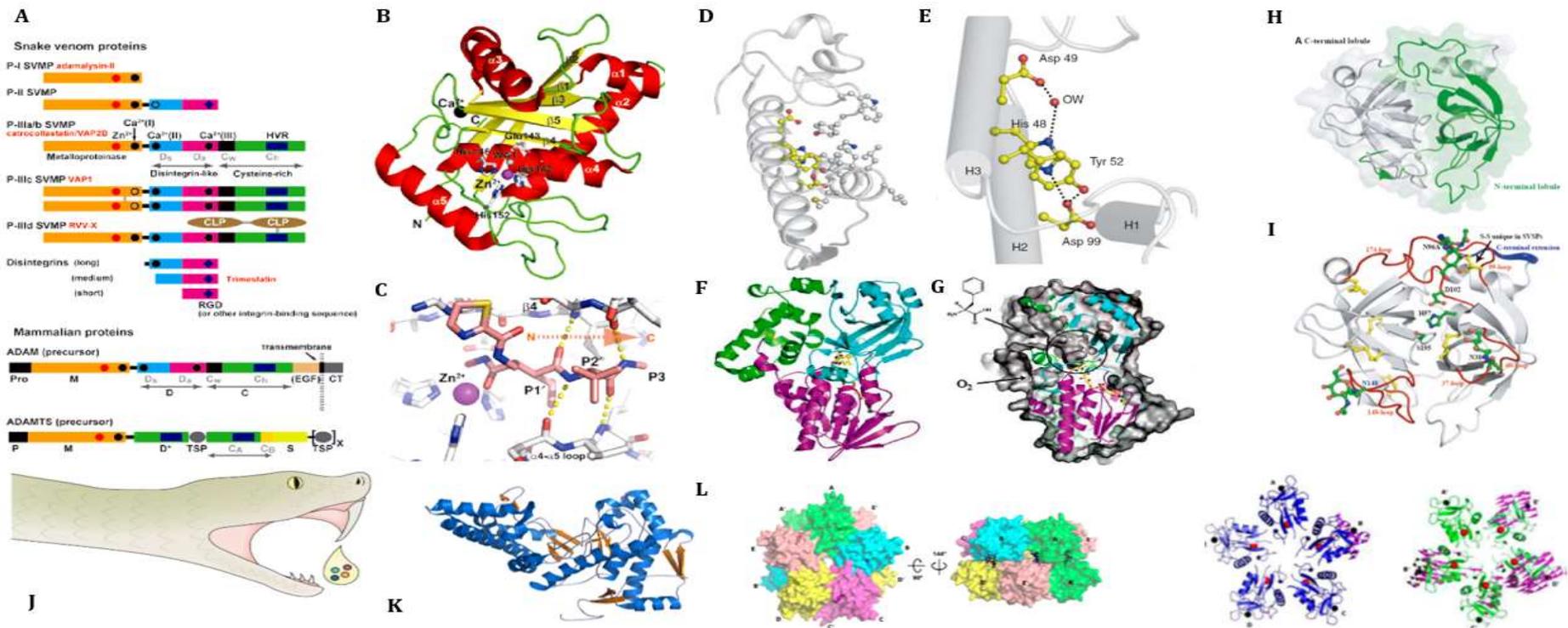
Os venenos evoluíram em várias ocasiões em todo o reino animal, e estão envolvidos em ao menos 11 papéis ecológicos distintos, além de predação, defesa e alimentação, já amplamente conhecidos (SCHENDEL et al., 2019). Nas serpentes os venenos co-evoluíram com um mecanismo ativo de liberação que envolvem a glândula de veneno e um sistema de injeção por onde formulações de proteínas e peptídeos quase únicas são liberadas (HATAKEYAMA et al., 2020; DA SILVA-JÚNIOR et al., 2020; SIMIZO et al., 2020; TASOULIS & ISBISTER, 2017).

Estudos recentes aproveitam as ferramentas proteômicas para dissecar e identificar a composição detalhada desses venenos, combinando essas informações com diversos ensaios funcionais (SINTIPRUNGRAT et al., 2016; YANG et al., 2017; OJEDA et al., 2018). Os venenos botrópicos são compostos, caracteristicamente, por Metaloproteases dependentes de Zinco (SVMPs), Fosfolipases A2 (PLA2s), Serinoproteases (SVSPs), Hialuronidases, L-Aminoácido oxidases e Lectinas do tipo C que, em conjunto com os peptídeos não enzimáticos (Figura 5) representam a maior fração dos componentes biologicamente ativos presentes no veneno (KANG et al., 2011).

Em situações de envenenamento, esses venenos provocam uma série de manifestações fisiopatológicas que reflete o caráter tóxico e especializado do veneno (GUTIÉRREZ et al., 2017). A fisiopatologia do envenenamento botrópico decorre das principais ações apresentadas pelo veneno: proteolítica, coagulante e hemorrágica. O acidente com *Bothrops spp.*, causa manifestações locais e sistêmicas, que auxiliam na classificação do acidente nos centros toxicológicos e para a classificação do quadro clínico do paciente envenenado, que pode ser enquadrado como leve, moderado ou grave (Figura 6).

Dentre as manifestações locais estão o surgimento de lesões hemorrágicas, mionecrose e edema intenso, exsudato purulento e dor forte no local da picada, em casos mais graves, é visto dano tecidual que pode resultar em perda funcional ou permanente do tecido ou do membro afetado (SANCHEZ et al., 2017; MAGALHÃES et al., 2017). No local da picada ainda pode ser visto a formação de edema e bolhas. As bolhas decorrem da influência do veneno

Figura 5 - Representação esquemática do proteoma do veneno botrópico. A) Estrutura do domínio de SVMPs, desintegrinas e proteínas da família ADAM/ADAMTS de mamíferos. B) Estrutura em fita de adamalisina II, um protótipo estrutural de P-I SVMPs. C) Vista aproximada do sítio catalítico de BaP-1 ligado com o inibidor mimético de peptídeo WR2 (PDB ID 2W12). Em D e E) É mostrado a estrutura tridimensional de uma PLA2. D) Uma vista da estrutura PLA2 mostrando resíduos do sítio ativo em amarelo. E) A rede catalítica em PLA2 é mostrada. OW indica um átomo de oxigênio da molécula de água que serve como o nucleófilo. As linhas pontilhadas indicam ligações de hidrogênio. Em F e G) Uma L-aminoácido oxidase do veneno da serpente *Calloselasma rhodostoma*. (F) Uma representação de fita mostrando os três domínios da estrutura: a coloração magenta representa o domínio de ligação FAD, ciano o domínio de ligação do substrato e verde o domínio helicoidal. G) A superfície acessível da estrutura: a entrada do aminoácido e os pontos de entrada do oxigênio são marcados com setas e o local ativo está circulado. H e I) Representam a estrutura de uma SVSPs. J) Em destaque o aparelho inoculador de veneno das serpentes. Em K) Uma Hialuronidase. L) Representação da estrutura cristal da BjcUL (uma lectina do tipo C)



Fontes: Kang et al., 2011; Sartim et al., 2017; Gutiérrez et al., 2017.

sobre a matriz extracelular e componentes de adesão celular. Além disso, incrementos na permeabilidade vascular, como consequência da ação de vários mediadores, contribuem para o edema característico desses envenenamentos (GUTIÉRREZ et al., 2017; GUTIÉRREZ et al., 2018). A necrose do membro lesionado, pelas diversas ações do veneno botrópico, é responsável por perdas definitivas de tecido e consequente perda da função motora (MAGALHÃES, 2017).

Com relação ao quadro sistêmico (gengivorragias, epistaxes, hematêmese e hematúria, hipotensão arterial e choque), as atividades coagulante, hemorrágica e proteolíticas apresentam-se bem estudadas (LOMONTE et al., 2016). A atividade sobre a coagulação sanguínea é o resultado da ação de toxinas do veneno capazes de ativar fibrinogênio, protrombina e fatores de coagulação, ocasionando consumo do fibrinogênio e consequente formação de fibrina intravascular (SANCHEZ et al., 2017). E apesar das propriedades tóxicas pró coagulantes do veneno devido à fibrinogênólise, suas toxinas desencadeiam um quadro de coagulopatia de consumo que tornam o sangue parcialmente ou totalmente incoagulável (SOUSA et al., 2018).

Ademais, as vítimas de acidentes com quadro clínico classificado como grave tendem a desenvolver uma série de problemas pós envenenamento que compreendem desde morbidade crônica, incapacidade e sequelas psicológicas pós envenenamento. Tais como amputações, transtorno de estresse pós-traumático, cegueira, perda materna e fetal, contraturas, infecções crônicas e úlceras (GUTIÉRREZ et al., 2017; GUTIÉRREZ et al., 2018).

Figura 6 – Classificação quanto à gravidade de acidentes ofídicos. * TC normal: até 10 min; TC prolongado: de 10 a 30 min; TC incoagulável: > 30 min. ** Manifestações locais intensas podem ser o único critério para classificação de gravidade.

CLASSIFICAÇÃO DO CASO CLÍNICO			
Manifestações / Classificação	Leve	Moderado	Grave
Locais	Ausentes ou discretas	Evidentes	Intensas
Sistêmicas	Ausentes	Ausentes	Presentes
Tempo de coagulação	Normal ou alterado	Normal ou alterado	Normal ou alterado

Fonte: Graciano & Carvalho, 2018.

2.3 O perfil clínico dos envenenamentos causados por serpentes do gênero *Bothrops* no Brasil: uma abordagem epidemiológica com base em relato de casos

A ação de proteases, hialuronidases e fosfolipases que compõem o veneno leva à lesão tecidual local, com início precoce de dor, edema, sangramento e lesões bolhosas, que podem complicar com abscessos e necrose tecidual (DIAS et al., 2020). Dentre as manifestações locais estão o surgimento de lesões hemorrágicas, mionecrose e edema intenso, exsudato purulento e dor forte no local da mordida (CAVALCANTE et al., 2022 a, b). E em casos mais graves, pode ocorrer o dano tecidual local e perda funcional do membro afetado (MAGALHÃES et al., 2017). Enquanto entre as manifestações sistêmicas, os eventos hemorrágicos (epistaxe, gengivorragia, hematúria, hemoptise, sangramento do sistema nervoso central) estão associados a distúrbios da coagulação secundários à ativação do fator X e a uma ação semelhante à da trombina, levando ao consumo do fator de coagulação, como ocorre durante o processo de coagulação intravascular (OLIVEIRA et al., 2019; OLIVEIRA et al., 2020).

As manifestações clínicas decorrentes do envenenamento botrópico são diversas, e as complicações na clínica do paciente estão diretamente relacionadas a fatores como a espécie da serpente, quantidade de veneno injetado, condições fisiológicas e idade da vítima (FARZANEH et al., 2017; CERON et al., 2021; GUTIÉRREZ et al., 2021 b). No Amazonas, *Bothrops atrox* é a principal responsável pelos envenenamentos ofídicos na região (WEN et al., 2022). Os pacientes envenenados por esta serpente costumam apresentar dor local, inchaço, linfadenopatia, equimose, sangramento e vermelhidão e formação de bolhas no local da picada, bem como hemorragia, trombocitopenia, e sangue não coagulável com baixos níveis de fibrinogênio e alfa 2-antiplasmina e altos níveis de produto de degradação de fibrina/fibrinogênio (FDP) e D-dímeros (SILVA DE OLIVEIRA et al., 2019).

Na Bahia, um dos estados que mais registram casos de envenenamentos botrópicos no país, tem sido visto que a maior parte dos acidentes com *Bothrops spp.* são classificados como moderados quanto a sua gravidade (SCHNEIDER et al., 2021). Em um estudo que avaliou o quadro clínico de 665 pacientes envenenados, as manifestações no local da picada mais observadas são edema, sangramento e equimose, enquanto as manifestações sistêmicas estavam relacionadas às alterações no tempo de coagulação do sangue, cefaleia, gengivorragia, vômito, hematúria e alteração na cor da urina (MISE et al., 2007). Ao passo que nas demais regiões do país a situação é bastante similar (CHIPPAUX, 2015).

3 O SISTEMA BRASILEIRO DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÕES (SINAN), INCLUSIVE DE ACIDENTES COM SERPENTES

Os Sistemas de Informação em Saúde (SIS) são instrumentos usados no monitoramento e coleta de dados, com o objetivo de fornecer informações para acompanhar, analisar e melhorar a compreensão de importantes questões relacionadas à saúde pública, tais como a vigilância de doenças (BRASIL, 2022). No Brasil, o sistema também responsável pelo monitoramento dos acidentes causados por animais peçonhentos, incluindo as serpentes, é o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), regulamentado em 1998, por meio da portaria nº 1.882/97, que tornou obrigatório a alimentação regular da base de dados nacional pelos municípios, estados e Distrito Federal (BRASIL, 1997).

A base de dados do Sinan contém informações relevantes e constantemente utilizadas para a avaliação local, municipal e nacional da vigilância epidemiológica (BRASIL, 2009). Sua utilização plena possibilita a obtenção dos dados indispensáveis ao cálculo dos principais indicadores necessários para o monitoramento das doenças e agravos de notificação compulsória, gerando dessa forma instrumentos para a formulação e avaliação das políticas, planos e programas de saúde, subsidiando o processo de tomada de decisões e contribuindo para a melhoria da situação de saúde da população (BRASIL, 2022).

O Sistema de Informação de Agravos de Notificações é alimentado, principalmente, pela notificação e investigação dos casos de agravos e doenças que constam na Lista nacional de doenças de notificação compulsória (LNC), conforme a portaria nº 1.061, de 18 de maio de 2020, do Ministério da Saúde. Nesse documento, em ordem alfabética, o acidente por animal peçonhento é o segundo agravo listado (Anexo 1) (BRASIL, 2020). Dessa forma, dada a sua importância, desde 2010 o agravo foi incluído na LNC do Brasil, regulamentada pela portaria nº 2.472 de 31 de agosto de 2010, e ratificada na portaria nº 104, de 25 de janeiro de 2011 (SINAN, 2022 b).

3.1 A importância do envenenamento e o histórico do perfil epidemiológico dos pacientes brasileiros envenenados

A importância do envenenamento com serpentes no Brasil é dada pelo alto número de notificações e pelos grupos sociais atingidos que são registrados pelo SINAN. Os acidentes causados por serpentes ocorrem durante todo o ano, seguindo variações sazonais com base nos gêneros das espécies responsáveis pelo acidente em diversas partes do país (BRAGA et al., 2021). Apenas entre 2001 e 2012, o Sistema de Informação de Agravos de Notificações contabilizou cerca de 1,2 milhões de acidentes envolvendo abelhas, aranhas, escorpiões, lagartas, serpentes e outros animais peçonhentos não identificados. Desses, ao menos 2.664 envenenamentos resultaram em morte, principalmente, devido às complicações desenvolvidas pelos pacientes durante o tratamento (CHIPPAUX, 2015).

Em geral, homens com idade entre 20 e 59 anos são as principais vítimas. Apesar disso, estudos prévios indicam que as notificações compreendem indivíduos de todas as faixas etárias, na medida que é possível verificar um aumento progressivo de casos a partir do primeiro ano de idade até o grupo de 20 a 39 anos (DA SILVA et al., 2015). Ademais, as maiores taxas de letalidade são observadas em idosos e em crianças. Isso porque idosos apresentam maior probabilidade de desenvolverem insuficiência renal e necrose na região da picada, e crianças menores de 10 anos apresentam baixa capacidade imunológica e menor massa muscular quando comparadas a adultos saudáveis, e por isso esses indivíduos tendem a sofrer com um quadro clínico de envenenamento mais intenso, além de apresentar maior risco de reações à soroterapia antiveneno (CHIPPAUX, 2015; BRAGA et al., 2021).

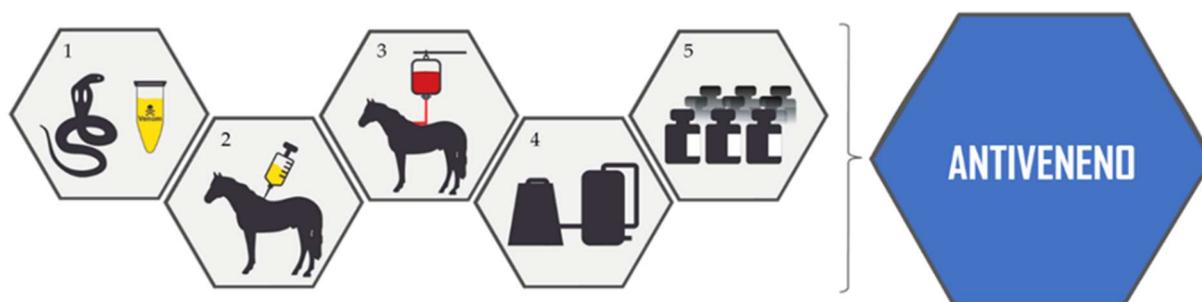
4 A SOROTERAPIA ANTIVENENO E OS ACIDENTES COM SERPENTES: PASSADO, PRESENTE E FUTURO

Os antivenenos estão incluídos na Lista de Medicamentos Essenciais (EML) da OMS. Os quais geralmente consistem em preparações de imunoglobulinas, purificadas a partir de plasma hiper imune derivado de animais e digeridas enzimaticamente em fragmentos de anticorpos (Figura 7) (WHO, 2019). O primeiro soro antiveneno foi desenvolvido em 1894 por Calmette a partir do veneno de *Naja neutralizasse* (BON, 1996). Desde então, a soroterapia antiveneno é o principal recurso terapêutico utilizado no tratamento de pacientes envenenados por serpentes em todo o mundo (GUTIÉRREZ, 2012). Apesar da existência do tratamento eficaz, a disponibilidade e acessibilidade desses imunobiológicos é deficitária em várias partes do mundo, particularmente na África Subsaariana e em algumas regiões da Ásia (GUTIÉRREZ, 2012; WILLIAMS, 2018).

Mesmo quando estão disponíveis, alguns desses soros podem ter sido preparados a partir de venenos de serpentes que não são regionalmente representativos para determinadas áreas ou foram mal projetados e fabricados, apresentando assim eficácia limitada (WHO, 2019). Aliado a isso, a falta de capacidade regulatória para avaliar a qualidade e especificidade dos antivenenos fabricados em alguns países tem sido notável (WILLIAMS, 2015). Em tais circunstâncias, onde a qualidade desses produtos pode não ter sido verificada de forma confiável ou completa, a confiança dos profissionais de saúde e dos pacientes em relação aos produtos antivenenos tem se tornado cada vez menor, e a demanda pela produção do tratamento consequentemente diminuído - apesar da necessidade abundante do antiveneno em todo o mundo (WHO, 2019).

O conglomerado de fabricantes de soro antiveneno é bastante heterogêneo em termos de base tecnológica, qualificação técnica e profissional, implantação de Boas Práticas de Fabricação (BPF), volume de produção e alcance geográfico de distribuição de produtos (GUTIÉRREZ, 2012). A situação na África Subsaariana é particularmente preocupante, com a produção de antivenenos (Figura 7) limitada em apenas um país, sendo assim a região depende quase inteiramente da importação de antivenenos fabricados em outras partes do mundo, a maioria dos quais são comercializados sem evidência de sua segurança ou eficácia (HALILU et al., 2019; HABIB et al., 2015).

Figura 7 - Visão geral esquemática dos processos de fabricação de soros antivenenos. Antivenenos derivados de plasma convencionais são fabricados através de um processo de cinco etapas: (1) As serpentes são selecionadas para obtenção do veneno; (2) O veneno é usado para imunizar um cavalo (ou, em alguns casos, uma ovelha); (3) Após a conclusão do processo de imunização, o sangue é retirado do cavalo; (4) Plasma e eritrócitos são separados e diferentes técnicas de precipitação são usadas para isolar anticorpos IgG do plasma; (5) Após concentração e formulação, o antiveneno é envasado e está pronto para distribuição/uso.

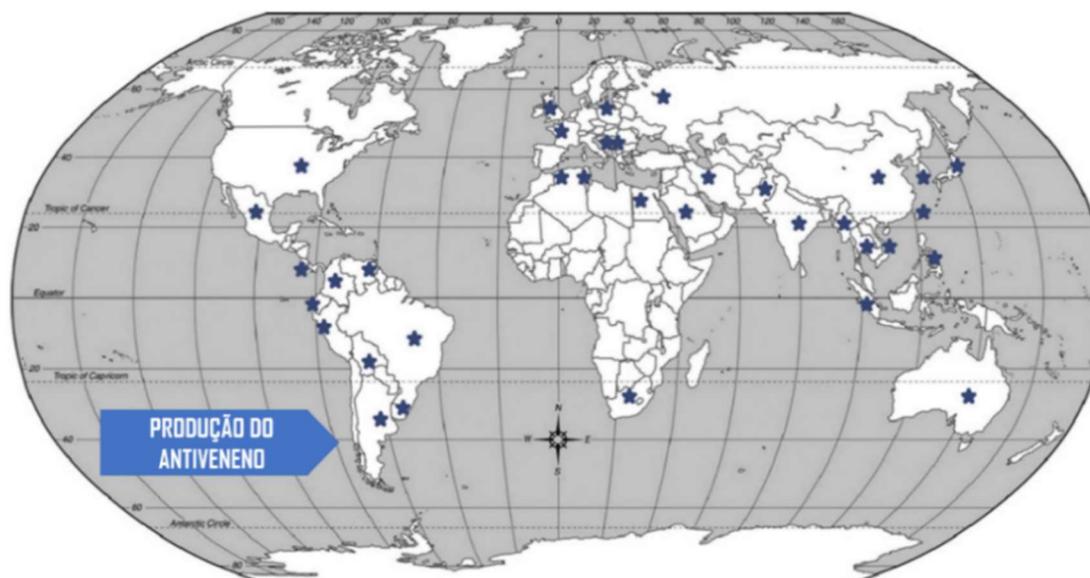


Fonte: adaptado de Kini et al., 2018.

Ao menos 46 laboratórios produtores de antivenenos de origem animal no mundo podem ser identificados (WHO, 2018). Desse total, 31 laboratórios operam como instituições públicas e 15 como empresas privadas, e embora, com algumas exceções, os laboratórios privados sejam conhecidos como as instituições que produzem maiores volumes de soros e os principais exportadores de antivenenos para outros países - e por isso são considerados produtores “globais” -, alguns laboratórios públicos também o fazem, e existem várias instituições públicas que fabricam volumes relativamente baixos, mas que atendem às necessidades de seus próprios países (GUTIÉRREZ, 2012; SCHESKE et al., 2015).

A maioria desses laboratórios está localizada na Ásia e nas Américas, seguida pela Europa, enquanto menos fabricantes estão localizados na África e apenas um na Austrália (Figura 8). No Brasil, quatro produtores locais de antivenenos animais repassam sua produção ao Ministério da Saúde, que distribui o soro antiveneno no país por meio das Secretarias de Estado de Saúde. Desses produtores, o Instituto Butantan e a Fundação Ezequiel Dias são os responsáveis pela maior produção dos soros encontrados no país. Por outro lado, o Instituto Vital Brazil e o Centro de Produção e Pesquisa de Imunobiológicos (CPPI) também contribuem com os estoques de antivenenos brasileiros (SQUAIELLA-BAPTISTÃO et al., 2018).

Figura 8 - Países onde estão localizados os laboratórios de fabricação de soro antiveneno. O mapa foi elaborado com as informações contidas na página da OMS <http://apps.who.int/bloodproducts/snakeantivenoms/database/>, com a adição de um laboratório no Reino Unido.



Fonte: Gutiérrez, 2012.

Dessa forma, a produção nacional de soros antivenenos é capaz de atender a 100% da demanda de acidentes com serpentes e, inclusive, de outros animais peçonhentos como aranhas, escorpiões e lagartas (DA CUNHA, 2017). De fato, os principais problemas para tratar os acidentes com serpentes de forma mais assertiva no Brasil estão ligados a outros fatores, como (a) escassez de estudos epidemiológicos com dados precisos de incidência, mortalidade e morbidade para apoiar os esforços de defesa e ajudar a projetar campanhas de saúde pública; (b) precariedade na promoção de (i) campanhas de prevenção de educação pública; (ii) sistemas de transporte para melhorar o acesso aos hospitais; (iii) trajetos e distâncias adequadas até o centro de saúde mais próximo; (c) baixa elaboração e implementação de intervenções para ajudar as pessoas e comunidades afetadas por sequelas físicas e psicológicas (SALAZAR et al., 2021; CRISTINO et al., 2021).

5 A DOLOROSA JORNADA ATÉ O SORO ANTIVENENO: POR QUE O ITINERÁRIO TERAPÊUTICO DE PACIENTES ENVENENADOS É UM DESAFIO PARA A SAÚDE PÚBLICA BRASILEIRA?

Que há associação entre o tempo até o atendimento médico e o aumento da gravidade do envenenamento, isto já está bem documentado (JOHNSTON et al., 2017). Além disso, tempos mais curtos entre o acidente e a administração do antiveneno adequado tem sido associado com frequência a apresentação de melhores quadros clínicos pelos pacientes envenenados (MUTRICY et al., 2018). Apesar disso, estudos como o de Silva e colaboradores (2020) demonstraram que uma parte da população rural (14%) em Sri Lanka que sofre com os envenenamentos causados por serpentes parecem atrasar intencionalmente a sua chegada no hospital (SILVA et al., 2020) e consequentemente o resultado disso tem sido um diagnóstico e tratamento tardio, o que pode custar anualmente centenas de vidas (JAYAWARDANA et al., 2020; WILLIAMS, 2015).

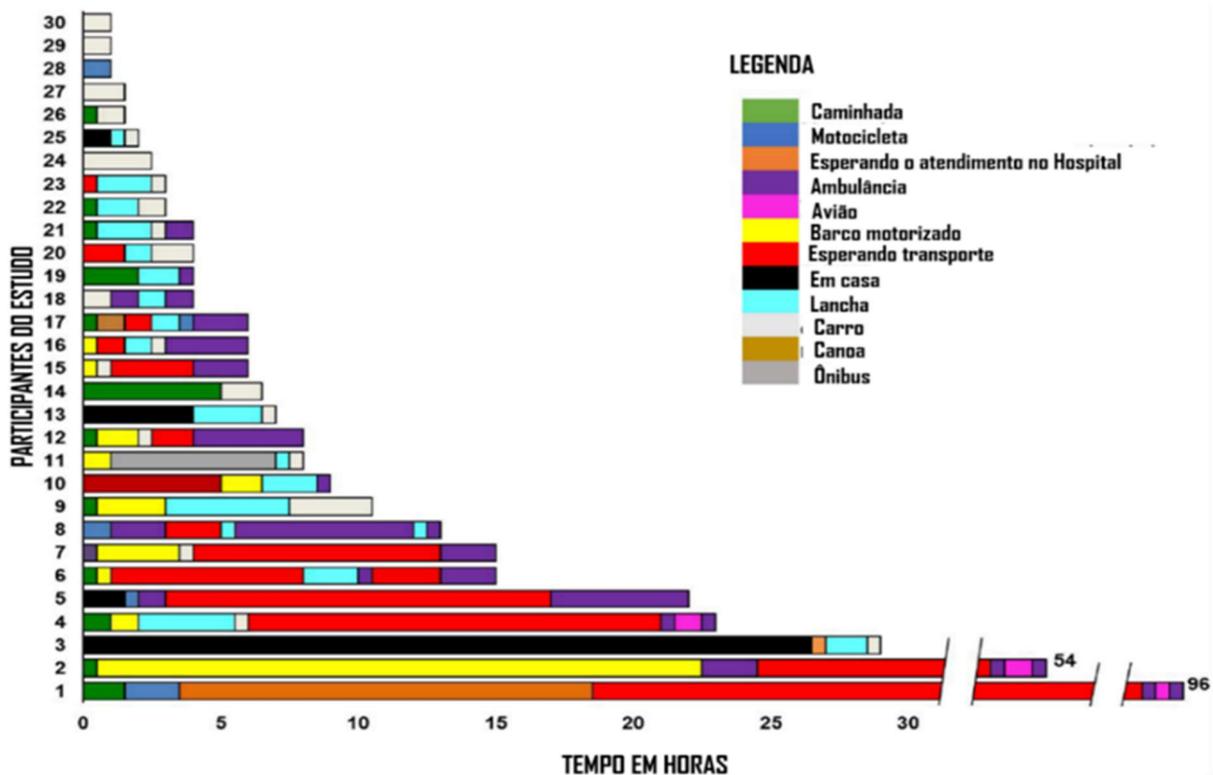
Atrasos na procura de tratamento e administração de antivenenos é um importante problema para o manejo dos acidentes causados por serpentes em todo o mundo (MUTRICY et al., 2018). Essencialmente, duas grandes etapas ligadas aos atrasos na administração do soro antiveneno podem ser identificadas. A primeira está relacionada a qualquer atraso desde o acidente até a chegada a um hospital no qual o tratamento pode ser devidamente administrado, conhecido por demora no itinerário ou jornada terapêutica. A segunda é qualquer atraso entre o envenenamento sistêmico e o reconhecimento do envenenamento clinicamente a partir dos sintomas ou sinais, ou em exames de sangue fora do padrão (SILVA et al., 2020).

No Brasil, ao menos 2 mil polos de atendimento antiveneno estão distribuídos entre os 26 estados e Distrito Federal, para atender as vítimas dos envenenamentos causados por serpentes, bem como acidentes causados por outros animais peçonhentos (CITELI et al., 2021). Apenas em 2019 foram notificados 30.482 casos de acidentes com serpentes no Brasil, e a maioria dos acidentes ocorreram em ambientes pobres e rurais, onde os registros médicos estão normalmente incompletos e apresentam baixa confiabilidade, além da população viver em áreas remotas e de difícil acesso (CRISTINO et al., 2021).

Longas distâncias, baixa cobertura de saúde, uso comum de práticas ineficazes ou deletérias de autocuidado e a resistência em procurar assistência médica tem impactado no acesso ao tratamento antiveneno (SALAZAR et al., 2021). Na Amazônia brasileira muitas das

vítimas do envenenamento não procuram o atendimento médico pois vivem extremamente distantes das unidades de saúde (SALAZAR et al., 2021), o que pode levar até 96 horas (Figura 9) (CRISTINO et al., 2021).

Figura 9 - Itinerários dos participantes em “A painful journey to antivenom: The therapeutic itinerary of snakebite patients in the Brazilian Amazon (The QUALISnake Study)” expressos graficamente desde o momento do acidente até o hospital. As diferentes cores dos fragmentos de cada roteiro representam a permanência do participante em casa, o meio de transporte utilizado e os tempos de espera para transporte.



Fonte: Cristino et al., 2021.

Ainda, é comum que essas populações não possuam recursos financeiros para se locomover em busca de atendimento médico, que muitas vezes requer o uso de diversos tipos de meios de transporte como moto, barco, canoa, avião, carro etc. (CRISTINO et al., 2021). Outros dois importantes motivos de não procura aos centros médicos por essa população são a priorização dos tratamentos tradicionais (STEINHORST et al., 2021) e o não reconhecimento da situação como potencialmente grave (SALAZAR et al., 2021).

6 OS ENVENENAMENTOS POR SERPENTES PEÇONHENTAS EM POPULAÇÕES INVISÍVEIS: A IMPORTÂNCIA DA EPIDEMIOLOGIA NO COMBATE À DOENÇA

Em 9 de julho de 2017 a Organização Mundial da Saúde incluiu, em especial, os envenenamentos por serpentes na categoria A de doenças tropicais negligenciadas (DNT's) (CHIPPAUX, 2017 a; WHO, 2018), que atualmente reúne 20 doenças e condições infecciosas e não infecciosas (HOTEZ et al., 2020). A inclusão dos envenenamentos por animais peçonhentos na categoria das doenças tropicais negligenciadas foi solicitada por diversos órgãos de saúde, principalmente, pela demanda de mais atenção ao agravo que atinge a população desproporcionalmente em nível mundial (THE LANCET, 2019). A sua ocorrência é verificada com maior frequência nos países tropicais e subtropicais em desenvolvimento, onde, particularmente, os envenenamentos apresentam uma associação negativa entre as mortes e os gastos governamentais com saúde (HARRISON et al., 2009).

De fato, a mortalidade é maior nos países em que os sistemas de saúde são precários (HARRISON et al., 2009). E apesar dos principais acometidos pelos envenenamentos serem caracteristicamente jovens e trabalhadores agrícolas adultos, as populações mais susceptíveis e negligenciadas variam de crianças, catadores de resíduos sólidos, trabalhadores da cana de açúcar, pescadores que usam redes e linhas manuais em regiões costeiras. Além de grávidas, cujo envenenamento por serpentes é uma causa importante de hemorragia antes do parto (GUTIÉRREZ et al., 2017). As crianças são frequentemente picadas quando auxiliam no trabalho agrícola ou enquanto brincam ou caminham perto de suas casas, geralmente descalças (PACH et al., 2020).

Os envenenamentos pediátricos são, essencialmente, uma questão alarmante, uma vez que as crianças tendem a apresentar quadros clínicos mais graves que os adultos. Se não obstante, o manejo clínico desses casos é particularmente desafiador devido ao menor volume de distribuição do veneno no corpo da vítima (PACH et al., 2020) e ao potencial de sequelas permanentes que incluem dano tecidual e necrose (ESSAFTI et al., 2022), danos neurológicos e circulatórios (VAUCEL et al., 2019), além de sequelas psicológicas (PACH et al., 2020).

Essas premissas servem como base para que os envenenamentos por serpentes sejam considerados atualmente como a doença tropical mais negligenciada do mundo (PACH et al., 2020). Inegavelmente, o ônus do envenenamento, não só de crianças, mas de todas as faixas etárias é visto como uma DNT extremamente preocupante (GUTIÉRREZ et al., 2021 a), pois

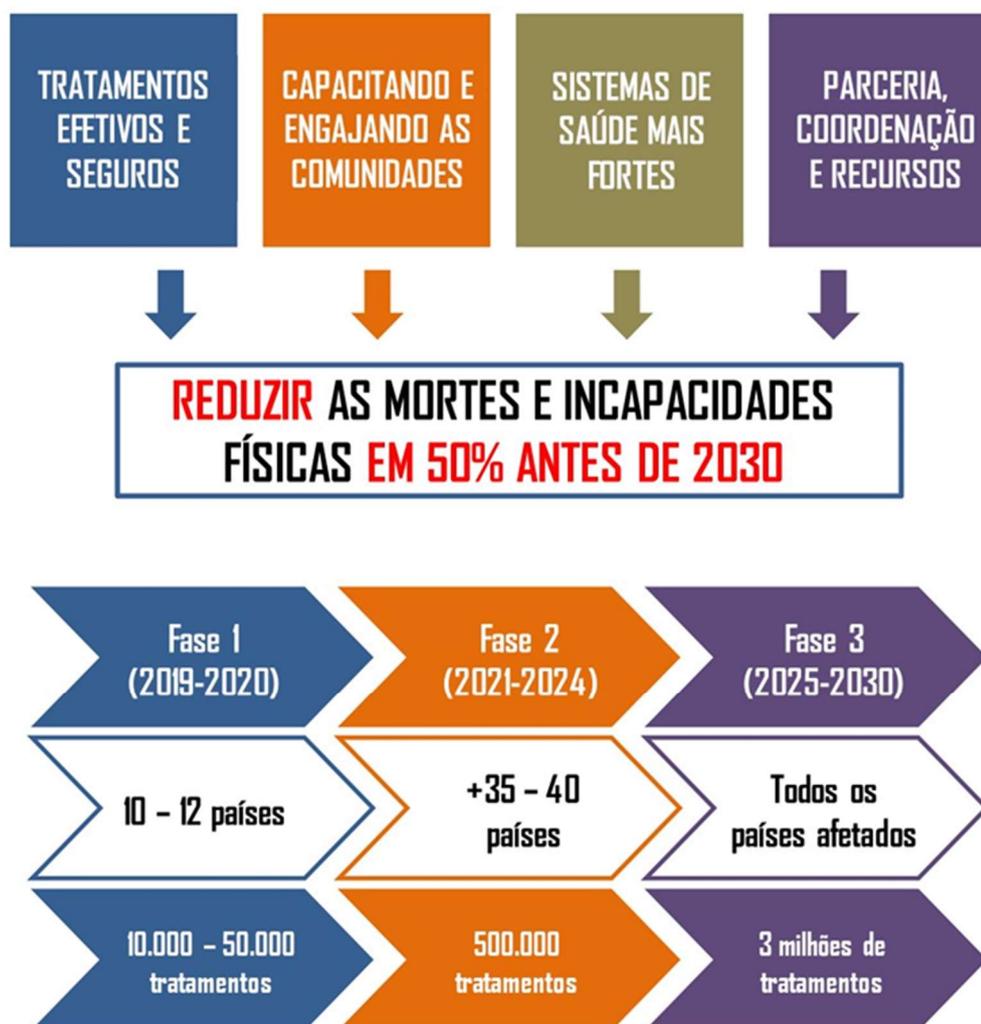
(a) Afetam as populações rurais predominantemente pobres, (b) Exercem drásticos impactos econômicos e sociais e promovem um ciclo vicioso de pobreza, (c) Representam um risco à saúde muito menor para os países com alto índice de desenvolvimento, (d) Causam estigma e discriminação a aqueles que sofrem com sequelas pós envenenamento, (e) Recebem pouca atenção das agendas de pesquisa e grupos farmacêutico (PACH et al., 2020; WHO, 2018). Além disso, por afetarem populações pobres e rurais, com pouco acesso à educação, também recebem pouco apoio de governos, já que, historicamente, essas pessoas rendem votos, mas não riqueza.

Para prover a merecida atenção às “populações invisíveis” que sofrem todos os anos com o envenenamento, estratégias que maximizem o acesso ao tratamento com antivenenos devem ser adotadas (SALAZAR et al., 2021). As intervenções atualmente propostas estão fundamentadas em aumentar o número de hospitais que oferecem tratamento antiveneno, encurtar às longas distâncias e barreiras geográficas que os pacientes precisam percorrer até o centro de saúde especializado – que pode ou não possuir o soro antiveneno específico de acordo com a demanda da região -, e prover conhecimento básico a respeito do envenenamento para as comunidades emergentes (SALAZAR et al., 2021; CRISTINO et al., 2021).

No Brasil, (1) a educação em saúde, (2) a promoção do transporte imediato aos centros de saúde e (3) a descentralização dos antivenenos dos hospitais de referência para os centros comunitários de saúde local tem sido tratadas como táticas eficientes para melhorar o acesso ao tratamento antiveneno, especificamente na Amazônia (CRISTINO et al., 2021). E para essas estratégias serem efetivas, é necessário que sejam realizadas avaliações dos diferentes cenários gerados pelos envenenamentos com serpentes (JENKINS et al., 2021).

O atual plano da Organização Mundial da Saúde de 2017 de prevenção e controle do envenenamento por serpentes peçonhentas, um agravo da classe A das doenças tropicais negligenciadas (CHIPPAUX et al., 2019), é composto por uma série de metas, objetivos estratégicos e atividades. Nessa estratégia global, o principal objetivo é reduzir pela metade o número de mortes e casos de invalidez resultantes dos envenenamentos por serpentes até 2030. Para tanto, garantir o tratamento seguro e eficaz para a doença, capacitar e contar com a ajuda da população no manejo correto dos acidentes, aumentar o financiamento e fortalecer os sistemas de saúde tem sido demandado pela OMS (2019) (Figura 10).

Figura 10 - Resumo dos objetivos, metas de impacto e fases do cronograma encontrados na estratégia global da Organização Mundial da Saúde (OMS) contra o envenenamento por serpentes.



Fonte: adaptado de Williams, 2019.

No que diz respeito a fortalecer os sistemas de saúde, é expresso a necessidade de construir sistemas nacionais de saúde fortes para garantir que os recursos, informações e profissionais de saúde necessários para o controle dos acidentes estejam disponíveis e acessíveis para a população. Isso quer dizer que, para além da melhoria na estrutura dos centros médicos, a inclusão do envenenamento como uma doença de notificação obrigatória irá acelerar o acúmulo de dados precisos sobre a doença para uma modelagem precisa dos impactos econômicos, de saúde e sociais da doença, garantindo assim que os recursos apropriados sejam alocados e distribuídos aos países e regiões em que o problema é mais grave (WHO, 2019). De tal forma, garantir que os dados epidemiológicos sejam padronizados, comparáveis e

confiáveis, requer investimentos em métodos, ferramentas e aplicativos de coleta de dados. Havendo, dessa maneira, a necessidade urgente no desenvolvimento de aplicativos robustos, pacotes de software, ferramentas e sistemas de vigilância de doenças, para melhorar a coleta, armazenamento, análise e notificação dos acidentes (WILLIAMS et al., 2019; WHO, 2019).

REFERÊNCIAS

- AVERIN, A. & YU, N. Cardiovascular Effects of Snake Toxins: Cardiotoxicity and Cardioprotection. **Acta naturae**, v. 13, n.3, p. 4-14, 2021.
- AZIZ, T.; SOARES, A.; STOCKAND J. Snake Venoms in Drug Discovery: Valuable Therapeutic Tools for Life Saving. **Toxins**, v. 11, n. 564, 2019.
- BARBO, F.; BOOKER, W.; DUARTE, M.; CHALUPPE, B.; PORTES-JUNIOR, J.; FRANCO, F.; GRAZZIOTIN, F. Speciation process on Brazilian continental islands, with the description of a new insular lancehead of the genus *Bothrops* (Serpentes, Viperidae). **Systematics and Biodiversity**, v. 20, n. 1, p. 1-25, 2022. a
- BARBO, F.; GRAZZIOTIN, F.; PEREIRA-FILHO, G.; FREITAS, M.; ABRANTES, S.; KOKUBUM, M. Isolated by dry lands: integrative analyses unveil the existence of a new species and a previously unknown evolutionary lineage of Brazilian Lanceheads (Serpentes: Viperidae: *Bothrops*) from a Caatinga moist-forest enclave. **Canadian Journal of Zoology**, v. 100, n. 2, p. 147-159, 2022. b
- BÉNARD-VALLE, M.; NERI-CASTRO, E.; YAÑEZ-MENDOZA, M.; LOMONTE, B.; OLVERA, A.; ZAMUDIO, F.; ALAGÓN, A. Functional, proteomic and transcriptomic characterization of the venom from *Micrurus browni browni*: Identification of the first lethal multimeric neurotoxin in coral snake venom. **Journal of Proteomics**, v. 225:103863, 2020.
- BOTHE, M. S.; LUKSCH, H.; STRAKA, H.; KOHL, T. Neuronal Substrates for Infrared Contrast Enhancement and Motion Detection in Rattlesnakes. **Current Biology**, v. 29, n. 11, p. 1827-1832, 2019.
- BRAGA, J.; SOUZA, M.; DE ARAÚJO MELO, I.; FARIA, L.; JORGE, R. Epidemiology of accidents involving venomous animals in the State of Ceará, Brazil (2007–2019). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 54, 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Portaria n.º 1.882, de 16 de dezembro de 1997. Condiciona a transferência de recursos do Piso de Assistência Básica (PAB) aos Municípios habilitados à alimentação regular do banco de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Sinan. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, 1997.
- BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos. Fundação Nacional de Saúde, Brasília: 2 ed, 112 p., 2001.
- BRASIL. Ministério da Saúde (MS). A experiência brasileira em sistemas de informação em saúde. Organização Pan-Americana da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Brasília: Editora do Ministério da Saúde, v. 2, p. 1-148, 2009.
- BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Portaria n.º 1.061, de 18 de maio de 2020. Estabelece normas relativas à notificação compulsória de doenças, atualiza a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e dá outras providências. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de vigilância em saúde. Vigilância de doenças crônicas não transmissíveis. Sistemas de informação em saúde (SIS). Disponível em: < <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/svs/vigilancia-de-doencas-cronicas-nao-transmissiveis/sistemas-de-informacao-em-saude> >. Acesso em: 21 de maio de 2022.

CAMPBELL, J. A. & LAMAR, W. W. The Venomous Reptiles of the Western Hemisphere. New York: Cornell University Press, v. I – II, 2004.

CARDOSO, J. L. C. Animais peçonhentos no Brasil: Biologia, Clínica e Terapêutica dos Acidentes. 2. ed. São Paulo: Sarvier. 2009.

CATALOGUE OF LIFE (COL). Search the Catalogue of Life Checklist. Disponível em: <https://www.catalogueoflife.org/data/search?>. Acesso em: 22 de outubro de 2022.

CERON, K.; VIEIRA, C.; CARVALHO, P. S.; CARRILLO, J. F. C.; ALONSO, J.; SANTANA, D. J. Epidemiology of snake envenoming from Mato Grosso do Sul, Brazil. **PLoS Neglected Tropical Diseases** v. 15, n. 9:e0009737, 2021.

CHIPPAUX, J. Epidemiology of envenomings by terrestrial venomous animals in Brazil based on case reporting: from obvious facts to contingencies. **Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases**, v. 21, ed. 1, 2015.

CHIPPAUX, J. Incidence and mortality due to snakebite in the Americas. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 6: e0005662, 2017b.

CHIPPAUX, J. Snakebite envenoming turns again into a neglected tropical disease! **Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases**, v. 23, n. 1, 2017a.

CHIPPAUX, J.; MASSOUGBODJI, A.; HABIB, A. The WHO strategy for prevention and control of snakebite envenoming: a sub-Saharan Africa plan. **Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases**, v. 25:e20190083, 2019.

CITELI, N.; MONTEIRO, W.; BERNARDE, P. Brief Information on Nonvenomous snakebites in Brazil. **Wilderness and Environmental Medicine**, v. 33, n. 2, p. 250-252, 2022.

CRISTINO, J.; SALAZAR, G.; MACHADO, V.; HONORATO, E.; FARIAS, A. A painful journey to antivenom: The therapeutic itinerary of snakebite patients in the Brazilian Amazon (The QUALISnake Study). **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 15, n. 3: e0009245, 2021.

DA SILVA, A.; BERNARDE, P.; ABREU, L. Accidents with poisonous animals in Brazil by age and sex. **Journal of Human Growth and Development**, v. 25, n. 1, p. 54-62, 2015.

DA SILVA-JÚNIOR, L.; ABREU, L.; RODRIGUES, C.; GALIZIO, N.; AGUIAR, W.; SERINO-SILVA, C.; DOS SANTOS, V.; COSTA, I.; OLIVEIRA, L.; SANT'ANNA, S.; GREGO, K.; TANAKA-AZEVEDO, A.; RODRIGUES, L.; DE MORAIS-ZANI, K. Geographic variation of individual venom profile of *Crotalus durissus* snakes. **Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases**, v. 26:e20200016, 2020.

DA SILVA, V. X. & RODRIGUES, M. T. Taxonomic revision of the *Bothrops neuwiedi* complex (Serpentes, Viperidae) with description of a new species Phyllomedusa: **Journal of Herpetology**, v. 7, n. 1, p. 45, 2008.

DEUFEL, A. & CUNDALL, D. Functional plasticity of the venom delivery system in snakes with a focus on the poststrike prey release behavior. **Zoologischer Anzeiger - A Journal of Comparative Zoology**, v. 245, n. 3-4, p. 249-267, 2006.

DIAS, Ê.; DE OLIVEIRA, L.; SALES LAURIA, P.; BORDON, K. C. F.; RODRIGUES DOMÊNICO, A.; DA SILVA GUERREIRO, M. L.; WIEZEL, G.; CARDOSO, I.; ROSSINI, B. C.; MARINO, C. L. *Bothrops Leucurus* Snake Venom Protein Profile, Isolation and Biological Characterization of its major toxin PLA2s-Like. **Toxicon**, v. 213, p. 27–42, 2022.

ESSAFTI, M.; FAJRI, M.; RAHMANI, C.; ABDELAZIZ, S.; MOUAFFAK, Y.; YOUNOUS, S. Snakebite envenoming in children: An ongoing burden in Morocco. **Annals of Medicine and Surgery**, v. 77: 103574, 2022.

FARZANEH, E.; FOULADI, N.; SHAFAEI, Y.; MIRZAMOHAMMADI, Z.; NASLSERAJI, F.; MEHPOUR, O. Epidemiological study of snake-bites in Ardabil Province (Iran). **Electron Physician**, v. 9, p. 3986-3990, 2017.

GERARDO, C.; VISSOCI, J.; EVANS, C.; SIMEL, D.; LAVONAS, E. Does This Patient Have a Severe Snake Envenoming? **JAMA Surgery**, 2019.

GRACHEVA, E. O.; INGOLIA, N. T.; KELLY, Y. M.; CORDERO-MORALES, J. F.; HOLLOPETER, G.; CHESLER, A. T.; JULIUS, D. Molecular basis of infrared detection by snakes. **Nature**, v. 464, n. 7291, p. 1006–1011, 2010.

GUTIÉRREZ, J.; CALVETE, J.; HABIB, A.; HARRISON, R.; WILLIAMS, D.; WARRELL, D. Snakebite envenoming. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 3, p. 17063, 2017.

GUTIÉRREZ, J.; RUCAVADO, A.; ESCALANTE, T.; HERRERA, C.; FERNÁNDEZ, J.; LOMONTE, B.; FOX, J. Unresolved issues in the understanding of the pathogenesis of local tissue damage induced by snake venoms. **Toxicon**, v. 148, p. 123-131, 2018.

GUTIÉRREZ, J.; CHIPPAUX, J.; ISBISTER, G. PLOS Neglected Tropical Diseases broadens its coverage of envenomings caused by animal bites and stings. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 15, n. 6: e0009481, 2021. a

GUTIÉRREZ, J.; MADUWAGE, K.; ILIYASU, G.; HABIB, A. Snakebite envenoming in different national contexts: Costa Rica, Sri Lanka, and Nigeria. **Toxicon: X**, v. 9-10, n. 100066, 2021. b

HABIB, A.; KUZNI, A.; HAMZA, M.; ABDULLAHI, M.; CHEDI, B.; CHIPPAUX, J., WARRELL, D. Snakebite is Under Appreciated: Appraisal of Burden from West Africa. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, ed. 9, p. 1-8, 2015.

HALILU, S.; ILIYASU, G.; HAMZA, M.; CHIPPAUX, J.; KUZNIK, A.; HABIB, A. Snakebite burden in Sub-Saharan Africa: estimates from 41 countries. **Toxicon**, v. 159, p. 1-4. 2019.

HARRISON, R.; HARGREAVES, A.; WAGSTAFF, S.; FARAGHER, B.; LALLOO, D. Snake envenoming: a disease of poverty. **PLOS Neglected Tropical Disease**, v. 3, n. 12: e569, 2009.

HATAKEYAMA, D.; TASIMA, L.; BRAVO-TOBAR, C.; SERINO-SILVA, C.; TASHIMA, A.; RODRIGUES, C.; TANAKA-AZEVEDO, A. Venom complexity of *Bothrops atrox* (common lancehead) siblings. **Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases**, v. 26, 2020.

HERRERA, C.; ESCALANTE, T.; VOISIN, M.; RUCAVADO, A.; MORAZÁN, D.; MACÊDO, J.; FOX, J. Tissue Localization and Extracellular Matrix Degradation by PI, PII and PIII Snake Venom Metalloproteinases: Clues on the Mechanisms of Venom-Induced Hemorrhage. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 4: e0003731, 2015.

HOTEZ, P.; AKSOY, S.; BRINDLEY, P.; KAMHAWI, S. What constitutes a neglected tropical disease?. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 14, n. 1: e0008001, 2020.

JENKINS, T.; AHMADI, S.; BITTENBINDER, M.; STEWART, T.; AKGUN, D.; HALE, M.; NASRABADI, N.; WOLFF, D.; VONK, F.; KOOL, J.; LAUSTSEN, A. Terrestrial venomous animals, the envenomings they cause, and treatment perspectives in the Middle East and North Africa. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 15, n. 12: e0009880, 2021.

JAYAWARDANA, S.; ARAMBEPOLA, C.; CHANG, T.; GNANATHASAN, A. Prevalence, vulnerability and epidemiological characteristics of snakebite in agricultural settings in rural Sri Lanka: A population-based study from South Asia. **PLoS One**, v. 15, n. 12: e0243991, 2020.

KALLEL, H.; MAYENCE, C.; HOUCHE, S.; MATHIEN, C.; MEHDAOUI, H.; GUTIÉRREZ, J.; RESIERE, D. Severe snakebite envenoming in French Guiana: When antivenom is not available. **Toxicon**, v. 146, p. 87-90, 2018.

KANG, T. S.; GEORGIEVA, D.; GENOV, N.; MURAKAMI, M. T.; SINHA, M.; KUMAR, R. P.; DEY, S.; SHARMA, S.; VIRELINK, A.; BETZEL, C.; TAKEDA, S.; ARNI, R. K.; SINGH, T. P.; KINI, R. M. Enzymatic toxins from snake venom: structural characterization and mechanism of catalysis. **FEBS Journal**, v. 278, n. 23, p. 4544-4576, 2011.

KELBER, A. Infrared Imaging: A Motion Detection Circuit for Rattlesnake Thermal Vision. **Current Biology**, v. 29, n. 11, p. R403–R405, 2019.

LIMA, P. & HADDAD, JUNIOR. A snakebite caused by a bushmaster (*Lachesis muta*): report of a confirmed case in State of Pernambuco, Brazil. **Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 48, n. 5, p. 636–637, 2015.

Longbottom, J.; Shearer, F.; Devine, M.; Alcobra, G.; Chappuis, F.; Weiss, D.; Pigott, D. Vulnerability to snakebite envenoming: a global mapping of hotspots. **The Lancet**, v. 392:10148, p. 673–684, 2018.

MISE, Y. F.; LIRA-DA-SILVA, R. M.; CARVALHO, F. M. Envenoming by *Bothrops* in the State of Bahia: epidemiological and clinical aspects. **Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 40, n. 5, p. 569-573, 2007.

- OLIVEIRA, S.; ALVES, E.; SANTOS, A.; PEREIRA, J.; SARRAFF, L.; NASCIMENTO, E.; MONTEIRO, W. Factors Associated with Systemic Bleeding in *Bothrops* Envenoming in a Tertiary Hospital in the Brazilian Amazon. **Toxins**, v. 11, n. 1, p. 22, 2019.
- OLIVEIRA, S.; ALVES, E.; SANTOS, A.; NASCIMENTO, E.; PEREIRA, J.; SILVA, I.; MONTEIRO, W. Bleeding Disorders in *Bothrops atrox* Envenomings in the Brazilian Amazon: Participation of Hemostatic Factors and the Impact of Tissue Factor. **Toxins**, v. 12, n. 9, p. 554, 2020.
- PACH, S.; LE GEYT, J.; GUTIÉRREZ, J.; WILLIAMS, D.; MADUWAGE, K.; HABIB, A.; GUSTIN, R.; AVILA-AGÜERO, M.; YA, K.; HALBERT, J. Paediatric snakebite envenoming: the world's most neglected 'Neglected Tropical Disease'? **BMJ: Archives of Disease in Childhood**, v. 105, n. 12:1135-1139.
- PINTO, R.; DA SILVA, N.; AIRD, S. Envenoming humana pela opisthoglyph sul-americana *Clelia clelia plumbea* (Wied). **Toxicon**, v. 29, n. 12, p. 1512-1516, 1991.
- POUGH, F. H.; JANIS, C. M.; HEISER, J. B. Vertebrate Life. 9th ed. United States: Pearson Education, 729 p., 2013.
- PYRON, R. A.; BURBRINK, F. T.; WIENS, J. J. A phylogeny and revised classification of Squamata, including 4161 species of lizards and snakes. **BMC Evolutionary Biology**, v. 13, n. 93, p. 1-53, 2013.
- SALAZAR, M.; CRISTINO, J.; SILVA-NETO, A.; FARIAS, A.; ALCÂNTARA, J. Snakebites in “Invisible Populations”: A cross-sectional survey in riverine populations in the remote western Brazilian Amazon. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 15, ed. 9: e0009758, 2021.
- SANCHEZ, E.; FLORES-ORTIZ, R.; ALVARENGA, V.; EBLE, J. Direct fibrinolytic snake venom metalloproteinases affecting hemostasis: structural, biochemical features and therapeutic potential. **Toxins**, v. 9, n. 12, p. 392, 2017.
- SANT’ANA MALAQUE, C. & GUTIÉRREZ, J. Snakebite Envenoming in Central and South America. **Critical Care Toxicology**, p. 1–22, 2015.
- SCHNEIDER, M. C.; MIN, K. D.; HAMRICK, P. N.; MONTEBELLO, L. R.; RANIERI, T. M.; MARDINI, L.; CAMARA, V. M.; RAGGIO LUIZ, R.; LIESE, B.; VUCKOVIC, M.; MORAES, M. O.; LIMA, N. T. Overview of snakebite in Brazil: Possible drivers and a tool for risk mapping. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 15, n. 1:e0009044, 2021.
- SHINE, R. & BONNET, X. Snakes: a new “model organism” in ecological research?. **Trends in Ecology & Evolution**, v. 15, n. 6, p. 221–222, 2000.
- SILVA, A.; HLUŠICKA, J.; SIRIBADDANA, N.; WAIDDYANATHA, S.; PILAPITIYA, S.; WEERAWANSA, P.; LOKUNARANGODA, N.; THALGASPITIYA, S.; SIRIBADDANA, S.; ISBISTER, G. Time delays in treatment of snakebite patients in rural Sri Lanka and the need for rapid diagnostic tests. **PLoS Neglect Tropical Diseases**, v 14, n. 11:e0008914, 2020.

SILVA DE OLIVEIRA, S.; CAMPOS ALVES, E.; DOS SANTOS, A.; FREITAS NASCIMENTO, E.; TAVARES, P. J. P., MENDONÇA DA SILVA, I.; MONTEIRO, W. M. *Bothrops* snakebites in the Amazon: recovery from hemostatic disorders after Brazilian antivenom therapy. **Clinical Toxicology**, p. 1–9, 2019.

SIMIZO, A.; KITANO, E.; SANT'ANNA, S.; GREGO, K.; TANAKA-AZEVEDO, A.; TASHIMA, A. Comparative gender peptidomics of *Bothrops atrox* venoms: are there differences between them? **Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases**, v. 26, 2020.

SINAN - Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Ministério da Saúde do Brasil. Brasília: 2022. Disponível em: < <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinanet/cnv/animaisbr.def> >. Acesso em: 12 de abril de 2022. a

SINAN - Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Ministério da Saúde do Brasil. Brasília: 2022. Disponível em: < <http://portalsinan.saude.gov.br/acidente-por-animais-peconhentos#:~:text=Essa%20import%C3%A2ncia%20se%20d%C3%A1%20pelo,um%20dos%20agravos%20mais%20notificados> >. Acesso em: 20 de maio de 2022. b

SQUAIELLA-BAPTISTÃO, C.; SANT'ANNA, O.; MARCELINO, J.; TAMBOURGI, D. The history of antivenoms development: Beyond Calmette and Vital Brazil. **Toxicon**, v. 150, p. 86-95, 2018.

THE LANCET. Snake-bite envenoming: a priority neglected tropical disease. **The Lancet**, v. 390:10089, P2, 2017.

THE LANCET. Snakebite - emerging from the shadow of neglect. **Lancet**, v. 393: 2175, 2019.

THE REPTILE DATABASE. Superfamily Colubroidea, família Viperidae. Disponível em: < https://reptiledatabase.reptarium.cz/advanced_search?taxon=snake&genus=Bothrops&submit=Search > Acesso em: 22 de outubro de 2022.

VAUCEL, J.; LE BLOND DU PLOUY, N.; COURTOIS, A.; BRAGANÇA, C.; LABADIE, M. *Euscorpius flavicaudis* sting is not lethal but not harmless either: First record of neurological symptoms in child after sting. **Toxicologie Analytique et Clinique**, v. 32, p. 85-88, 2019.

VITT, L. J. & CALDWELL, J. P. Herpetology: an introductory biology of amphibians and reptiles. **Academic Press**, 4^o ed, 776 pp, 2014.

WEN, F.; MONTEIRO, W.; DA SILVA, A. M.; TAMBOURGI, D.; DA SILVA, I. M.; SAMPAIO, V.; DOS SANTOS, M.; SACHETT, J.; FERREIRA, L.; KALIL, J. Snakebites and Scorpion Stings in the Brazilian Amazon: Identifying Research Priorities for a Largely Neglected Problem. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 9:e0003701, 2015.

WILLIAMS, D. Snake bite: a global failure to act costs thousands of lives each year. **BMJ**, v. 351:h5378, 2015.

WILLIAMS, D.; FAIZ, M.; ABELA-RIDDER, B.; AINSWORTH, S.; BULFONE, T. Strategy for a globally coordinated response to a priority neglected tropical disease: Snakebite envenoming. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 13, n. 2: e0007059, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Addressing the burden of snakebite envenoming, Geneva: World Health Organization, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Snakebite Envenoming: a strategy for prevention and control. Geneva: World Health Organization, 2019.

SINTIPRUNGRAT, K.; CHAISURIYA, P.; WATCHARATANYATIP, K.; RATANABANANGKON, K. Immunoaffinity chromatography in antivenomics studies: Various parameters that can affect the results. **Toxicon**, v. 119, p. 129-139, 2016.

YANG, H.; CHI, H.; ZHOU, W. J.; ZENG, W. F.; HE, K.; LIU, C.; HE, S. M. Open-pNovo: De Novo Peptide Sequencing with Thousands of Protein Modifications. **Journal of proteome research**, v. 16, n. 2, p. 645-654, 2017.

OJEDA, P. G.; RAMÍREZ, D.; ALZATE-MORALES, J.; CABALLERO, J.; KAAS, Q.; GONZÁLEZ, W. Computational Studies of Snake Venom Toxins. **Toxins**, v. 10, n. 8, 2018.

SARTIM, M. A.; PINHEIRO, M. P.; DE PÁDUA, R. A.; SAMPAIO, S. V.; NONATO, M. C. Structural and binding studies of a C-type galactose-binding lectin from *Bothrops jararacussu* snake venom. **Toxicon**, v. 126, p. 59-69, 2017.

LOMONTE, B.; REY-SUÁREZ, P.; FERNÁNDEZ, J.; SASA, M.; PLA, D.; VARGAS, N.; ALAPE-GIRÓN, A.; BÉRNARD-VALE, M.; SANZ, L.; CORRÊA-NETO, C.; NÚÑEZ, V.; ANAPE-GIRÓN, A.; ALAGON, A.; GUTIÉRREZ, J. M.; CALVETE, J. J. Venoms of *Micrurus coral* snakes: Evolutionary trends in compositional patterns emerging from proteomic analyses. **Toxicon**, v. 122, p. 7-25, 2016.

LOMONTE, B. & CALVETE, J. J. Strategies in 'snake venomics' aiming at an integrative view of compositional, functional, and immunological characteristics of venoms. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, v. 23, n. 1, 2017.

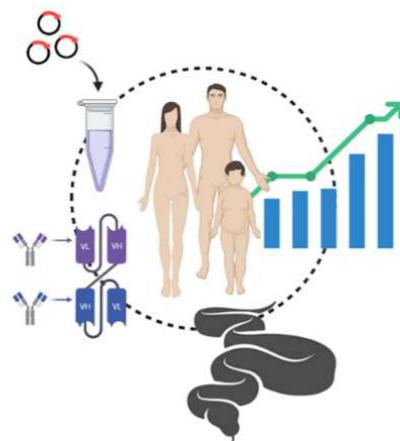
SOUSA, L.; ZDENEK, C.; DOBSON, J.; COIMBRA, F.; GILLET, A.; DEL-REI, T.; CHALKIDIS, H. P.; SANT'ANNA, S.; TEIXEIRA-DA-ROCHA, M.M.; GREGO, K.; TRAVAGLIA CARDOSO, S.; FRY, B. G. Coagulotoxicity of *Bothrops* (Lancehead Pit-Vipers) Venoms from Brazil: Differential Biochemistry and Antivenom Efficacy Resulting from Prey-Driven Venom Variation. **Toxins**, v. 10, n. 10, p. 411, 2018.

MUTRICY, R.; HECKMANN, X.; DOUINE, M.; MARTY, C.; JOLIVET, A.; LAMBERT, V.; PEROTTI, F.; BOELS, D.; LARRÉCHÉ, S.; CHIPPAUX, J. P.; NACHER, M.; EPELBOIN, L. High mortality due to snakebites in French Guiana: Time has come to re-evaluate medical management protocols. **PLoS Neglected Tropical Disease**, v. 12, n. 7:e0006482, 2018.

JOHNSTON, C. I.; RYAN, N. M.; PAGE, C. B.; BUCKLEY, N. A.; BROWN, S. G.; O'LEARY, M. A.; ISBISTER, G. K. " The Australian Snakebite Project, 2005–2015 (ASP-20). *Medical journal of Australia*, v. 207, n. 3, p. 119-125, 2017.

STEINHORST, J.; AGLANU, L. M.; RAVENSBERGEN, S. J.; DARI, C. D.; ABASS, K. M.; MIREKU, S. O.; ADU, POKU J. K.; ENUAMEH, Y. A. K.; BLESSMANN, J.; HARRISON, R. A.; AMUASI, J. H.; STIENSTRA, Y. 'The medicine is not for sale': Practices of traditional healers in snakebite envenoming in Ghana. **PLoS Neglected Tropical Disease**, v. 15, n. 4:e0009298, 2021.

Capítulo II: Perfil clínico-epidemiológico dos envenenamentos com *Bothrops* spp. no Brasil: um estudo entre as regiões do país no período de 2012 a 2021



Essa imagem foi obtida em “World Health Organization global strategy for prevention and control of snakebite envenoming”, 2019. E adaptada no Biorender (2022).

Perfil clínico-epidemiológico dos envenenamentos com *Bothrops spp.* no Brasil: um estudo entre as regiões do país no período de 2012 a 2021

Wesley Ruan Guimarães Borges da Silva ¹, Lucas de Siqueira Santos ², Derick de Lima Melo ³, Rômulo Romeu da Nóbrega Alves ^{3,4}

¹ Departamento de Biologia, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Campina Grande, Paraíba, Brasil.

² Departamento de Ciências Geográficas, Centro de Filosofia e Ciências Humanas, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Pernambuco, Brasil.

³ Programa de Pós-Graduação em Ecologia e Conservação, Departamento de Biologia, Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Campina Grande, Paraíba, Brasil.

⁴ Programa de Pós-Graduação em Etnobiologia e Conservação da Natureza, Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE).

Autor correspondente: Wesley Ruan G. Borges da Silva, Departamento de Biologia, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Campina Grande, Paraíba, Brasil. E-mail: Wesley.silva@aluno.uepb.edu.br

RESUMO

Os envenenamentos causados por serpentes representam uma doença tropical negligenciada que afeta principalmente países tropicais e subtropicais em desenvolvimento. Tratar a doença tem sido por décadas um desafio global sem precedentes para os sistemas de saúde, inclusive para o Sistema Único de Saúde (SUS), que apesar de dispor da terapia antiveneno conseguir distribuí-las de forma gratuita em território nacional, ainda convive com diversos problemas relacionados a notificação e direcionamento correto do tratamento para as populações que se encontram em risco, e por vezes são tratadas como invisíveis. Este estudo teve como objetivo identificar a dinâmica epidemiológica temporal dos acidentes causados por serpentes do gênero *Bothrops* no Brasil com base nas informações secundárias localizadas no banco de dados online provido pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Para tanto, foram contabilizados os envenenamentos entre 2012 e 2021, em seguida os dados foram transferidos e analisados no software Excel®. Nós estudamos a ocorrência, incidência, mortalidade, letalidade (CFR), idade e sexo, e tempo entre o acidente e a administração da terapia antiveneno, entre os anos de acordo com a região do país. No total, 202.604 envenenamentos e 766 óbitos por acidentes com *Bothrops spp.* foram registrados em proporções diferentes nas cinco regiões do Brasil, com evidentes concentrações dos envenenamentos no Norte, Nordeste e Sudeste. O perfil epidemiológico dos pacientes variou bastante entre as regiões, e foi possível encontrar um padrão estabelecido no tempo médio necessário para que o atendimento médico fosse prestado, estando esse fator associado diretamente com um melhor prognóstico. Em conclusão, nosso estudo mostra um panorama geral do perfil clínico e epidemiológico em um período de 10 anos dos pacientes envenenados pela serpente responsável por maior parte dos envenenamentos no Brasil, e a saber esse é o primeiro estudo que traça essas informações em um país extremamente diverso e de dimensões continentais, comparando as cinco regiões. O SINAN se mostra bastante útil para melhorar o controle e manejo dos envenenamentos, em especial, no que diz respeito ao levantamento de indicadores epidemiológicos para que medidas como a descentralização do soro antiveneno sejam defendidas. No entanto, outros estudos, inclusive estudos locais devem continuar sendo realizados para levar em consideração a variabilidade das circunstâncias dos acidentes em cada um dos estados, inclusive para os outros gêneros de serpentes.

Palavras-Chave: Epidemiologia. Clínica. Serpentes. Acidentes.

ABSTRACT

Snakebites envenomings represent an important neglected tropical disease that mainly affects tropical and subtropical developing countries. In Brazil, a country with continental dimensions and extremely biodiverse, snakebite envenomings is the second leading cause of reported human envenoming in the country. Treating the disease has been an unprecedented global challenge for health systems for decades, including the Unified Health System (SUS), which, despite having antivenom therapy, manages to distribute it free of charge throughout Brazil, still coexists with several problems related to notification and correct targeting of treatment for populations that are at risk, and are sometimes treated as invisible. This study aimed to identify the temporal epidemiological dynamics of accidents caused by *Bothrops* snakes in Brazil based on secondary information from the online database provided by The Brazilian Notifiable Diseases Information (SINAN). For this purpose, snakebites between 2012 and 2021 were counted, then the data were transferred and analyzed in Excel® software. We studied the occurrence, incidence, mortality, case fatality rate (CFR), age and sex, and time between the accident and the administration of antivenom therapy, across the years according to the region of the country. In total, 202,604 envenomings and 766 deaths from accidents with *Bothrops spp.* were registered in different proportions, with evident concentrations of envenomings in the North, Northeast and Southeast. The epidemiological profile of patients varied greatly between regions, and it was possible to find an established pattern in the average time required for medical care to be provided, this factor being directly associated with a better prognosis. In conclusion, our study shows an overview of the clinical and epidemiological profile over a period of 10 years of patients envenomated by the snake responsible for most envenomings in Brazil, and this is the first study that outlines this information in an extremely diverse and of continental dimensions, comparing the five regions. The Brazilian Notifiable Diseases Information System proves to be very useful to improve the control and management of envenomings, especially with regard to the survey of epidemiological indicators so that measures such as the decentralization of antivenom serum are defended. However, other studies, including local studies, must continue to be carried out to take into account the variability in the circumstances of accidents in each of the states, including for the other genus of snakes.

Keywords: Epidemiology. Clinic. Snakes. Accidents.

INTRODUÇÃO

Os envenenamentos causados por serpentes representam uma doença de saúde pública negligenciada que afeta principalmente países tropicais e subtropicais em desenvolvimento (CHIPPAUX, 2017 a, b; LONGBOTTOM et al., 2018; THE LANCET, 2019). De acordo com Kofi Annan (2018), os envenenamentos por serpentes constituem a maior crise de saúde pública da qual a maior parte da população mundial provavelmente nunca ouviu falar. Estima-se que o encontro acidental entre serpentes e humanos seja a principal causa de morbidade e mortalidade entre todas as Doenças Tropicais Negligenciadas (DTNs) listadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como doenças prioritárias nos trópicos (WARRELL, 2019; WHO, 2019).

Anualmente, aproximadamente 5,4 milhões de acidentes com serpentes são notificados globalmente, o que resulta em 1,8 a 2,7 milhões de envenenamentos e cerca de 138.000 mortes (GUTIÉRREZ et al., 2017; WHO, 2018; 2019). Apesar disso, a verdadeira incidência desses acidentes permanece desconhecida (SALOMÃO et al., 2018; WARRELL, 2019). Entre os acometidos pelos envenenamentos ofídicos encontram-se principalmente trabalhadores agrícolas e crianças, que vivem em casas mal construídas e distantes do acesso à educação e cuidados de saúde (LONGBOTTOM et al., 2018; CHIPPAUX, 2015).

Como resultado, os acidentes causados por serpentes são tratados como uma doença ocupacional de natureza social e econômica (GUTIÉRREZ et al., 2017). No Brasil, o gênero *Bothrops* é historicamente o responsável pela maior parte dos acidentes notificados no país. Ao menos 70% dos acidentes com serpentes são provocados pelo gênero *Bothrops* (CHIPPAUX, 2015), que por sua vez é representado por 63 espécies amplamente distribuídas na América (THE REPTILE DATABASE, 2022), das quais, ao menos 30 espécies podem ser encontradas no Brasil (COL, 2022).

Apenas em 2022 duas novas espécies foram descobertas e classificadas no país, *Bothrops germanoi* e *Bothrops jabrensis* (BARBO et al., 2022 a, b). Aliado à sua biodiversidade, importantes aspectos da biologia dessas serpentes têm sido explorados com certa frequência há décadas, principalmente, devido à importância médica que o grupo apresenta; considerando o elevado número de envenenamentos notificados na região (CHIPPAUX, 2015), e pelo grande potencial na geração de novas drogas farmacêuticas com base na composição de seus venenos (AZIZ et al., 2019).

Os venenos das serpentes do gênero *Bothrops* são compostos por grupos de toxinas fosfolipases A2 (PLA2), metaloproteases (SVMPs), serinoproteases (SVSPs), L amino-oxidases, lectinas do tipo-C, peptídios potencializadores da bradicinina, além de outras frações em menor quantidade de outras toxinas, peptídeos e água (JORGE et al., 2015). A fisiopatologia local e sistêmica - inflamatória, miotóxica, coagulante e hemorrágica - identificada na clínica do paciente envenenado decorre das principais ações apresentadas pelos componentes desse veneno no corpo da vítima (VALLE et al., 2018).

Dentre as manifestações locais estão o surgimento de lesões hemorrágicas, mionecrose e edema intenso, exsudato purulento e dor forte no local da mordida (CAVALCANTE et al., 2022 a, b). E em casos mais graves, pode ocorrer o dano tecidual local e perda funcional do membro afetado (MAGALHÃES et al., 2017). Ao passo que, pacientes envenenados por *Bothrops spp.* apresentam lesões hemorrágicas sistêmicas (equimose, patéquias, hemorrágicas cutâneas etc.) e gengivorragia; Havendo até mesmo relatos de que em alguns casos manifestações hemorrágicas sistêmicas podem ser identificadas após a administração da terapia antiveneno (CAVALCANTE et al., 2017 a, b e c).

O encontro inoportuno entre essas serpentes e humanos tem sido descrito todos os anos como a causa de milhares de envenenamentos nas Américas (CHIPPAUX, 2017). No Brasil, as serpentes do gênero *Bothrops*, popularmente conhecidas como jararacas, apresentam ampla distribuição em todos os 26 estados e Distrito Federal. Estima-se que um expressivo número de envenenamentos com *Bothrops spp.* ocorra em todas as regiões do país (CHIPPAUX, 2015; 2017). Entretanto, apesar da alta prevalência de acidentes com o gênero *Bothrops* relatados de forma isolada para diferentes estados brasileiros, ao nosso conhecimento não há informações que explorem detalhadamente a variação do perfil epidemiológico, bem como o seu impacto na apresentação clínica dos pacientes envenenados por essas serpentes no país, e as escassas informações que existem são provenientes de estudos realizados abrangendo um único estado ou região e com resultados não consistentes entre si.

Por essas razões, estudos que examinem a variação do perfil epidemiológico e clínico dos envenenamentos por *Bothrops* no Brasil são necessários para melhor compreender o espectro de apresentação da doença em diferentes estados e regiões do Brasil. No presente estudo, pretendemos contribuir para preencher esta lacuna de conhecimento no contexto dos envenenamentos pelas serpentes e a variação em seu perfil clínico, por meio da identificação e caracterização da prevalência de casos e manifestações clínicas em casos de envenenamentos por *Bothrops spp.* através dos dados do Sistema Nacional de Notificação de Agravos (SINAN).

MÉTODOS

Área de estudo

O Brasil é o maior país da América Latina em extensão territorial, com 8.515.767 km² e população de 190.755.799, de acordo com o censo demográfico realizado em 2010 pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2022 a). Distribuído em cinco regiões administrativas, o país conta com 26 estados e o Distrito Federal. Em 2010, a Região Sudeste concentrava 42,1% da população total, e os maiores grupos populacionais no Brasil, por raça, eram a população branca (47,7%), seguida pela população parda (43,1%). Os brasileiros pretos e asiáticos constituíam 7,5% e 1% da população, respectivamente, e a população indígena incluía 896.917 indivíduos em todo o país, representando apenas 0,4% da população brasileira (IBGE, 2022 a).

A maioria da população brasileira vive em áreas urbanas, com apenas 15,6% residindo em áreas rurais. Há, no entanto, diferenças importantes entre as regiões, com cerca de 27% da população vivendo em áreas rurais nas regiões Norte e Nordeste, contra apenas 7,1% no Sudeste. Aliado a isso, cerca de 3% da população total brasileira é composta por trabalhadores agrícolas (IBGE, 2022 a). Diferenças consideráveis na alfabetização são notáveis, variando de 95,9% da população no Sul a 83,8% na Região Nordeste, com uma média do país de 92,0% (IBGE, 2022 b). Grandes diferenças também são aparentes em relação ao Produto Interno Bruto (PIB) per capita, variando de R\$ 34.790 no Sudeste a R\$ 12.955 no Nordeste (IBGE, 2022 c).

População e desenho do estudo

As informações sobre os casos de envenenamentos por *Bothrops* no Brasil entre 2012 e 2021 foram coletadas a partir do Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan do Ministério da Saúde do Brasil, em sua versão 5.0. Os dados coletados corresponderam a (a) número de casos por ano segundo o estado de notificação; (b) etnia, sexo e faixa etária dos pacientes admitidos; (c) tempo decorrido entre o acidente e o atendimento hospitalar; (d) presença de manifestações e complicações locais; e (e) presença de manifestações e complicações sistêmicas.

Análises estatísticas

Após coletado, todos os dados foram transferidos e analisados no software Excel®. As curvas de tendência e os índices de correlação R^2 foram calculados utilizando o *software* Excel®, e o nível de significância foi igual a 0,05. A incidência dos casos foi identificada com base no número de acidentes notificados no período do estudo dividido pelo número da população de cada estado/região x 100.000 habitantes (FLETCHER et al., 2016). Para verificar diferenças entre os envenenamentos nas populações definidas pelo sexo masculino e feminino, utilizamos o teste qui-quadrado (χ^2). Para tanto, consideramos o número total de envenenamentos por região ao longo dos anos como variável resposta e o sexo como variável explicativa. Aliado a isso, para verificar diferenças na ocorrência dos envenenamentos entre os anos por região e faixas etárias, foi utilizado um teste não paramétrico de Kruskal-Wallis (H) seguido de um teste post-hoc de Dunn. No primeiro teste, avaliamos o total de envenenamentos entre 2012 e 2021 por região, e a partir do segundo teste, comparamos os envenenamentos por faixa etária usando os seguintes tamanhos de amostra: menores de 1 ano, de 1 a 4, 5 a 9, 10 a 14, 15 a 19, 20 a 39, 40 a 59, 60 a 64, 65 a 69, 70 a 79 e mais de 80 anos, todos os testes foram performados a partir do software Graphpad Prism, em sua versão 8.0.

Acesso as taxas de mortalidade e letalidade

As taxas de mortalidade (1) por 100.000 habitantes e a letalidade (2) (%) foram calculadas de acordo com as equações:

$$(1) \text{ Mortalidade} = \frac{(\text{número de mortes}) \times 100.000}{\text{população}}$$

$$(2) \text{ Letalidade} = \frac{(\text{número de mortes}) \times 100}{(\text{número de casos})}$$

Recursos gráficos e mapas

Os mapas que mostram a distribuição espacial das ocorrências e das taxas de incidência dos casos de envenenamentos com serpentes do gênero *Bothrops* no Brasil entre 2012 e 2021, foram elaborados a partir do software aberto QGIS, em sua versão 3.16.10. A escolha dos intervalos representados nos mapas se deu por meio de arredondamento dos intervalos gerados pela classificação por quebras naturais de Jenks (JENKS, 1967; BREWER & PICKLE, 2002). O método objetiva a minimização da variância dentro de grupos de valores semelhantes, e a maximização das diferenças entre grupos distintos. Dessa maneira, o método utilizado se torna ideal para representar dados que possuem uma distribuição irregular entre si.

Aspectos éticos

As bases de dados do SINAN e do IBGE, que são de domínio público, não permitem a identificação de indivíduos. Em 2016, uma nova resolução publicada pelo Conselho Nacional de Saúde do Brasil (CNS-BR) revogou a necessidade de buscar a aprovação de qualquer Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) para estudos usando dados secundários publicamente disponíveis que não fornecem informações individualmente identificáveis (<http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2016/reso510.pdf>), uma vez que informações de acesso público podem ser utilizados na produção de pesquisa e na transmissão de conhecimento sem restrição ao acesso dos pesquisadores e dos cidadãos em geral, não estando sujeitos a limitações relacionadas à privacidade, à segurança ou ao controle de acesso. Dessa forma, amparado nos termos estabelecidos pela Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 510, de 07 de abril de 2016, não foi necessário a solicitação de aprovação da pesquisa por um comitê de ética.

RESULTADOS

Perfil epidemiológico dos acidentes com *Bothrops spp.* no Brasil

No Brasil, entre 2012 e 2021 foram registrados 202.604 casos de envenenamentos ocasionados por serpentes pertencentes ao gênero *Bothrops*. Nesse período, o maior número de casos esteve geograficamente concentrado na Região Norte que contabilizou 79.145 (39%), seguida pelo Nordeste e Sudeste, ambos com aproximadamente 21% das ocorrências registradas, sendo 42.794 e 42.409, respectivamente. Na região Centro-oeste (21.683 casos ou 11%) e Sul (16.573 casos ou 8%) foram registradas as menores ocorrências (Tabela 1; Figura 1 A; 2).

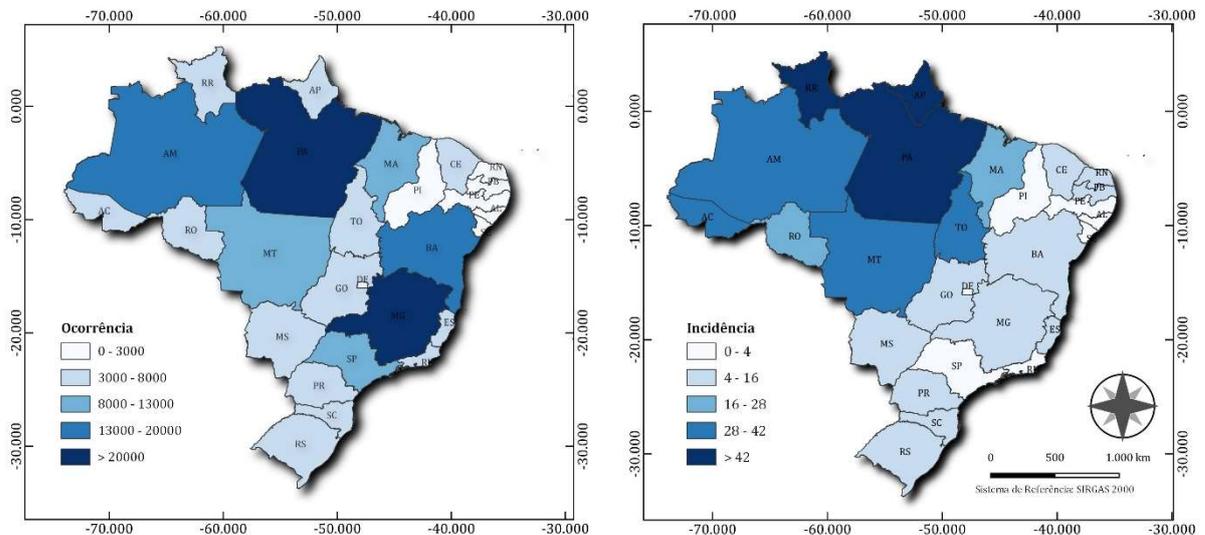
Tabela 1 – Ocorrência anual dos envenenamentos com serpentes do gênero *Bothrops* entre as cinco regiões do Brasil (norte, nordeste, sul, sudeste e centro-oeste, 2012 - 2021).

Região	UF	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Total (UF)	(%)
Norte	RO	348	337	404	394	375	369	464	478	486	419	4074	2%
	AC	242	283	284	343	325	321	330	348	354	339	3169	2%
	AM	1063	1216	1165	1023	1099	1287	1467	1754	1776	1800	13650	7%
	RR	295	281	275	242	257	349	404	358	302	280	3043	2%
	PA	4187	4650	4580	4507	4394	4486	4498	5007	5046	4790	46145	23%
	AP	251	251	329	296	286	349	394	459	367	400	3382	2%
	TO	690	602	581	603	588	440	536	612	595	435	5682	3%
	Total	7076	7620	7618	7408	7324	7601	8093	9016	8926	8463	79145	39%
Nordeste	MA	1075	1032	1113	1084	752	835	970	1346	1462	1581	11250	5,6%
	PI	109	72	74	76	88	96	101	136	158	198	1108	0,5%
	CE	378	285	255	376	451	463	457	577	528	503	4273	2,1%
	RN	156	71	102	158	223	247	231	358	391	316	2253	1,1%
	PB	184	105	108	213	222	210	207	281	340	265	2135	1,1%
	PE	215	145	128	238	291	219	248	286	294	377	2441	1,2%
	AL	82	104	79	100	106	101	93	105	83	114	967	0,5%
	SE	54	49	34	105	50	77	59	84	48	72	632	0,3%
	BA	1913	1881	1581	1750	1779	1831	1560	1690	1899	1851	17735	8,8%
Total	4166	3744	3474	4100	3962	4079	3926	4863	5203	5277	42794	21%	
Sudeste	MG	2609	2491	1799	1805	1567	2066	2126	2138	2173	1814	20588	10%
	ES	777	790	577	596	500	586	743	595	6	1	5171	3%
	RJ	503	476	396	452	430	498	522	534	489	372	4672	2%
	SP	1216	1078	1200	1188	1038	1318	1245	1228	1238	1229	11978	6%
	Total	5105	4835	3972	4041	3535	4468	4636	4495	3906	3416	42409	21%

Sul	PR	528	494	545	543	571	545	443	468	416	391	4944	2%
	SC	623	552	577	581	541	544	501	494	534	482	5429	3%
	RS	707	652	659	720	689	705	565	588	483	432	6200	3%
	Total	1858	1698	1781	1844	1801	1794	1509	1550	1433	1305	16573	8%
Centro-oeste	MS	445	359	383	400	388	430	384	390	288	259	3726	1,9%
	MT	953	920	952	1061	1010	988	848	1083	971	853	9639	4,9%
	GO	767	674	663	661	752	868	722	766	867	971	7711	3,8%
	DF	64	60	48	58	65	63	64	53	65	67	607	0,3%
	Total	2229	2013	2046	2180	2215	2349	2018	2292	2191	2150	21683	11%
Total											202604	100%	

Fonte: Elaborado pelo primeiro autor do trabalho, 2023.

Figura 1 - Ocorrência e incidência dos envenenamentos com serpentes do gênero *Bothrops* no Brasil (2012 – 2021). A) Mapa indicando as taxas de ocorrência acumulada para o período de estudo de acordo com o estado. B) Mapa indicando as taxas médias de incidência calculadas por estado (envenenamentos/100.000 habitantes).

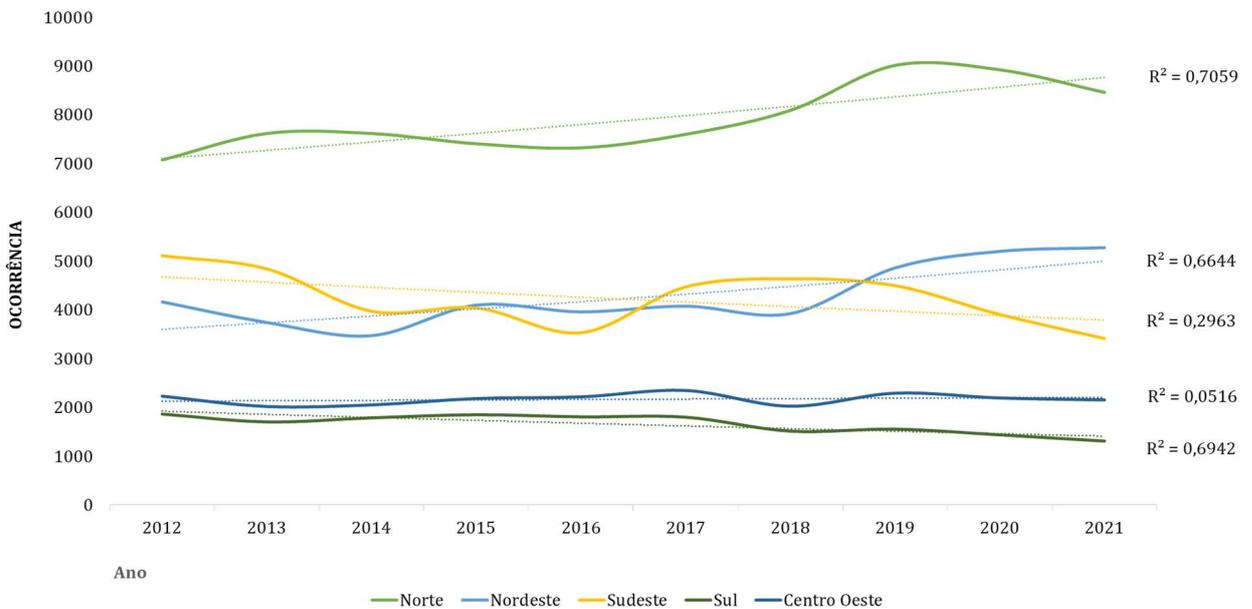


Fonte: Elaborado pelo segundo autor do trabalho, 2023.

Para entender a dinâmica epidemiológica dos envenenamentos notificados nas cinco regiões brasileiras, procedemos com uma análise de ranqueamento a partir das taxas de ocorrência e incidência observadas anualmente para cada uma das 27 unidades da federação (UF) (Figura 3 a, b). Os estados Pará (PA), Minas Gerais (MG) e Bahia (BA), apresentaram em dez anos as maiores ocorrências de envenenamentos com serpentes do gênero *Bothrops* no país. Em relação à incidência, identificamos diferenças perceptíveis entre o Norte, Nordeste, Sul,

Sudeste e Centro-oeste, especialmente porque os estados Roraima (RO), Pará (PA) e Amapá, três estados do norte do Brasil, apresentaram incidência média acima de 50 envenenamentos/100.000 habitantes (Fig. 3 b).

Figura 2 – Tendências da ocorrência anual dos envenenamentos com *Bothrops spp.* de acordo com a região do país (2012 – 2021). O R^2 indica quanto próximos os dados estão da linha de regressão linear calculada.

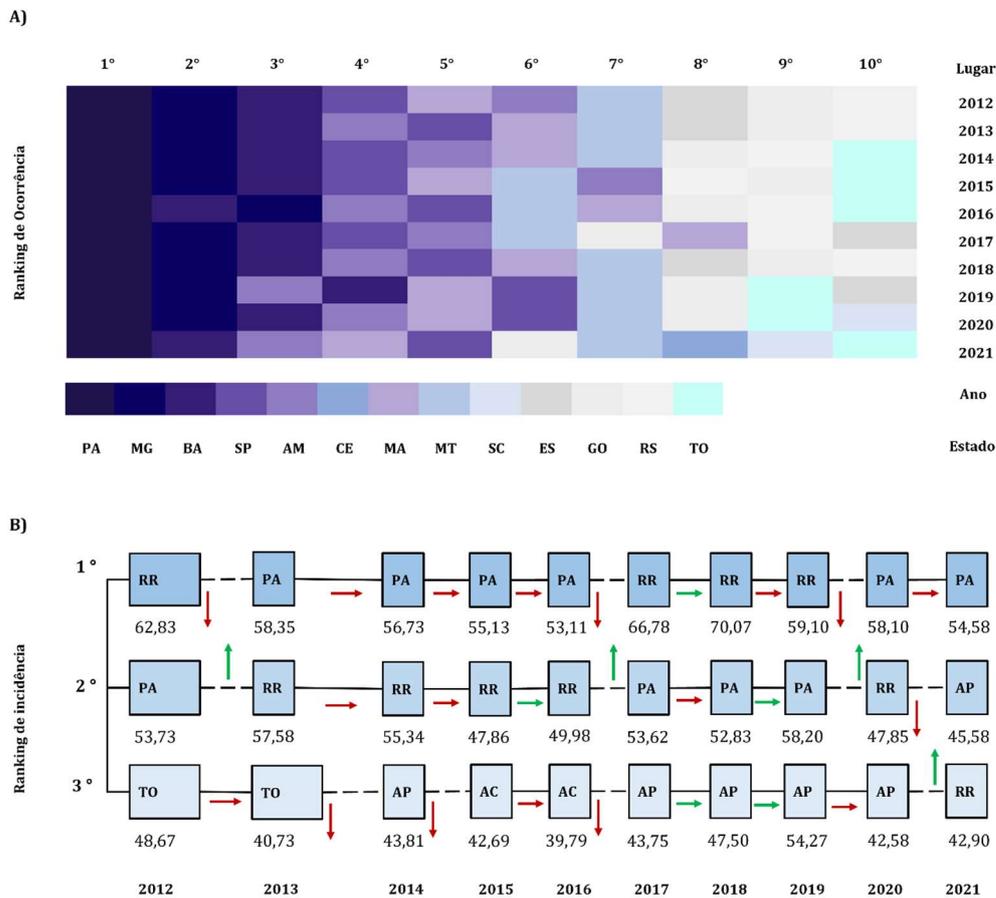


Fonte: Elaborado pelo primeiro autor do trabalho, 2023.

Em geral, as médias das taxas de incidência vistas entre 2012 e 2021 apresentaram-se similares no Nordeste, Sul e Sudeste (6,09 a 7,51 envenenamentos/100.000 habitantes, $S^2=0,65$). Enquanto, a incidência no Centro-oeste e, principalmente, no Norte - que chega até a 40,94 envenenamentos/100.000 habitantes. Com base nos indicadores de ocorrência, quatro estados brasileiros ocupam lugares bem definidos nesse ranking (Fig. 3 a) sendo eles o Pará, Minas Gerais, Bahia e São Paulo. Outrossim, de acordo com a incidência anual de casos calculada por UF, observamos um cenário em que quatro estados da região norte (Amapá, Acre, Pará e Roraima) alternam entre si nas três primeiras posições no top3 de incidência (Fig. 3 b).

Figura 3 - A) Ranqueamento dos estados com as maiores ocorrências associadas ao envenenamento por *Bothrops spp.* entre 2012 e 2021. B) Ranqueamento dos 3 estados com as maiores taxas de incidência. As linhas sólidas conectando os nomes dos estados indicam que a posição do estado no ranking foi mantida entre um ano e outro,

enquanto as linhas tracejadas indicam que a posição foi alterada. As mudanças relativas são mostradas de acordo com a incidência anual acompanhada de setas verdes que indicam aumento e vermelhas que indicam diminuição.



Fonte: Elaborado pelo primeiro autor do trabalho, 2023.

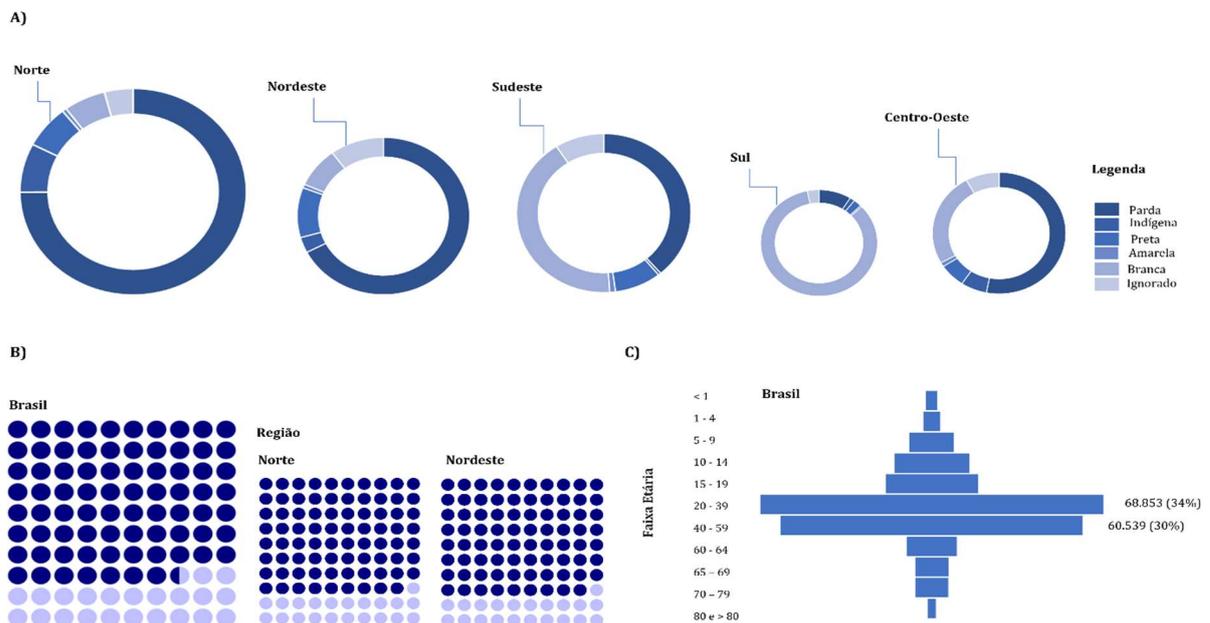
No Brasil, a população atingida pelos envenenamentos com *Bothrops spp.* é composta por indivíduos pardos, pretos, brancos, amarelos, indígenas e uma outra parcela em que a cor/raça não foi apropriadamente identificada durante o atendimento médico, e por isso encontra-se classificada como ignorado ou em branco. No Norte, Nordeste e Centro-oeste do país 74,92%, 67,38% e 53,08% da população envenenada é identificada como parda, respectivamente. Enquanto no Sul (83,70%) e Sudeste (41,94%), os principais atingidos pela doença se auto identificam como brancos. Outrossim, em todas as cinco regiões, o grupo que menos sofre com o envenenamento é o de amarelos (a média para os 10 anos entre as cinco regiões foi de 0,82%) (Figura 4 a).

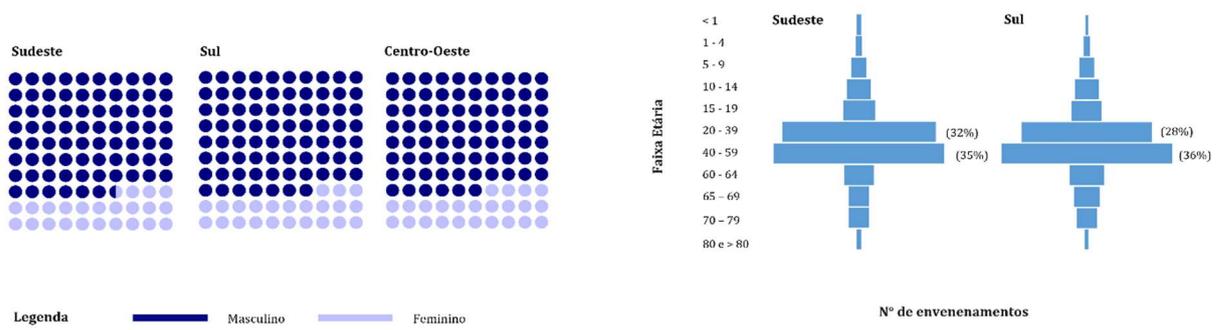
Em relação ao sexo dos pacientes envenenados, identificamos uma significativa diferença em todo o país ($\chi^2 = 61273$, $p < 0,0001$), onde 77,51 % da população afetada é

composta de homens enquanto apenas 22,49 % por mulheres, e, com pouca frequência, fichas que não identificaram o sexo do paciente foram encontradas (0,0177 %). Ainda, de acordo com a região do país, verificamos que no Norte ($x^2 = 26493$, $p < 0,0001$) e Nordeste ($x^2 = 14003$, $p < 0,0001$) aproximadamente 79% dos pacientes pertenciam ao sexo masculino e 21% ao sexo feminino; no Sul ($x^2 = 4876$, $p < 0,0001$) e Sudeste ($x^2 = 11951$, $p < 0,0001$) 77% eram do sexo masculino e 23% do sexo feminino, e apenas no Centro-oeste ($x^2 = 5748$, $p < 0,0001$) os nossos resultados apontaram para 76% das vítimas sendo do sexo masculino e 24% feminino.

De acordo com a classificação do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN), os pacientes envenenados são identificados em faixas etárias que compreendem os grupos em branco/ignorado (IGN), <1 ano, entre 1-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-39, 40-59, 60-64, 65-69, 70-79, 80 e >80 anos. No Brasil, encontramos diferenças significativas entre as faixas etárias ($H = 106.9$, $x^2 = 495.5$, $df = 90$, $p < 0,0001$), com mais casos de envenenamento por *Bothrops spp.* ocorrendo nos grupos com 20 a 39 (34%) e 40 a 59 anos (30%). De acordo com a região do país, no Norte e Nordeste o grupo de 20 a 39 é o que mais sofre com o envenenamento (38% e 33%, respectivamente), enquanto no Sul e Sudeste o grupo de 40 a 59 anos é o principal acometido pelo envenenamento (Figura 4 c).

Figura 4 – Características gerais da população atingida pelo envenenamento com serpentes do gênero *Bothrops* entre 2012 e 2021 no Brasil. Em A) Características raciais das vítimas do envenenamento por região do país. B) População acometida pelo envenenamento de acordo com o sexo (feminino ou masculino). C) Faixa etária das vítimas (grupos: <1 ano, entre 1-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-39, 40-59, 60-64, 65-69, 70-79, 80 e >80 anos).

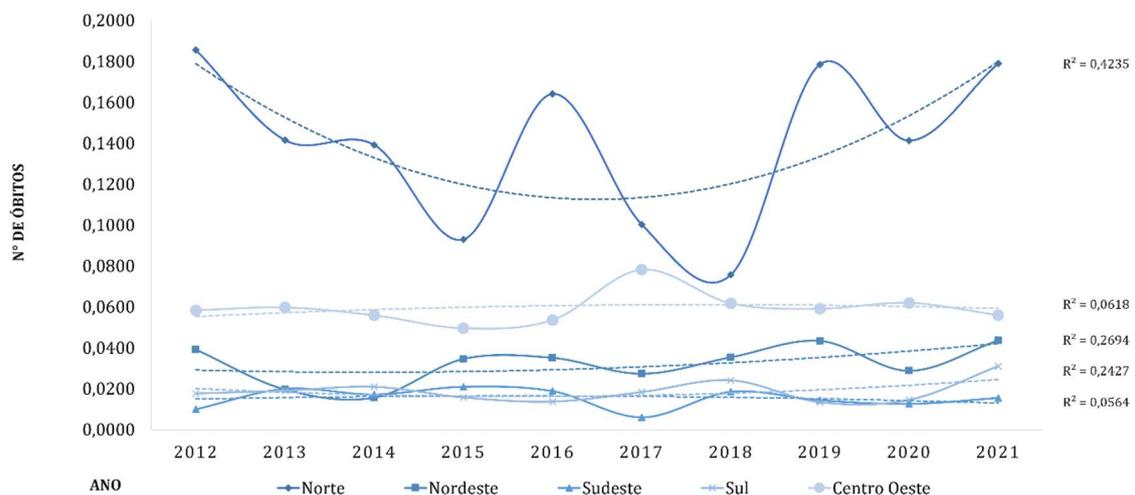




Fonte: Elaborado pelo primeiro autor do trabalho, 2023.

Verificamos ainda que entre 2012 e 2021, 766 óbitos decorrentes do envenenamento por *Bothrops spp.* foram registrados pelo Sistema de Informações de Agravos de Notificação no Brasil. As regiões Norte e Nordeste concentram mais da metade dos casos em que o quadro clínico do paciente evoluiu para o óbito ($n = 282$, 37% e 214 , 28%), enquanto no Sul apenas 7% dos casos que tiveram como desfecho a morte ($n = 55$), e no Sudeste e Centro-Oeste 15% e 13% dos envenenamentos, respectivamente, foram fatais (why????). Ademais, as taxas médias de mortalidade e letalidade (CFR) no período foi de 0,053 mortes/100.000 habitantes e 0,37 % para todo o país. Esses resultados variaram de acordo com a região e o ano em todo o período do estudo, entretanto comparativamente a mortalidade foi em média até sete vezes maior na região Norte que nas demais regiões, que apresentaram resultados similares entre si (Figura 5; Tabela 2).

Figura 5 – Acesso as taxas de mortalidade dos envenenamentos causados por serpentes do gênero *Bothrops* no Brasil. Taxa de mortalidade por região dada pelo número de óbitos/100.000 habitantes.



Fonte: Elaborado pelo primeiro autor do trabalho, 2023.

Perfil Clínico-epidemiológico dos acidentes com *Bothrops spp.* no Brasil

Com mais frequência, as vítimas do envenenamento por *Bothrops spp.* foram picadas nos pés (n = 49,3%), pernas (n = 19,2%) e mãos (n = 11,7%). De acordo com a região do país, não houve diferenças significativas para esses resultados, portanto durante o período do estudo, o top 3 dos locais do corpo mais atingidos no Norte, Nordeste, Sudeste, Sul e Centro-Oeste foram em primeiro lugar os pés, segundo as pernas e terceiro as mãos (Tabela 3).

Tabela 2 - Acesso as taxas de letalidade (CFR)/100.000 habitantes em porcentagem (%).

Região	Taxa de letalidade (CFR) %										
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Total
Norte	0,19	0,14	0,14	0,09	0,16	0,10	0,08	0,18	0,14	0,18	0,14
Nordeste	0,04	0,02	0,02	0,03	0,04	0,03	0,04	0,04	0,03	0,04	0,03
Sudeste	0,01	0,02	0,02	0,02	0,02	0,01	0,02	0,01	0,01	0,02	0,02
Sul	0,02	0,02	0,02	0,02	0,01	0,02	0,02	0,01	0,01	0,03	0,02
Centro Oeste	0,06	0,06	0,06	0,05	0,05	0,08	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
Total	0,06	0,05	0,05	0,04	0,06	0,05	0,04	0,06	0,05	0,07	0,053

Fonte: Elaborado pelo primeiro autor do trabalho, 2023.

Tabela 3 - Local anatômico da picada, Brasil (2012 – 2021).

Região	Local da picada																						
	Cabeça		Braço		Ante Braço		Mão		Dedo da mão		Tronco		Coxa		Perna		Pé		Dedo do pé		Ignorado/em branco		Total
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Norte	868	1,1%	1219	1,5%	774	1,0%	6398	8,1%	2452	3,1%	377	0,5%	849	1,1%	18164	23,0%	42830	54,1%	4632	5,9%	582	0,7%	79145
Nordeste	475	1,1%	757	1,8%	504	1,2%	5299	12,4%	3164	7,4%	184	0,4%	225	0,5%	5660	13,2%	21863	51,1%	3903	9,1%	760	1,8%	42794
Sudeste	467	1,1%	935	2,2%	892	2,1%	6907	16,3%	4075	9,6%	210	0,5%	302	0,7%	7256	17,1%	17932	42,3%	3047	7,2%	386	0,9%	42409
Sul	171	1,0%	384	2,3%	335	2,0%	2542	15,3%	1548	9,3%	98	0,6%	137	0,8%	3275	19,8%	6803	41,0%	1076	6,5%	204	1,2%	16573
Centro-oeste	209	1,0%	394	1,8%	306	1,4%	2657	12,3%	1356	6,3%	97	0,4%	169	0,8%	4628	21,3%	10363	47,8%	1313	6,1%	191	0,9%	21683
Total	2190		3689		2811		23803		12595		966		1682		38983		99791		13971		2123		202604

Fonte: Elaborado pelo primeiro autor do trabalho, 2023.

Entre as manifestações e complicações locais observadas em pacientes envenenados, a tabela 3 indica que a dor (\bar{x} : 89%) e o edema (\bar{x} : 77%) foram as manifestações mais frequentes, enquanto a infecção secundária após o envenenamento (\bar{x} : 3%) representou a maior

causa de complicações locais na clínica. A respeito das manifestações e complicações sistêmicas, as manifestações vagais (vômito e diarreia) (\bar{x} : 5,7%) e hemorrágicas foram as mais comuns entre os pacientes, à medida que as principais complicações sistêmicas estiveram relacionadas com quadros de insuficiência renal (\bar{x} : 0,8%) (Tabela 4).

Tabela 4 - Sintomatologia do envenenamento por serpentes do gênero *Bothrops* no Brasil (2012 – 2021), classificado em manifestações e complicações locais e manifestações e complicações sistêmicas.

Sintomatologia	Norte		Nordeste		Sudeste		Sul		Centro-oeste		Total
Manifestações Locais	Sim	(%)	Sim	(%)	Sim	(%)	Sim	(%)	Sim	(%)	\bar{x} (%)
Dor	72625	92%	35220	82%	38632	91%	14898	90%	19395	89%	89%
Edema	64195	81%	30311	71%	31865	75%	13236	80%	16483	76%	77%
Equimose	9854	12%	4252	10%	7314	17%	3692	22%	3252	15%	15%
Necrose	1175	1%	574	1%	613	1%	514	3%	361	2%	2%
Outras	2644	3%	3337	8%	2676	6%	1603	10%	1603	7%	7%
Complicações Locais											
Infecção Secundária	2978	3,8%	830	1,9%	937	2,2%	480	2,9%	761	4%	3%
Necrose Extensa	508	0,6%	178	0,4%	256	0,6%	195	1,2%	186	1%	1%
Síndrome Compartimental	587	0,7%	109	0,3%	223	0,5%	87	0,5%	207	1%	1%
Déficit funcional	524	0,7%	141	0,3%	212	0,5%	143	0,9%	133	1%	1%
Amputação	50	0,1%	30	0,1%	25	0,1%	16	0,1%	18	0,1%	0,1%
Manifestações sistêmicas											
Paralíticas	3194	4,0%	1789	4,2%	1050	2,5%	392	2,4%	729	3%	3%
Hemorrágicas	4277	5,4%	1976	4,6%	1553	3,7%	450	2,7%	675	3%	4%
Vagais	4916	6,2%	2266	5,3%	2302	5,4%	715	4,3%	1582	7%	6%
Hemolíticas	1636	2,1%	837	2,0%	756	1,8%	382	2,3%	476	2%	2%
Renais	1215	1,5%	616	1,4%	479	1,1%	312	1,9%	463	2,1%	2%
Complicações sistêmicas											
Insuficiência Renal	342	0,4%	259	0,6%	312	0,7%	184	1,1%	266	1%	1%
Edema Pulmonar Agudo	160	0,2%	88	0,2%	136	0,3%	59	0,4%	71	0,3%	0,3%
Septicemia	98	0,1%	31	0,1%	39	0,1%	18	0,1%	19	0,1%	0,1%
Choque	180	0,2%	80	0,2%	83	0,2%	46	0,3%	51	0,2%	0,2%

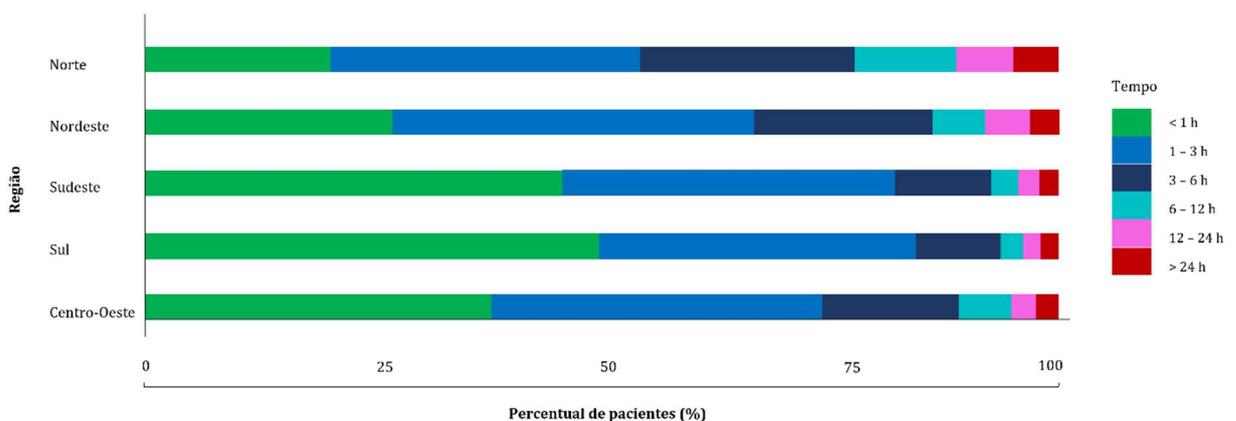
Fonte: Elaborado pelo primeiro autor do trabalho, 2023.

Itinerário terapêutico temporal no Brasil: tempo médio decorrido entre o envenenamento e o primeiro atendimento médico

O tempo médio entre o acidente com a serpente e o primeiro atendimento médico no Brasil foi estimado em até 3 horas para aproximadamente 65 % dos envenenamentos causados por serpentes do gênero *Bothrops*, ao passo que, de acordo com a região do país, o número de casos expressos em porcentagem na Figura 6, sofreu variações. No Sul e Sudeste do país, mais de 40 % dos casos foram atendidos antes da primeira hora após o envenenamento, com destaque para a região Sul, onde esse percentual foi de 48 %.

Em contraste, no Norte e Nordeste, 19% e 26% da população, respectivamente, chega ao centro de atendimento toxicológico para receber atendimento antes da primeira hora após o envenenamento. Nessas regiões, a maior parte dos pacientes podem levar até 6 horas para receber o atendimento médico adequado para tratar o envenenamento. Outrossim, a maioria dos pacientes na região Centro-Oeste, são admitidos em até 3 horas após o acidente com a serpente ter ocorrido (Figura 6).

Figura 6 - Itinerários temporal dos pacientes envenenados por *Bothrops spp.* expressos graficamente por região desde o momento da picada até a internação (2012 – 2021). As diferentes cores dos fragmentos de cada itinerário representam o tempo que uma parcela de pacientes levou desde o momento da picada até a admissão no centro toxicológico que disponibilizava do tratamento antiveneno adequado.



Fonte: Elaborado pelo primeiro autor do trabalho, 2023.

DISCUSSÃO

De acordo com os nossos resultados, entre 2012 e 2021 202.604 envenenamentos ocasionados por serpentes pertencentes ao gênero *Bothrops* foram notificados nos Centros Toxicológicos brasileiros, isto é igual a uma ocorrência média de 20.260 envenenamentos reportados todos os anos, similar ao que já foi visto em outros estudos de levantamentos epidemiológicos realizados no país para outros períodos (\bar{x} : 20.000 envenenamentos/ano) (DA SILVA et al., 2015; CHIPPAUX, 2015). A maior parte dos acidentes esteve concentrada no Norte (79.145 casos, \bar{x} : 7.914 envenenamentos/ano), Nordeste e Sudeste (42.794 e 42.409 casos, \bar{x} : 4.279 e 4.240 envenenamentos/ano), enquanto uma pequena parcela dos envenenamentos foi registrada no Centro-Oeste e Sul.

Um estudo realizado por Chippaux (2017) a partir de dados secundários encontrados em diversos sistemas de informações em saúde utilizados por países da América, indicou que no Brasil entre 2007 e 2012 a distribuição geográfica da ocorrência dos envenenamentos com serpentes mostrou uma clara predominância na região norte, especialmente na região Amazônica, que está distribuída nos estados do Amazonas, Acre, Amapá, Rondônia, Pará e Roraima. Entretanto, a ocorrência dos envenenamentos de acordo com o grupo de serpente não foi mensurada, e isso pode estar associado a dificuldade em tratar um grande número de dados para todos os grupos de serpentes que ocorrem em um país com dimensões continentais e extremamente biodiverso como o Brasil (IBGE, 2022; CHIPPAUX, 2010).

Ainda mostramos que o estado do Pará liderou a ocorrência dos envenenamentos na região Norte durante 2012 e 2021, concentrando sozinho quase 1/4 de todos os envenenamentos com *Bothrops spp.* notificados no período. Esses resultados estão de acordo com o que Magalhães e colaboradores (2018) demonstraram em um estudo epidemiológico na região Amazônica, onde entre 2010 e 2015 os registros no Sistema de Informação de Agravos de Notificação indicaram que a maioria dos acidentes com serpentes ocorreu nos estados do Pará (30.693 casos, 43,34%) e o gênero *Bothrops* era o responsável pela maioria dos acidentes nessa região (IC=95%; 84,8 %).

A tendência de alta na ocorrência dos envenenamentos com *Bothrops spp.* observadas ao longo dos anos nesse estudo, principalmente, no Norte do país, pode estar ligada a outros fatores que vão além do aumento da ocorrência de envenenamentos. Em 2014, Bochner e colaboradores teorizaram que o aumento na ocorrência dos envenenamentos com serpentes no

Brasil deve estar ligado também às melhorias que têm sido implementadas no sistema de informação de saúde brasileiro no que diz respeito a coleta, armazenamento e distribuição online dos dados epidemiológicos e, ao mesmo tempo, na melhoria do acesso aos serviços de saúde às vítimas dos envenenamentos. Outrossim, na mesma medida, entre 2020 e 2021, para duas regiões (Norte e Sudeste), uma tendência de queda na ocorrência foi observada, talvez essa redução no número de casos esteja relacionada com a não procura dos hospitais durante a pandemia do novo corona vírus (Covid-19), que assolou desigualmente a população das diferentes regiões brasileiras (CASTRO et al., 2021).

Todavia, ressaltamos que o número de envenenamentos que foram causados por serpentes, especificamente, pelo gênero das Jararacas entre 2018 e 2021 ainda estão em revisão, podendo ter ocorrido erros de notificação. No entanto, até a data de realização desse artigo (fevereiro de 2023), os números não haviam sido atualizados no Datasus, permanecendo os aqui relatados. Uma situação parecida foi observada em um recente estudo que analisou os envenenamentos causados por escorpiões no Brasil. Nele, Guerra-Duarte e colaboradores (2023) identificaram que apesar do aumento no número de acidentes com escorpiões, em 2020, quando o número de acidentes com escorpiões relatados foi menor do que em 2019, o número de mortes parece ter disparado, o que poderia ser um efeito das complicações dos envenenamentos não tratados corretamente, uma vez que as pessoas estavam evitando ir aos prontos socorros.

Em 2018, o estado de Roraima apresentou a maior incidência média anual vista no Brasil entre 2012 e 2021 (70,07 envenenamentos/100.000 habitantes). Esse número pode ser considerado bastante alto mesmo para região norte que em todo o período manteve-se com incidência média anual acima de 50 envenenamentos/100.000 habitantes, com leve tendência de queda ao longo dos anos. Provavelmente, o declínio observado na incidência de envenenamentos com *Bothrops spp.* na região resultou do crescimento populacional, uma vez que a ocorrência de casos permaneceu aproximadamente constante em todo o período; De fato a incidência dos envenenamentos com serpentes tem sido correlacionada em parte pela biologia e comportamento e abundância desses animais em uma região, e por outro lado pelas atividades humanas no campo que podem colocar populações inteiras em risco (CHIPPAUX, 2015; 2017; BOCHNER & STRUCHINER, 2003).

Em termos comparativos, segundo o boletim anual de saúde, a média de internações hospitalares por acidentes com serpentes em Sri Lanka, um populoso país do sul da Ásia, com uma das maiores incidências ligadas ao envenenamento por serpentes no mundo, a incidência

média anual corresponde a 180 envenenamentos/100.000 habitantes (GUTIÉRREZ et al., 2021). No Norte do Brasil, vários municípios têm apresentado taxas de incidência superiores a 100 envenenamentos por 100.000 habitantes/ano, principalmente, nos estados do Amazonas, Roraima, Pará, Amapá e Tocantins (ALCÂNTARA et al., 2018).

Em um estudo realizado por Alcântara e colaboradores (2018) na região Norte do país, foi evidenciado que em Roraima o município de Alto Alegre (358,3 envenenamentos por 100.000 habitantes/ano) é recordista em altas taxas de incidência do envenenamento com serpentes, especialmente, do gênero *Bothrops*, seguido pelos municípios de Anajá (338,9 por 100.000 habitantes/ano) e Afuá (303,7 por 100.000 habitantes/ano), no estado do Pará. Esses números podem estar diretamente ligados ao tamanho populacional de cada um desses municípios, e não somente pelo aumento na frequência de encontros acidentais entre serpentes e humanos na região.

Entretanto, essas elevadas taxas de incidência restringem-se a poucos municípios, e por isso podemos considerar que os envenenamentos por serpentes do gênero *Bothrops* estão distribuídos de forma desigual. De acordo com a OMS (2018), a medida de incidência raramente é uniforme em um país ou região, uma vez que a distribuição das serpentes varia de acordo com parâmetros ecológicos, geográficos e ambientais. E por isso, o clima, a densidade da população humana, as redes de transporte, o uso da terra e o habitat devem ser compreendidos de uma maneira mais ampla (WHO, 2018; 2019).

Em todo o período desse estudo, os grupos raciais mais atingidos estiveram diretamente ligados com a composição racial da população de cada uma das regiões, assim como em outras partes do mundo (WHO, 2019). No Norte do Brasil aproximadamente 70% da população se autodeclara parda (IBGE, 2010), no Nordeste esse percentual é igual a 64 % e no Centro-Oeste 43 %, enquanto nas regiões Sul e Sudeste 74 % e 59 % da população se autodeclara branca. Dessa forma, no Norte, Nordeste e Centro-Oeste os mais afetados pelo envenenamento por *Bothrops spp.* são pardos, e no Sul e Sudeste brancos ($r = 0,9320$, $P < 0,0001$). Esses achados contribuem com outros dados já publicados a respeito dos envenenamentos causados por outros grupos de serpentes, outros grupos de animais peçonhentos com importância médica no Brasil (DA SILVA et al., 2015; FAVALESSO et al., 2020).

Ademais, corroborando com os estudos epidemiológicos já publicados, a população de risco no Brasil é formada, principalmente, por indivíduos do sexo masculino (CHIPPAUX,

2015; 2017; DA SILVA, 2015). Além disso, não foram encontradas diferenças significativas para essa variável entre as regiões estudadas, entretanto, no Norte e Nordeste, aproximadamente 79% dos pacientes envenenados por essas serpentes entre 2012 e 2021 são homens. Essa desproporção na admissão de pacientes do sexo masculino e feminino nos centros de atendimento toxicológicos, tem sido retratado na literatura há décadas como uma questão ocupacional (WHO, 2019), uma vez que o envenenamento por serpentes está intimamente ligado a fatores (a) socioeconômicos e (b) com a ocupação profissional, sendo os mais afetados os jovens e trabalhadores agrícolas, catadores de resíduos sólidos, pescadores e crianças trabalhadoras (KASTURIRATNE et al., 2008; HARRISON et al., 2009; KASTURIRATNE et al., 2017; SEIFERT et al., 2022). Além disso, de acordo com a cultura de determinados locais, o gênero feminino ocupa menor lugar de destaque no trabalho braçal, historicamente herdado pelos homens, uma vez que as mulheres se detêm aos trabalhos domésticos como os cuidados com a casa e os filhos, e por isso desempenham tarefas com menor risco de exposição às serpentes.

Em nossos resultados verificamos que a maior parte dos pacientes no Brasil possuem entre 20 e 59 anos, isto é igual a idade de uma grande parcela da população ativa que eventualmente pode desempenhar alguma função no campo, como a agricultura de subsistência. A idade é outro fator determinante para os envenenamentos causados por serpentes, e de fato o acometimento da população economicamente ativa pelos envenenamentos causados por *Bothrops spp.* pode ser considerado bastante preocupante, seja pela perda temporária de mão de obra no campo durante o período de recuperação da vítima ou até mesmo pela incapacidade desses trabalhadores de retornarem aos seus postos de trabalho definitivamente devido a sequelas crônicas e até mesmo perda de membros (KASTURIRATNE et al., 2021).

Dessa forma, podemos inferir que os envenenamentos causados por serpentes é tanto um problema social, econômico e ecológico tão quanto médico, como Fry (2018) tem articulado. Outrossim, diferentemente do que foi constatado por Chippaux (2015), que levou em consideração todos os gêneros de serpentes ocorrentes no Brasil, a incidência específica dos envenenamentos causados por serpentes não aumentou com a idade até os 65 anos e depois diminuiu, tampouco apresentou as mesmas características em todas as regiões do Brasil.

Na verdade, a ocorrência do envenenamento para o gênero *Bothrops* no Brasil (2012 – 2021), apresentou uma tendência de aumento a partir do primeiro ano de idade até os 39 anos, e em seguida um claro declínio, com exceção do Sul e Sudeste, que o aumento da ocorrência foi visto até o grupo de 40 – 59 anos. Os 766 óbitos notificados entre 2012 e 2021 e a

distribuição geográfica da maior parte dessas notificações estarem concentradas no Norte e Nordeste, evidenciam um problema já conhecido há bastante tempo, o qual se desdobra, principalmente, nos fatores socioeconômicos dessas regiões, e na falta de atenção dada pelos órgãos governamentais para questões diretas e indiretamente ligadas ao envenenamento, como os gastos governamentais com promoção de saúde, de infraestrutura, locomoção e facilitação no acesso ao tratamento antiveneno (HARRISON et al., 2009).

Esses problemas têm trazido consequências dramáticas para diversos locais, principalmente, para aqueles mais remotos e distantes dos centros toxicológicos nacionais (CRISTINO et al., 2021). Um exemplo disso é a atual situação da região amazônica, onde as longas distâncias, a baixa cobertura de saúde, o uso comum de práticas de autocuidado ineficazes ou deletérias e a resistência à procura de assistência médica contribuem para que a mortalidade e letalidade do envenenamento com serpentes seja maior na região onde a população é considerada por muitos (SALAZAR et al., 2021) como “invisível”, em nossos resultados a região Norte é justamente a que apresenta o maior índice de mortalidade, com uma média igual a 0,14 óbitos/100.000 habitantes.

O sítio anatômico da picada pela serpente é uma importante variável que deve ser considerada quando o perfil clínico do envenenamento for traçado, uma vez que esta é a “porta de entrada” do acidente na clínica. Em sua atual estratégia global de prevenção e controle dos envenenamentos por serpentes, a Organização Mundial da Saúde tem encorajado por meio da educação de comunidades que a população, em especial, aquelas que vivem em áreas de risco ao envenenamento a reduzir as chances de que um acidente ofídico ocorra com práticas simples que podem ser adotadas no dia a dia, tais como o uso de calçados como botas e outros objetos capazes de proteger os pés, tornozelos e pernas (WHO, 2019).

Muitas são as causas que culminam no envenenamento por serpentes nas cinco regiões do Brasil, aliado a isso já é muito conhecido que entre as partes dos corpos das vítimas, as extremidades dos membros superiores e inferiores (SEIFERT, et al., 2022) tais como pés, pernas e mãos, são as mais frequentemente atingidas (GUTIÉRREZ, et al., 2017). De acordo com as nossas análises, com mais frequência, independente da região do país, a maior parte das vítimas de *Bothrops spp.* apresentaram como local da picada os pés, pernas e mãos, evidenciando que os envenenamentos devem ocorrer em todo o país acidentalmente em momentos inoportunos, e vários estudos têm demonstrado isso mesmo que de forma isolada em alguns municípios brasileiros (MOTA DA SILVA et al., 2019; SILVA et al., 2020; COSTA et al., 2021).

Em Santa Cruz (Rio Grande do Norte, RN), município considerado uma área de risco para os envenenamentos com serpentes devido à alta taxa anual de incidência já identificada (até 450 envenenamentos/100.000 habitantes), os acidentes são quase sempre causados por *Bothrops erythromelas* (COSTA et al., 2019); e a maior parte das vítimas identificadas em um estudo etnozoológico realizado por Costa e colaboradores (2021) afirmam ser moradores da zona rural (77 %) e desempenharem alguma função no campo ou em suas próprias casas no momento do acidente. De fato, os acidentes relatados pelos pacientes entrevistados ocorreram durante o trabalho no campo ou em aviário, em atividades de caça na serra, no cuidado de animais de fazenda, durante a limpeza de sua residência ou arredores (COSTA et al., 2021).

Nesse mesmo estudo, a região do corpo mais afetada (pé, mão, perna) foi a dos membros inferiores, principalmente os pés. Esses resultados além de estarem relacionados as atividades desempenhadas pelos pacientes, parecem está diretamente atrelado aos hábitos que esses pacientes possuem em seu dia a dia, como andar desprotegidos ou não ter atenção enquanto andam em regiões onde o risco de encontrar uma serpente é alto (SILVA et al., 2020). Quando questionados sobre quais as medidas de proteção usadas para evitar acidentes com serpentes na região, alguns pacientes do município Cruzeiro do Sul (Acre, AC) acometidos por *Bothrops spp.* informaram algumas medidas preocupantes que variam desde (i) matar todas as serpentes, (ii) andar com alho e/ou limão no bolso, (iii) porte de arma, (iv) fé em Deus, e (v) queimar chifre de touro. Entretanto, as medidas mais frequentes entre os entrevistados estiveram ligadas a medidas que devem conferir proteção física ao corpo das vítimas, sendo (i) o uso de botas, (ii) cuidado e atenção ao caminhar, (iii) uso de calças compridas, (iv) não andar descalço, (v) evitar lugares considerados perigosos como matas densas, (vi) usar outros equipamentos de proteção individual (SILVA et al., 2020).

Os envenenamentos pelas serpentes do gênero *Bothrops* costumam deflagrar no corpo das vítimas aspectos clínicos como dor, edema, formação de bolhas, mionecrose, lesão vascular, isquemia, necrose e distúrbios de coagulação sanguíneos (SILVA DE OLIVEIRA et al., 2019; OLIVEIRA et al., 2019; 2020). E, embora a ampla variabilidade no proteoma do veneno das espécies desse gênero seja reconhecida, esse padrão de manifestações clínicas, ainda que de intensidade variável, sugere a presença de um mecanismo de degradação tecidual compartilhado, que pode resultar em complicações locais (a) síndromes compartimentais, (b) lesão tecidual local intensa e (c) amputações (LUCIANO et al., 2009; SCHULZ et al., 2016; GRACIANO & CARVALHO, 2018; VALLE et al., 2018) e sistêmicas (d) choque, (e) edema pulmonar agudo e (f) insuficiência renal (OLIVEIRA et al., 2020; MALAQUE et al., 2018).

No Brasil, a maior parte dos pacientes atendidos entre 2012 e 2021 informaram sentir dor no local da picada, além disso o edema foi uma outra manifestação local vista com bastante frequência em todas as cinco regiões do Brasil, ao passo que equimose e necrose estiveram presentes, mas em proporções menores. Seguido a isso, as manifestações sistêmicas mais comuns estiveram ligadas a quadros de vômito e diarreia (vagaias) e desordens hemorrágicas, e raramente complicações sistêmicas foram observadas, em todos as regiões a média de pacientes com complicações sistêmicas foi menor que 1%. Essas manifestações clínicas estão atreladas aos principais mecanismos de ação dos venenos de *Bothrops spp.*, que variam de danos neurotóxicos, hemorrágicos, hemolíticos e proteolíticos (MACKESSY, 2016; SCHULZ et al., 2016; GRACIANO & CARVALHO, 2018; GUTIÉRREZ et al., 2017).

O tempo entre o envenenamento e o primeiro atendimento médico é uma outra importante variável que está diretamente relacionada com altas taxas de sucesso terapêutico na clínica dos pacientes envenenados por *Bothrops spp.*, isso porque as terapias antivenômicas disponibilizadas pelo Sistema Único de Saúde consiste em soros que possuem a capacidade de neutralizar as toxinas circulantes no plasma sanguíneo humano, e de fato o envenenamento causado por *Bothrops spp.* tem sido caracterizado por um estado pró-trombótico e inflamatório marcado pela ativação de múltiplas células do sangue (CAÑAS, 2016; SACHETT et al., 2020).

Uma vez que a taxa de sucesso terapêutico está diretamente ligado com o tempo entre o envenenamento e o primeiro atendimento médico, o itinerário terapêutico percorrido pelo paciente deve contribuir para que este chegue mais rápido ou não no centro de atendimento toxicológico, em nossos resultados a região Norte do Brasil apresou os maiores percentuais da população afetada pelo envenenamento chegando ao hospital após 3 horas quando comparado com as outras regiões, isso contribui e sustenta os resultados que demonstram que as taxas de mortalidade e letalidade na região são até 10 vezes maiores que as outras regiões do Brasil.

Em um estudo que avaliou o itinerário terapêutico de 30 pacientes que viviam em áreas remotas da região Amazônica (CRISTINO et al., 2021), onde o acesso aos antivenenos não é garantido para essas populações consideradas invisíveis (SALAZAR et al., 2021), observou uma grande fragmentação nos itinerários desses pacientes, que esteve marcado por várias mudanças de meios de transporte ao longo do percurso, além de resistência por parte dos paciente em buscarem ajuda médica, a saber alguns pacientes residiam a mais de 500 km da capital Manaus e levaram até 96 horas para conseguir chegar no centro de atendimento toxicológico, principalmente, devido aos problemas encontrados durante o percurso, quase sempre feito em barcos a motor, canoas, moto, carro e avião.

Nesse mesmo estudo o atraso no atendimento médico foi relatado por dezessete (57%) participantes. Esse perfil foi replicado, principalmente, no Norte e também no Nordeste – apesar de que em menor proporção - durante o período de 2012 e 2021. Por outro lado, diferentemente disso nas regiões Sul e Sudeste, em todo o período a maior parte dos pacientes chegaram no hospital até mesmo antes de completar a primeira hora após o envenenamento, e no Nordeste e Centro-Oeste os pacientes levaram em média até 3 horas para chegar ao hospital que disponibilizava a terapia antiveneno adequada para tratar o quadro de envenenamento causado por *Bothrops spp.*

Aqui, os nossos resultados evidenciam o perfil clínico epidemiológico dos envenenamentos causados por *Bothrops spp.* em um período de 10 anos para todo o Brasil, um país com dimensões continental. Para tanto reforçamos a necessidade de melhorar o Sistema de Informações de Agravos de Notificação (SINAN), que demanda mais atenção dos órgãos nacionais e estaduais de fomento a pesquisa e a saúde, uma vez que o envenenamento causado por essas serpentes leva dor e sofrimento para diversos brasileiros todos os anos, ainda de maneira desproporcional entre as regiões do nosso país, que sofrem também com a subnotificação de casos durante a coleta e organização de dados, dificultando ainda mais que a situação real do Brasil seja mensurada, discutida e assim melhorias que, devem consistir na implementação de política que visem a melhor distribuição das terapias em pontos estratégicos sejam implementadas.

CONCLUSÃO

Apesar de seu enorme impacto, o envenenamento por serpentes tem sido caracterizado como a maior crise de saúde pública negligenciada da atualidade, que afeta a população mundial de maneira desproporcional todos os anos. No Brasil, o envenenamento por serpentes é, em particular, uma causa importante de morbidade e mortalidade em todas as suas cinco regiões, que entre 2012 e 2021 registraram 202.604 envenenamentos ocasionados apenas por serpentes pertencentes ao gênero *Bothrops*, principal gênero de importância médica encontrado no país, responsável por mais de 70% dos acidentes ofídicos notificados nos Centros de Informação e Assistência Toxicológica. Em nossos resultados a prevalência da ocorrência e incidência dos envenenamentos com *Bothrops spp.* esteve concentrada na região Norte, seguido das regiões Nordeste e Sudeste. O perfil epidemiológico da população afetada pelo envenenamento botrópico foi bastante heterogêneo de acordo com a região do país, mas, apesar disso, esses resultados estiveram condizentes com os dados demográficos disponibilizados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, portanto, no Norte, Nordeste e Centro-Oeste a maior parte dos envenenados se autodeclararam pardos, enquanto no Sul e Sudeste estes eram brancos, e majoritariamente mais de $\frac{3}{4}$ dos pacientes envenenados no Brasil pertencem ao sexo masculino. No período, 766 óbitos relacionados a complicações causadas pelo envenenamento por *Bothrops spp.* foram registrados, contudo mais da metade dos óbitos ($n = 282, 37\%$ e $214, 28\%$) foram registrados no Norte e Nordeste, regiões onde o itinerário terapêutico dos pacientes é marcado por demora no intervalo de tempo entre o acidente e a administração do antiveneno em um dos dois mil polos de atendimentos toxicológicos no país, quase sempre localizados em capitais e regiões metropolitanas, que ficam distantes de áreas rurais (remotas). Essa demora entre o acidente e o atendimento especializado tem sido correlacionada com os altos índices de mortalidade e letalidade (CFR) em outros estudos epidemiológicos que analisaram alguns estados de forma isoladas nessas duas regiões. Quando comparado com as demais regiões do país, o Norte, disparadamente, é a que mais sofre com os envenenamentos causados por *Bothrops spp.*, com índice anual de mortalidade e letalidade até dez vezes maior que a região Sul, por exemplo. Outrossim, de acordo com os nossos resultados o perfil clínico dos pacientes, foi bastante similar entre si, pois, embora uma ampla variedade na composição química dos venenos botrópicos seja reconhecida, o padrão de manifestações e complicações clínicas, mesmo que de intensidade variável, recaem sobre um quadro de dor, edema e sangue incoagulável, que quando não tratado tem grandes chances de evoluir para um quadro de lesão

tecidual intensa e perda funcional de membros (amputações). Nesse estudo, evidenciamos a importância do estabelecimento e pleno funcionamento do Sistema de Informações de Agravos de Notificações, bem como a obrigatoriedade na notificação de envenenamentos por animais peçonhentos, inclusive de serpentes. Pois, a partir disso, importantes indicadores de saúde que devem servir prontamente para prevenir e melhorar o manejo da doença em nosso país podem ser identificados em estudos como estes. Ainda com base em nossos dados, questionamos o porquê dos envenenamentos causados pelo gênero *Bothrops* ser mais intenso em regiões mais remotas dos grandes centros urbanos, que carecem, principalmente, de atenção básica em saúde, e por isso enfatizamos que há uma necessidade urgente das autoridades públicas e de saúde em melhorar a oferta terapêutica, incluindo inclusive o fornecimento adequado de antivenenos em áreas que tem sido por décadas “esquecidas” como na região Amazônica, mas também de educar comunidades para saberem como agir em situações como essas.

REFERÊNCIAS

- ALCÂNTARA, J. A.; BERNARDE, P. S.; SACHETT, J.; DA SILVA, A. M.; VALENTE, S. F.; PEIXOTO, H. M. Stepping into a dangerous quagmire: Macroecological determinants of *Bothrops* envenomings, Brazilian Amazon. **PLoS ONE**, v. 13, n. 12: e0208532.
- ANNAN, K. The biggest public health crisis you've never heard of. In Kofi Annan Foundation, 2018. www.kofiannanfoundation.org/combating-hunger/public-health-snakebite. Acesso em 13 de fevereiro de 2023.
- ALCOBA, G.; OCHOA, C.; BABO, M.; RUIZ DE CASTAÑEDA, R.; BOLON, I. Novel transdisciplinary methodology for cross-sectional analysis of snakebite epidemiology at national scale. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 15, n. 2:e0009023, 2021.
- AZIZ, T.; SOARES, A.; STOCKAND, J. Snake Venoms in Drug Discovery: Valuable Therapeutic Tools for Life Saving. **Toxins**, v. 11, n. 564, 2019.
- BOCHNER, R. & STRUCHINER, C. J. Epidemiologia dos acidentes ofídicos nos últimos 100 anos no Brasil: uma revisão. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 19, p. 07–16, 2003.
- BOCHNER, R.; FIZSON, J. T.; MACHADO, C. A Profile of Snake Bites in Brazil, 2001 to 2012. **Journal of Clinical Toxicology**, v. 4, n. 3, 2014.
- BRAGA, J.; SOUZA, M.; DE ARAÚJO MELO, I.; FARIA, L.; JORGE, R. Epidemiology of accidents involving venomous animals in the State of Ceará, Brazil (2007–2019). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 54, 2021.
- BRAITBERG, G.; NIMORAKIOTAKIS, V.; YAP, C.; MUKARO, V.; WELTON, R.; PARKER, A.; KNOTT, J.; STORY, D. The Snake Study: Survey of National Attitudes and Knowledge in Envenoming. **Toxins**, v. 13, n. 482, 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Portaria n.º 1.882, de 16 de dezembro de 1997. Condiciona a transferência de recursos do Piso de Assistência Básica (PAB) aos Municípios habilitados à alimentação regular do banco de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Sinan. **Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, 1997.**
- BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de vigilância em saúde. Vigilância de doenças crônicas não transmissíveis. Sistemas de informação em saúde (SIS). Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/svs/vigilancia-de-doencas-cronicas-nao-transmissiveis/sistemas-de-informacao-em-saude>>. Acesso em: 21 de maio de 2022.
- CAÑAS, C. A. Brainstem ischemic stroke after to *Bothrops atrox* snakebite. **Toxicon**, v. 120, p. 124-127, 2016.
- CASTRO, M. C.; KIM, S.; BARBERIA, L.; RIBEIRO, A. F.; GURZENDA, S.; RIBEIRO, K. B.; SINGER, B. H. Spatiotemporal pattern of COVID-19 spread in Brazil. **Science**, v. 372, n. 6544, p. 821–826, 2021.

CAVALCANTE, J.; COUTINHO, M.; SILVA, R.; RODRIGUES, E.; ASSIS, L.; VASCONCELOS, M.; FOOK, S.; LIMA, V. Avaliação terapêutica da incoagulabilidade sanguínea em pacientes envenenados pela serpente *Bothrops erythromelas* (jararaca-da-seca). Brazilian Journal of Hematology and Hemotherapy. Amsterdã: Elsevier Editors Ltda, v. 39, p. 1-542, 2017. a

CAVALCANTE, J.; SILVA, R.; ASSIS, L.; VASCONCELOS, M.; COUTINHO, M.; FOOK, S.; RODRIGUES, E.; LIMA, V. Avaliação plaquetária em pacientes vítimas de acidente ofídico por *Bothrops erythromelas*. Brazilian Journal of Hematology and Hemotherapy. Amsterdã: Elsevier Editors Ltda, v. 39, p. 1- 542, 2017. b

CAVALCANTE, J.; SILVA, R.; COUTINHO, M.; ASSIS, L.; VASCONCELOS, M.; RODRIGUES, E.; FOOK, S.; LIMA, V. Disfunções hemostáticas em vítimas de ofidismo por *Bothrops erythromelas* (jararaca-da-seca). Brazilian Journal of Hematology and Hemotherapy. Amsterdã: Elsevier Editors Ltda, v. 39, p. 1-542, 2017. c

CAVALCANTE, J.; JÚNIOR, F.; JORGE, R.; DE ALMEIDA, C. Pain modulated by *Bothrops* snake venoms: Mechanisms of nociceptive signaling and therapeutic perspectives. Toxicon, v. 201, p. 105-114, 2021.

CAVALCANTE, J.; DE ALMEIDA, C.; CLASEN, M., DA SILVA, E.; DE BARROS, L.; MARINHO, A.; DOS SANTOS, L. A fingerprint of plasma proteome alteration after local tissue damage induced by *Bothrops leucurus* snake venom in mice. Journal of Proteomics, v. 253, n. 104464, 2022.

CAVALCANTE, J.; DA SILVA, W. R. G. B.; DE OLIVEIRA, L.; BRITO, INGRID.; MULLER, K.; VIDAL, I.; DOS SANTOS, L.; JORGE, R.; DE ALMEIDA, C.; DE LIMA BICHO, C. Blood plasma proteome alteration after local tissue damage induced by *Bothrops erythromelas* snake venom in mice. Journal of Proteomics, v. 269, p. 104742, 2022. b

CHIPPAUX, J. Control of ophidism in Brazil: a model for Africa. Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases, v. 16, n. 2, 2010.

CHIPPAUX, J. Epidemiology of envenomings by terrestrial venomous animals in Brazil based on case reporting: from obvious facts to contingencies. Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases, v. 21, n. 1, 2015.

CHIPPAUX, J. Snakebite envenoming turns again into a neglected tropical disease! Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases, v. 23, n. 1, 2017. a

CHIPPAUX, J. Incidence and mortality due to snakebite in the Americas. PLOS Neglected Tropical Diseases, v. 11, n. 6: e0005662, 2017. b

CHIPPAUX, J.; MASSOUGBODJI, A.; HABIB, A. The WHO strategy for prevention and control of snakebite envenoming: a sub-Saharan Africa plan. Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases, v. 25:e20190083, 2019.

CITELI, N.; CAVALCANTE, M.; MAGALHÃES, M.; BOCHNER, R. Lista dos Polos de Soro para Atendimento de Acidentes Ofídicos no Brasil. SINITOX. Disponível em www.sinitox.icict.fiocruz.br. 2018.

CRISTINO, J.; SALAZAR, G.; MACHADO, V.; HONORATO, E.; FARIAS, A. A painful journey to antivenom: The therapeutic itinerary of snakebite patients in the Brazilian Amazon (The QUALISnake Study). *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 15, n. 3: e0009245, 2021.

COSTA, M. K. B.; DA FONSECA, C. S.; NAVONI, J. A.; FREIRE, E. M. X. Snake bite accidents in Rio Grande do Norte state, Brazil: Epidemiology, health management and influence of the environmental scenario. *Tropical Medicine & International Health*, v. 24, n. 4, p. 432–441, 2019.

COSTA, M. K. B.; ALVES, R. R. N.; NAVONI, J. A.; FREIRE, E. M. X. Ethnozoology of snakebite victims in a risk area in Northeast Brazil. *Toxicon*, v. 201, p. 155-163, 2021.

DA SILVA-JÚNIOR, L.; ABREU, L.; RODRIGUES, C.; GALIZIO, N.; AGUIAR, W.; SERINO-SILVA, C.; DOS SANTOS, V.; COSTA, I.; OLIVEIRA, L.; SANT'ANNA, S.; GREGO, K.; TANAKA-AZEVEDO, A.; RODRIGUES, L.; DE MORAIS-ZANI, K. Geographic variation of individual venom profile of *Crotalus durissus* snakes. *Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases*, v. 26:e20200016, 2020.

DE ALMEIDA, A.; MISE, Y.; CARVALHO, F.; DA SILVA, R. Ecological association between socioeconomic, occupational and sanitation factors and the occurrence of scorpionism in Brazil, 2007-2019. *Epidemiologia e Serviços da Saúde*, v. 30, n.4: e2021009, 2021.

DE MARCO ALMEIDA, F.; DE CASTRO PIMENTA, A.; OLIVEIRA, M.; DE LIMA, M. Venoms, toxins and derivatives from the Brazilian fauna: valuable sources for drug discovery. *Acta Physiologica Sinica*, v. 67:3, p. 261-270, 2015.

FAVALESSO, M.; CUERVO, P.; CASAFÚS, M.; GUIMARÃES, A.; PEICHOTO, M. Lonomia envenoming in Brazil: na epidemiological overview for the period 2007–2018. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 115, n. 1, p. 9–19, 2021.

FLETCHER, R.; FLETCHER, S. W.; FLETCHER, G. S. *Epidemiología Clínica*. Wolters Kluwer, 5th ed., 589 p., 2016.

GRACIANO, A. R. & DE CARVALHO, K. C. N. Syndrome associated to snake bite of the *Bothrops* gender: case report. *Revista de Pesquisa em Saúde*, v. 18:1, p. 54-56, 2018.

GUERRA-DUARTE, C.; SAAVEDRA-LANGER, R.; MATAVEL, A.; OLIVEIRA-MENDES, B. B. R.; CHAVEZ-OLORTEGUI, C.; PAIVA, A. L. B. Scorpion envenoming in Brazil: Current scenario and perspectives for containing na increasing health problem. *PloS Neglected Tropical Disease*, v. 17, n. 2: e0011069.

GUTIÉRREZ, J.; LOMONTE, B.; SANZ, L.; CALVETE, J.; PLA, D. Immunological profile of antivenoms: Preclinical analysis of the efficacy of a polyspecific antivenom through antivenomics and neutralization assays. *Journal of Proteomics*, v. 105, p. 340–350, 2014.

GUTIÉRREZ, J.; CALVETE, J.; HABIB, A.; HARRISON, R.; WILLIAMS, D.; WARRELL, D. Snakebite envenoming. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 3, p. 17063, 2017.

GUTIÉRREZ, J.; MADUWAGE, K.; ILIYASU, G.; HABIB, A. Snakebite envenoming in different national contexts: Costa Rica, Sri Lanka, and Nigeria. *Toxicon*: X, v. 9-10, n. 100066, 2021.

HATAKEYAMA, D.; TASIMA, L.; BRAVO-TOBAR, C.; SERINO-SILVA, C.; TASHIMA, A.; RODRIGUES, C.; TANAKA-AZEVEDO, A. Venom complexity of *Bothrops atrox* (common lancehead) siblings. *Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases*, v. 26, 2020.

HARRISON, R.; HARGREAVES, A.; WAGSTAFF, S.; FARAGHER, B.; LALLOO, D. Snake envenoming: a disease of poverty. *PLOS Neglected Tropical Disease*, v. 3, n. 12: e569, 2009.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. Rio de Janeiro: 2022. <https://www.ibge.gov.br/na/statistics/social/labor/18391-2010-population-census.html?=&t=destaques>. Acesso em 20 de outubro de 2022. a

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. Conheça o Brasil- População Educação. Rio de Janeiro: 2022. <https://educa.ibge.gov.br/jovens.html>. Acesso em 20 de outubro de 2022. b

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. IBGE explica. <https://www.ibge.gov.br/explica/pib.php>. Acesso em 20 de outubro de 2022. c

JORGE, R.; MONTEIRO, H.; GONÇALVES-MACHADO, L.; GUARNIERI, C.; XIMENES, R.; BORGES-NOJOSA, D.; PLA, D. 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.

KASTURIRATNE, A.; WICKREMASINGHE, A. R.; DE SILVA, N.; GUNAWARDENA, N. K.; PATHMESWARAN, A. The global burden of snakebite: a literature analysis and modelling based on regional estimates of envenoming and deaths. *PLOS Medicine*, v. 5, n. 11:e218, 2008.

KASTURIRATNE, A.; PATHMESWARAN, A.; WICKREMASINGHE, A. R.; JAYAMANNE, S. F.; DAWSON, A.; ISBISTER, G. K.; LALLOO, D. G. The socioeconomic burden of snakebite in Sri Lanka. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 11, n. 7:e0005647, 2017.

KASTURIRATNE, A.; LALLOO, D. G.; JANAKA DE SILVA, H. Chronic health effects and cost of snakebite. *Toxicon*: X, v. 9-10, n. 100074, 2021.

KINI, R. & KOH, C. Metalloproteases affecting blood coagulation, fibrinolysis and platelet aggregation from snake venoms: definition and nomenclature of interaction sites. *Toxins*, v. 8, n. 10, p. 284, 2016.

KOH, C. & KINI, R. Biochemists' bliss: harnessing the power of snake toxins to treat cardiovascular diseases. *The Biochemist*, v. 41, n. 6, 2019.

LONGBOTTOM, J.; SHEARER, F.; DEVINE, M.; ALCOBA, G.; CHAPPUIS, F.; WEISS, D.; PIGOTT, D. Vulnerability to snakebite envenoming: a global mapping of hotspots. *The Lancet*, v. 392:10148, p. 673-684, 2018.

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

MACKESSY, S. P. *Handbook of venoms and toxins of reptiles*, v. 1, p. 548, 2016.

MAGALHÃES, S. F. V.; PEIXOTO, H. M., MOURA, N.; MONTEIRO, W. M., DE OLIVEIRA, M. R. F. Snakebite envenomation in the Brazilian Amazon: a descriptive study. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 113, n. 3, p. 143–151, 2019.

MALAUQUE, C. M. S.; DUAYER, I. F.; SANTORO, M. L. Acute kidney injury induced by thrombotic microangiopathy in two cases of *Bothrops* envenoming. *Clinical Toxicology*, v. 57, n. 1, p. 213-216, 2018.

MINGHUI, R.; MALECELA, M.; COOKE, E.; ABELA-RIDDER, B. WHO's Snakebite Envenoming Strategy for prevention and control. *The Lancet Global Health*, v. 7:e837-e838, 2019.

MOTA DA SILVA, A.; COLOMBINI, M.; MOURA-DA-SILVA, A. M.; MEDEIROS DE SOUZA, R.; MONTEIRO, W. M.; BERNARDE, P. S. Ethno-knowledge and attitudes regarding snakebites in the Alto Juruá region, Western Brazilian Amazonia. *Toxicon*, 2019.

OLIVEIRA, S.; ALVES, E.; SANTOS, A.; PEREIRA, J.; SARRAFF, L.; NASCIMENTO, E.; MONTEIRO, W. Factors Associated with Systemic Bleeding in *Bothrops* Envenoming in a Tertiary Hospital in the Brazilian Amazon. *Toxins*, v. 11, n. 1, p. 22, 2019.

OLIVEIRA, S.; ALVES, E.; SANTOS, A.; NASCIMENTO, E., PEREIRA, J.; SILVA, I.; MONTEIRO, W. Bleeding Disorders in *Bothrops atrox* Envenomings in the Brazilian Amazon: Participation of Hemostatic Factors. *Toxins*, v. 12, n. 9, p. 554, 2020.

PATRA, A. & MUKHERJEE, A. Assessment of snakebite burdens, clinical features of envenoming, and strategies to improve snakebite management in Vietnam. *Acta Tropica*, v. 216:105833, 2021.

ROBERTS, N.; JOHNSON, E.; ZENG, S.; Global mortality of snakebite envenoming between 1990 and 2019. *Nature Communications*, v. 13, n. 6160, 2022.

SACHETT, J. D. A. G.; DA SILVA, A. M.; DANTAS, A. W. C. B.; DANTAS, T. R.; COLOMBINI, M.; DA SILVA, A. M. M.; BERNARDE, P. S. Cerebrovascular accidents related to snakebites in the Amazon - two case reports. *Wilderness & Environmental Medicine*, v. 31, n. 3, p. 337-343, 2020.

SALOMÃO, M.; LUNA, K.; MACHADO, C. Epidemiology of accidents by venomous animals and distribution of antivenom: state of art and world status. *Revista Salud Pública*, v. 20, n. 4, p. 523-529, 2018.

SCHULZ, R. D. S.; QUEIROZ, P. E. S.; BASTOS, M. D. C.; MIRANDA, E. A.; JESUS, H. D. S. D.; GATIS, S. M. P. Tratamento da ferida por acidente ofídico: caso clínico. *CuidArte, Enfermagem*, p. 172-17, 2016.

SEIFERT, S. A.; ARMITAGE, J. O.; SANCHEZ, E. E. Snake Envenoming. *The New England Journal of Medicine*, v. 386, n. 1, p. 68-78, 2022.

SILVA DE OLIVEIRA, S.; CAMPOS ALVES, E.; DOS SANTOS, A.; FREITAS NASCIMENTO, E.; TAVARES PEREIRA, J. P.; MENDONÇA DA SILVA, I.; MONTEIRO, W. M. *Bothrops* snakebites in the Amazon: recovery from hemostatic disorders after Brazilian antivenom therapy. *Clinical Toxicology*, v. 58, n. 4, p. 266-274, 2020.

SILVA, J. L.; DA FONSECA, W. L.; DA MOTA DA SILVA, A.; AMARAL, G. L. G; DO ORTEGA, G. P.; OLIVEIRA, A; BERNARDE, P. S. Venomous snakes and people in a floodplain forest in the Western Brazilian Amazon: Potential risks for snakebites. *Toxicon*, v. 187, p. 232 - 244. 2020.

SINAN - Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Ministério da Saúde do Brasil. Brasília: 2022. Disponível em: < <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinanet/cnv/animaisbr.def> >. Acesso em: 12 de abril de 2022. a

SINAN - Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Ministério da Saúde do Brasil. Brasília: 2022. Disponível em: < <http://portalsinan.saude.gov.br/acidente-por-animais> peconhentos#:~:text=Essa%20import%C3%A2ncia%20se%20d%C3%A1%20pelo,um%20do s%20agravos%20mais%20notificados >. Acesso em: 20 de maio de 2022. b

SIMIZO, A.; KITANO, E.; SANT'ANNA, S.; GREGO, K.; TANAKA-AZEVEDO, A.; TASHIMA, A. Comparative gender peptidomics of *Bothrops atrox* venoms: are there differences between them? *Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases*, v. 26, 2020.

SUNITHA, K.; HEMSHEKHAR, M.; THUSHARA, R.; SANTHOSH, M.; SUNDARAM, M.; KEMPARAJU, K.; GIRISH, K. Inflammation and oxidative stress in viper bite: an insight within and beyond. *Toxicon*, v. 98, p. 89-97, 2015.

TASOULIS, T. & ISBISTER, G. A review and database of snake venom proteomes. *Toxins*, v. 9, n. 9, p. 290, 2017.

TAVARES, A.; ARAÚJO, K.; MARQUES, M.; LEITE, R. Epidemiology of the injury with venomous animals in the state of Rio Grande do Norte, Northeast of Brazil. *Ciência e Saúde Coletiva*, v. 25, n. 5, p. 1967-1978, 2020.

TEIXEIRA, C.; FERNANDES, C.; LEIGUEZ, E.; CHUDZINSKI-TAVASSI, A. Inflammation induced by platelet-activating viperid snake venoms: perspectives on thromboinflammation. *Frontiers in Immunology*, 2082, 2019.

THE LANCET. Snake-bite envenoming: a priority neglected tropical disease. *The Lancet*, v. 390:10089, p2, 2017.

THE LANCET. Snakebite - emerging from the shadow of neglect. *Lancet*, v. 393: 2175, 2019.

THE REPTILE DATABASE. Superfamily Colubroidea, família Viperidae. Disponível em: <
https://reptiledatabase.reptarium.cz/advanced_search?taxon=snake&genus=92reas92e92&submit=Search> Acesso em: 22 de outubro de 2022.

VALLE, L.; SILVA, D.; MAGALHÃES, P.; MATTOS, P.; LEAL, J. Amputação bilateral de extremidades inferiores após acidente botrópico grave: relato de um caso. *Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo*, v. 53, n. 2, p. 81-84, 2018.

VIKRANT, S.; JARYAL, A.; GUPTA, D.; PARASHAR, A. Epidemiology and outcome of acute kidney injury due to venomous animals from a subtropical region of India. *Clinical Toxicology (Phila)*, v. 57, n. 4, p. 240-245, 2019.

WARD-SMITH, H.; ARBUCKLE, K.; NAUDE, A.; WÜSTER, W. Fangs for the Memories? A Survey of Pain in Snakebite Patients Does Not Support a Strong Role for Defense in the Evolution of Snake Venom Composition. *Toxins*, v. 12, ed. 3, 2020.

WARRELL, D. Venomous Bites, Stings, and Envenoming: An Update. *Infectious Disease Clinics of North America*, v. 33, n. 1, p. 17-38, 2019.

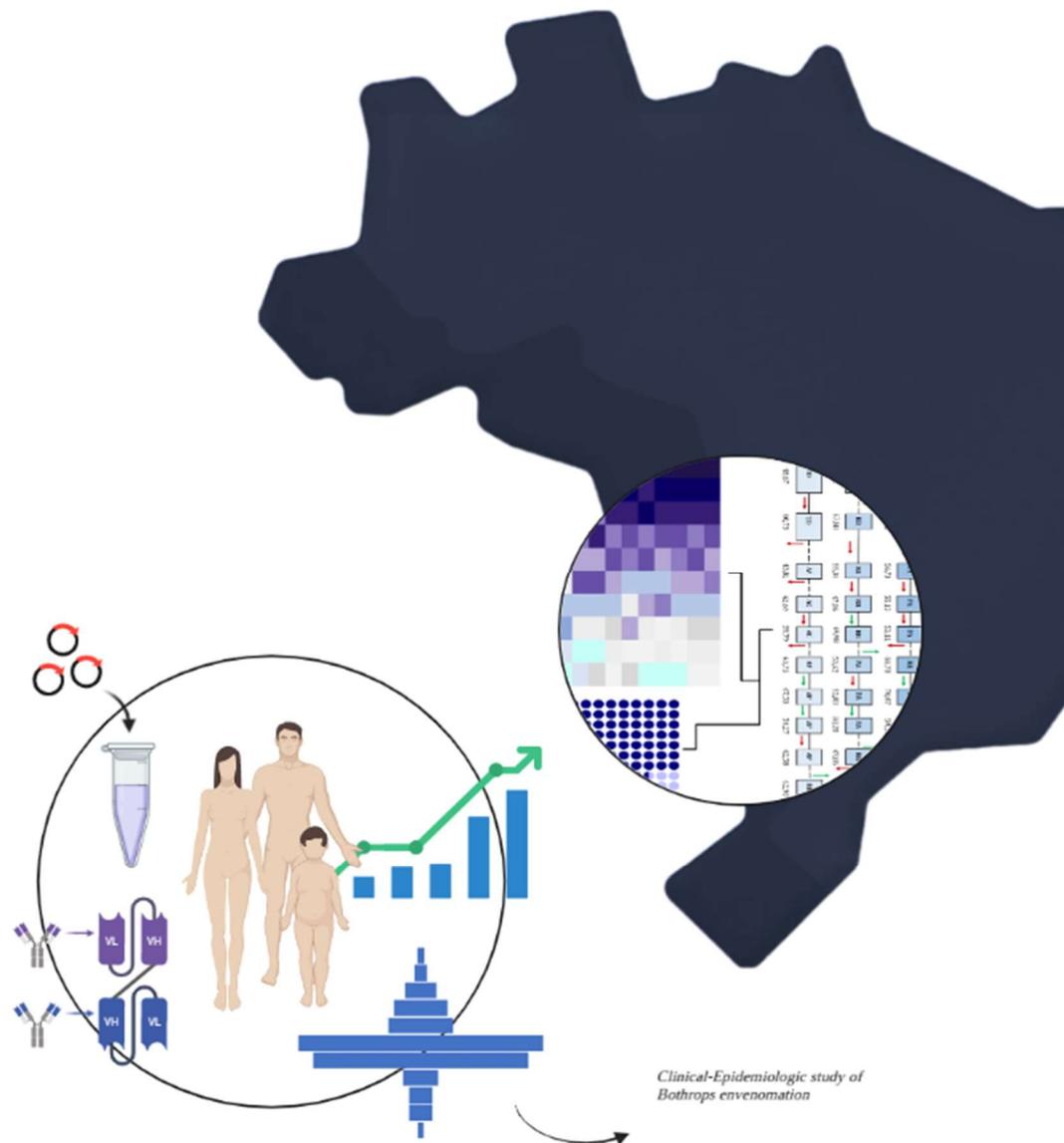
WEN, F.; MONTEIRO, W.; DA SILVA, A. M.; TAMBOURGI, D.; DA SILVA, I. M.; SAMPAIO, V.; DOS SANTOS, M.; SACHETT, J.; FERREIRA, L.; KALIL, J. Snakebites and Scorpion Stings in the Brazilian Amazon: Identifying Research Priorities for a Largely Neglected Problem. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 9:e0003701, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Addressing the burden of snakebite envenoming, Geneva: World Health Organization, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Snakebite Envenoming: a strategy for prevention and control. Geneva: World Health Organization, 2019.

ZAMBELLI, V.; PICCOLO, G.; FERNANDES, C.; FONTES, M.; CURY, Y. Secreted phospholipases A2 from animal venoms in pain and analgesia. *Toxins*, v. 9, n. 12, p. 406, 2017.

Capítulo III: Who are the most affected by *Bothrops* snakebite envenoming in Brazil? A Clinical-epidemiological profile study among the regions of the country (2012 and 2021)



Graphical abstract was developed by Biorender (Journal requirement), 2022. This figure it is a summary of the main findings of the study.

Who are the most affected by *Bothrops* snakebite envenoming in Brazil? A Clinical-epidemiological profile study among the regions of the country during 2012 and 2021

Wesley Ruan Guimarães Borges da Silva ¹, Lucas de Siqueira Santos ², Derick de Lima Melo ³, Rômulo Romeu da Nóbrega Alves ^{3,4}

¹ Department of Biology, Center of Biological and Health Sciences, Paraíba State University (UEPB), Campina Grande, Paraíba, Brazil.

² Department of Geographic Sciences, Center for Philosophy and Human Sciences, Federal University of Pernambuco (UFPE), Recife, Pernambuco, Brazil.

³ Graduate Program in Ecology and Conservation, Department of Biology, Paraíba State University (UEPB), Campina Grande, Paraíba, Brazil.

⁴ Graduate Program in Ethnobiology and Nature Conservation, Federal Rural University of Pernambuco (UFRPE).

Corresponding author: Wesley Ruan G. da Silva, Department of Biology, Center of Biological and Health Sciences, Paraíba State University (UEPB), Campina Grande, Paraíba, Brazil. E-mail: Wesley.silva@aluno.uepb.edu.br

INTRODUCTION

Snakebites envenoming represents a neglected public health disease that mainly affects tropical and subtropical developing countries (Chippaux, 2017 a, b; Longbottom et al., 2018; The Lancet, 2019), such as South Africa (Roberts et al., 2022) and Brazil (Braga, 2021). It is estimated that the accidental encounter between snakes and humans is the main cause of morbidity and mortality among all Neglected Tropical Diseases (NTDs) listed by World Health Organization such as priority diseases in the tropics (Warrell, 2019; WHO, 2019).

Annually, 5.4 million snakebites occur in the world, resulting in 1.8 to 2.7 million envenomings and 81,000 - 138,000 deaths (Gutiérrez et al., 2017; WHO, 2018; 2019). Despite this, the true incidence of these accidents remains unknown due to underreporting (Salomão et al., 2018; Warrell, 2019). Among those affected by snakebites envenoming are mainly agricultural workers and children, who lives in poorly built houses and distant from access to education and health care (Longbottom et al., 2018; Chippaux, 2015). As result, accidents caused by snakes are treated as an occupational disease of a social and economic nature (Gutiérrez et al., 2017).

Evaluate the incidence and mortality, and identify regions at risk to the envenoming is necessary to design mapping and surveillance measures and to assist in the development of new diagnostic, monitoring and treatment strategies aimed at preventing and reducing accidents, and promoting therapeutic actions that aspire the control of the disease (Chippaux et al., 2019; Minghui et al., 2019; Tavares et al., 2020; Alcoba et al., 2021; Roberts et al., 2022), including the offer of therapeutic treatments with the capacity to neutralize the effects of the snake venoms (Salomão et al., 2018), that are mixtures of toxins that co-evolved with an active release mechanism (gland and injection system) and are highly mutable, composed of almost unique formulations of proteins, peptides and their respective isoforms (Tasoulis & Isbister, 2017; Hatakeyama et al., 2020; da Silva-Júnior et al., 2020; Simizo et al., 2020).

Most of these venoms are able to induce pain (Ward-Smith et al., 2020; Zambelli et al., 2017; Cavalcante et al., 2021), edema, local and systemic inflammation, oxidative stress (Sunitha et al., 2015; Teixeira et al., 2019; Cavalcante et al., 2022 a, b), functional destabilization of the coagulation system (Kini & Koh et al., 2016; Koh & Kini, 2019), acute kidney damage (Albuquerque et al., 2020), rhabdomyolysis and muscle necrosis (Gutiérrez et al., 2017). In addition, some of snake venoms can trigger a neurotoxic syndrome: flaccid

paralysis (bilateral ptosis and ophthalmoplegia), descending flaccid neuromuscular paralysis, which can worsen after affecting the medullary block (muscles of the mouth and throat responsible for speech and swallowing) and respiratory muscles (Gutiérrez et al., 2017).

Brazil is considered a model country for epidemiological surveys on envenoming with snakes, according to its high zoological, ecological (de Marco Almeida et al., 2015; Chippaux, 2015), climatic and socioeconomic biodiversity, (Wen et al., 2020; de Almeida et al., 2021). Just between 2011 and 2020, 1.9 million accidents with snakes were recorded in this country, of which at least 1.7 million were caused by unidentified snakes, 17,000 accidents caused by non-venomous snakes and 235,872 (SINITOX, 2021; SINAN, 2022 a, b) by four genus of snakes with important medical that can be found: *Bothrops*, *Crotalus*, *Lachesis* and *Micrurus* (The Reptile Database, 2022).

Methods capable of mapping epidemiological scenarios have existed for decades. However, they have not been sufficient to identify the entire situation related to snakebites envenoming (Vikrant et al., 2019; Patra et al., 2021). In this context, statistical and mathematical models capable of estimating and predicting epidemiological patterns have been developed, improved, and frequently tested in several countries (Bravo-Vega et al., 2019). It is evident that both for traditional and more modern methodologies, many of these data are grouped on country-level scales, and tend to favor certain animal groups, mainly those with higher incidences, which on several occasions makes it difficult to carry out more accurate for the envenoming (Chippaux, 2015; Alcoba et al., 2021; Braitberg et al., 2021).

To monitor, analyze and improve the understanding of the occurrence of human envenomings in Brazil, Health Information Systems (SIS) are used in the collection and storage of epidemiological data (Brasil, 2022). Regulated in 1998 through ordinance n° 1.882/97 (Brasil, 1997), the Notifiable Diseases Information System (SINAN), also responsible for monitoring accidents caused by snakes, has served since then as a basis for new studies, strategies, prevention measures are distributed in at least 2 thousand service centers for the envenoming (Citeli et al., 2018; Cristino et al., 2021). In which the treatment consists in the administration of antivenoms, produced from the hiperimmunization of animals (Gutiérrez et al., 2014).

Although its importance is recognized, snakebites need attention. An important aggravating factor in this situation, with an impact worldwide, is the little attention paid to this disease by funding corporations, public health authorities, pharmaceutical industry officials and

health advocacy groups, which results in a greater impracticability and/or difficulty in developing more assertive interventions (Gutiérrez et al., 2017). As a result, warnings that snakebites require more attention were issued highlighting that failures to act can continue to cost the lives of thousands of people (The Lancet, 2017).

Thus, identifying the temporal epidemiological dynamics of accidents caused by venomous animals in Brazil can be done based on the online database provided by the Notifiable Diseases Information System, and will help in making decisions to improve management and treatment of the disease that affects thousands of Brazilian people every year. Based on this, three important questions can be raised and should serve as the basis for this study. They are: (1) What are the populations that lack a political voice and that suffer most from snakebites envenoming in Brazil? (2) What has been the route taken by patients and how has this influenced the management and treatment of the disease? (3) What strategies should be implemented in the national health system to improve the clinical picture of the disease? With the decentralization of antivenom serum distribution among municipalities in Brazilian states.

METODOLOGY

Study area

Brazil is the largest country in Latin America in territorial extension, with 8,515,767 km² and a population of 190,755,799, according to the demographic census carried out in 2010 by the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE, 2022^a). Distributed in five administrative regions, the country has 26 states and the Federal District. In 2010, the Southeast Region concentrated 42.1% of the total population, and the largest population groups in Brazil, by race, were the white population (47.7%), followed by the brown population (43.1%). Black and Asian Brazilians constituted 7.5% and 1% of the population, respectively, and the indigenous population included 896,917 individuals across the country, representing just 0.4% of the Brazilian population (IBGE, 2022^a). Most of the Brazilian population lives in urban areas, with only 15.6% residing in rural areas. There are, however, important differences between regions, with around 27% of the population living in rural areas in the North and Northeast regions, against only 7.1% in the Southeast. Allied to this, about 3% of the total Brazilian population is made up of agricultural workers (IBGE, 2022 a). Considerable differences in literacy are notable, ranging from 95.9% of the population in the South to 83.8% in the Northeast Region, with a country average of 92.0% (IBGE, 2022 b). Large differences are also apparent in relation to Gross Domestic Product (GDP) per capita, ranging from R\$34,790 in the Southeast to R\$12,955 in the Northeast (IBGE, 2022 c).

Population and study design

Information about *Bothrops* envenoming cases in Brazil between 2012 and 2021 was collected from the Notifiable Diseases Information System – Sinan of the Brazilian Ministry of Health. The data collected corresponded to (a) number of cases per year according to the state of notification; (b) ethnicity, gender and age range of admitted patients; (c) time elapsed between the accident and hospital care; (d) presence of local manifestations and complications; and (e) presence of systemic manifestations and complications.

Statistical data analysis

All data collected were transferred and analyzed in Excel® software. Trend curves and R2 correlation indices were calculated using Excel® software, and the significance level was equal to 0.05. The incidence of cases was identified based on the number of accidents reported during the study period divided by the number of the population of each state/region x 100,000 inhabitants (Fletcher et al., 2016). To verify differences between envenomings in populations defined by male and female sex, we used the chi-square test (χ^2). Therefore, we considered the total number of envenomings per region over the years as a response variable and gender as an explanatory variable. Allied to this, to verify differences in the occurrence of envenomings between years by region and age groups, a non-parametric Kruskal-Wallis (H) test was used followed by a post-hoc Dunn test. In the first test, we evaluated the total number of envenomings between 2012 and 2021 by region, and from the second test, we compared envenomings by age group using the following sample sizes: under 1 year old, from 1 to 4, 5 to 9, 10 to 14, 15 to 19, 20 to 39, 40 to 59, 60 to 64, 65 to 69, 70 to 79 and over 80 years old, all tests were performed using the Graphpad Prism software, in its version 8.0.

Access to mortality and lethality rates

Mortality rates (1) per 100,000 inhabitants and lethality (2) (%) were calculated according to the equations:

$$(1) \text{ Mortality} = \frac{(\text{number of deaths}) \times 100,000}{\text{population}}$$

$$(2) \text{ Lethality} = \frac{(\text{number of deaths}) \times 100}{(\text{number of cases})}$$

Graphic resources and maps

The maps that show the spatial distribution of occurrences and incidence rates of cases of envenoming with *Bothrops* snakes in Brazil between 2012 and 2021 were prepared using the open QGIS software, version 3.16.10. The choice of intervals represented on the maps was made by rounding off the intervals generated by Jenks' classification by natural breaks (Jenks, 1967; Brewer & Pickle, 2002). The method aims at minimizing variance within groups of similar values, and maximizing differences between different groups. In this way, the method used becomes ideal for representing data that have an irregular distribution between them.

Ethical aspects

The SINAN and IBGE databases, which are in the public domain, do not allow the identification of individuals. In 2016, a new resolution published by the Conselho Nacional de Saúde do Brasil (CNS-BR) revoked the need to seek approval from any Research Ethics Committee (CEP) for studies using publicly available secondary data that do not provide individually identifiable information (<http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2016/reso510.pdf>), since publicly accessible information can be used in the production of research and in the transmission of knowledge without restricting the access of researchers and citizens in general, not being subject to limitations related to privacy, security or access control. Thus, supported by the terms established by Resolution of the National Health Council No. 510, of April 7, 2016, it was not necessary to request approval of the research by an ethics committee.

RESULTS

Epidemiological profile of accidents with *Bothrops* spp. in Brazil

In Brazil, between 2012 and 2021, 202,604 cases of envenoming caused by snakes belonging to the genus *Bothrops* were recorded. During this period, the largest number of cases was geographically concentrated in the North Region, which accounted for 79,145 (39%) of the more than 200,000 cases, followed by the Northeast and Southeast, both with approximately 21% of the registered occurrences, with 42,794 and 42,409, respectively. In the Midwest region (21,683 cases or 11%) and South (16,573 cases or 8%) the lowest occurrences were recorded (Table 1; Figure 1 A; 2).

Table 1 – Annual occurrence of envenoming with *Bothrops* snakes among the five regions of Brazil (North, Northeast, South, Southeast and Midwest, 2012 - 2021).

Region	FU	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Total (FU)	(%)
North	RO	348	337	404	394	375	369	464	478	486	419	4074	2%
	AC	242	283	284	343	325	321	330	348	354	339	3169	2%
	AM	1063	1216	1165	1023	1099	1287	1467	1754	1776	1800	13650	7%
	RR	295	281	275	242	257	349	404	358	302	280	3043	2%
	PA	4187	4650	4580	4507	4394	4486	4498	5007	5046	4790	46145	23%
	AP	251	251	329	296	286	349	394	459	367	400	3382	2%
	TO	690	602	581	603	588	440	536	612	595	435	5682	3%
	Total	7076	7620	7618	7408	7324	7601	8093	9016	8926	8463	79145	39%
Northeast	MA	1075	1032	1113	1084	752	835	970	1346	1462	1581	11250	5,6%
	PI	109	72	74	76	88	96	101	136	158	198	1108	0,5%
	CE	378	285	255	376	451	463	457	577	528	503	4273	2,1%
	RN	156	71	102	158	223	247	231	358	391	316	2253	1,1%
	PB	184	105	108	213	222	210	207	281	340	265	2135	1,1%
	PE	215	145	128	238	291	219	248	286	294	377	2441	1,2%
	AL	82	104	79	100	106	101	93	105	83	114	967	0,5%
	SE	54	49	34	105	50	77	59	84	48	72	632	0,3%
	BA	1913	1881	1581	1750	1779	1831	1560	1690	1899	1851	17735	8,8%
	Total	4166	3744	3474	4100	3962	4079	3926	4863	5203	5277	42794	21%

Southeast	MG	2609	2491	1799	1805	1567	2066	2126	2138	2173	1814	20588	10%
	ES	777	790	577	596	500	586	743	595	6	1	5171	3%
	RJ	503	476	396	452	430	498	522	534	489	372	4672	2%
	SP	1216	1078	1200	1188	1038	1318	1245	1228	1238	1229	11978	6%
	Total	5105	4835	3972	4041	3535	4468	4636	4495	3906	3416	42409	21%
South	PR	528	494	545	543	571	545	443	468	416	391	4944	2%
	SC	623	552	577	581	541	544	501	494	534	482	5429	3%
	RS	707	652	659	720	689	705	565	588	483	432	6200	3%
	Total	1858	1698	1781	1844	1801	1794	1509	1550	1433	1305	16573	8%
Midwest	MS	445	359	383	400	388	430	384	390	288	259	3726	1,9%
	MT	953	920	952	1061	1010	988	848	1083	971	853	9639	4,9%
	GO	767	674	663	661	752	868	722	766	867	971	7711	3,8%
	DF	64	60	48	58	65	63	64	53	65	67	607	0,3%
	Total	2229	2013	2046	2180	2215	2349	2018	2292	2191	2150	21683	11%
Total											202604	100%	

Figure 1 – Occurrence and incidence of envenoming with *Bothrops* snakes in Brazil (2012 – 2021). A) Map indicating the cumulative occurrence rates for the study period according to the state. B) Map showing the average incidence rates calculated by state (envenomings/100,000 inhabitants).

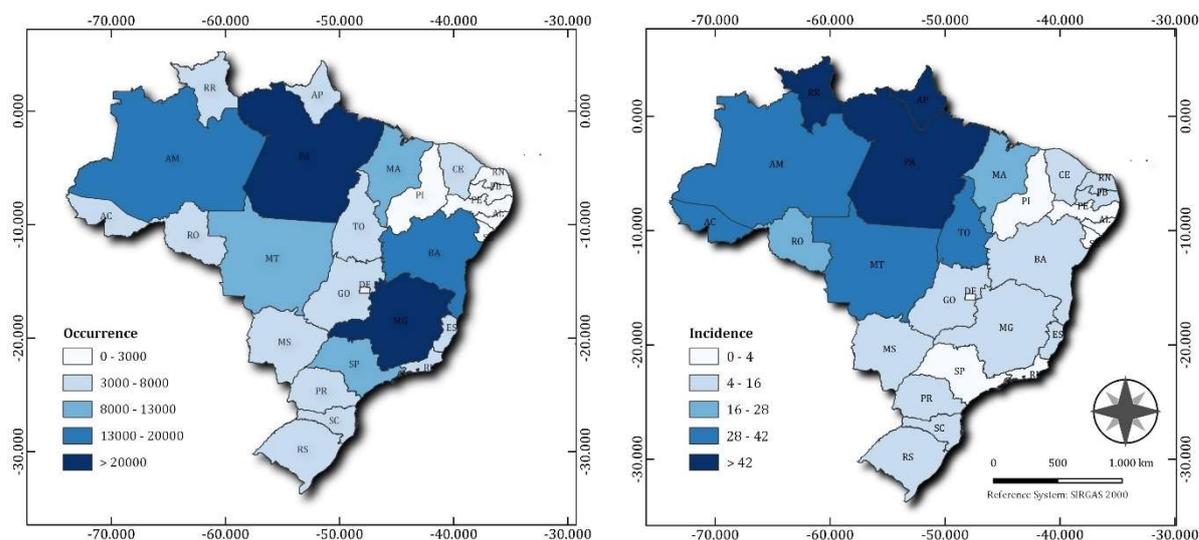
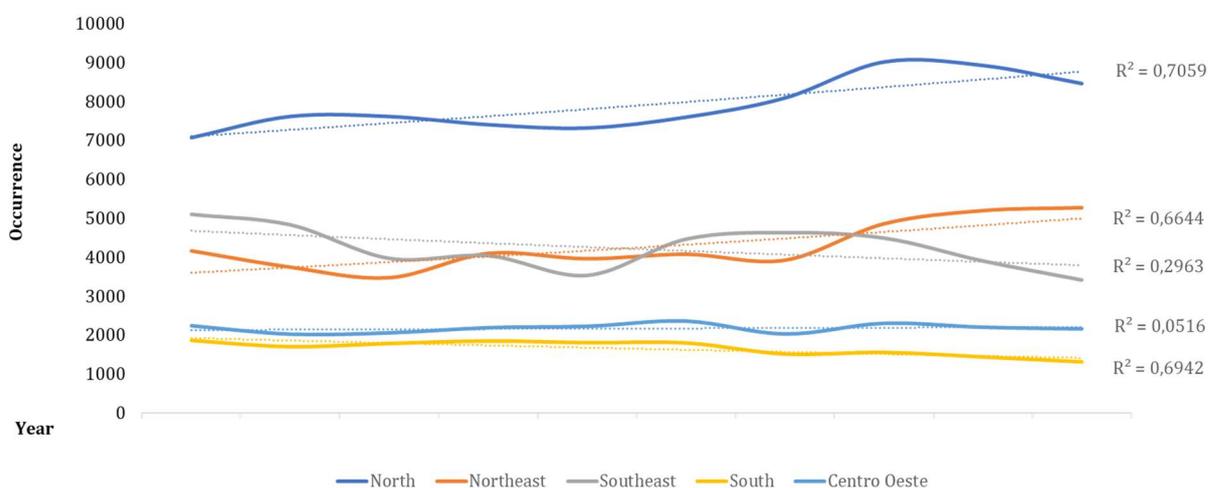


Figure 2 – Trends in the annual occurrence of envenoming with *Bothrops* spp. according to the region of the country (2012 – 2021). The R^2 indicates how close the data is to the calculated linear regression line.

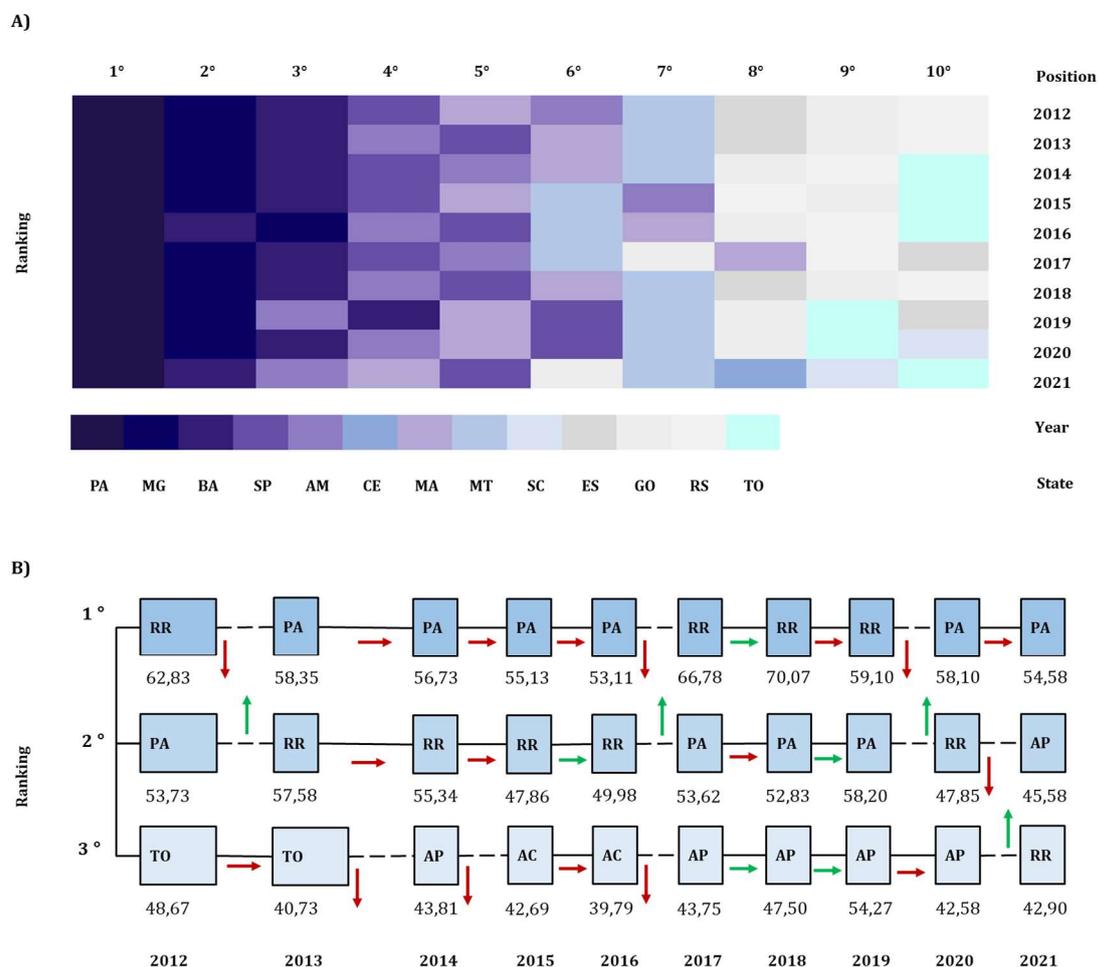


In order to understand the epidemiological dynamics of reported envenomings in the five Brazilian regions, we proceeded with a ranking analysis based on the occurrence and incidence rates observed annually for each of the 27 federation units (FU) (Figure 3 a, b). The states of Pará (PA), Minas Gerais (MG) and Bahia (BA) had the highest occurrences of envenoming with *Bothrops* snakes in the country in ten years. Regarding the incidence, we identified noticeable differences between the North, Northeast, South, Southeast and Midwest, especially because the states Roraima (RO), Pará (PA) and Amapá, three states in the north of Brazil, had an average incidence above 50 envenomings/100,000 inhabitants (Fig. 3 b).

In general, the mean incidence rates seen between 2012 and 2021 were similar in the Northeast, South and Southeast (6.09 to 7.51 envenomings/100,000 inhabitants, $S^2 = 0.65$). Meanwhile, the incidence in the Midwest and, mainly, in the North - which reaches up to 40.94 envenomings/100,000 inhabitants. Based on occurrence indicators, four Brazilian states occupy well-defined places in this ranking (Fig. 3 a), namely Pará, Minas Gerais, Bahia and São Paulo. Furthermore, according to the annual incidence of cases calculated by UF, we observe a scenario in which four states in the northern region (Amapá, Acre, Pará and Roraima) alternate among themselves in the first three positions in the top3 of incidence (Fig. 3 b).

Figure 3 – A) Ranking of states with the highest occurrences associated with *Bothrops* spp. between 2012 and 2021. B) Ranking of the 3 states with the highest incidence rates. The solid lines connecting the state names

indicate that the state's ranking position has been maintained from one year to the next, while the dashed lines indicate that the position has changed. Relative changes are shown according to annual incidence accompanied by green arrows indicating increase and red arrows indicating decrease.



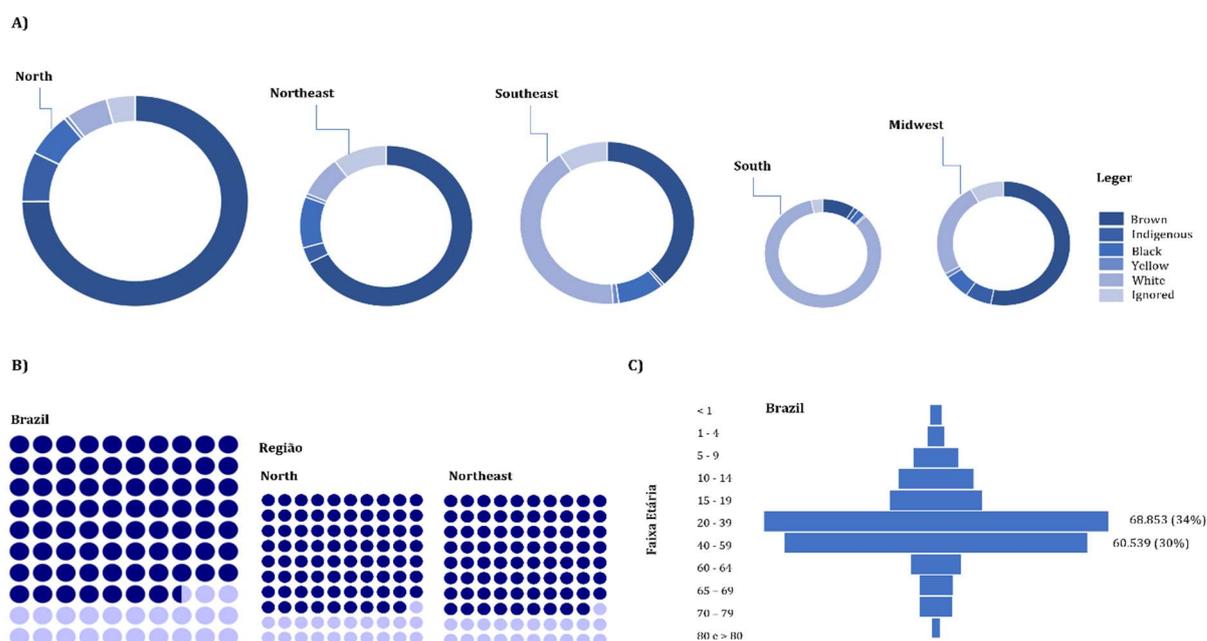
In Brazil, the population affected by *Bothrops* spp. is composed of brown, black, white, yellow, indigenous individuals and another portion whose color/race was not properly identified during medical care, and therefore is classified as ignored or blank. In the North, Northeast and Midwest of the country, 74.92%, 67.38% and 53.08% of the envenoming population are identified as brown, respectively. While in the South (83.70%) and Southeast (41.94%), those most affected by the disease self-identify as white. Furthermore, in all five regions, the group that suffers least from envenoming is yellow (the average for the 10 years among the five regions was 0.82%) (Figure 4 a).

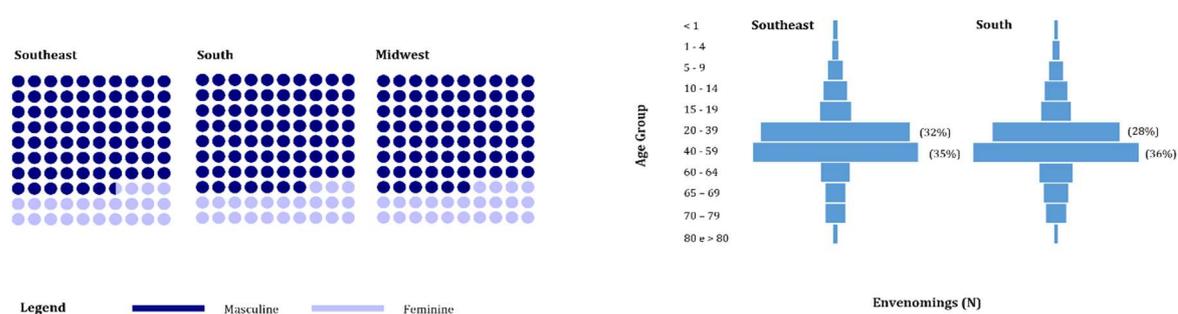
Regarding the sex of the envenoming patients, we identified a significant difference across the country ($\chi^2 = 61273$, $p < 0.0001$), where 77.51% of the affected population is

composed of men while only 22.49% are women, and, infrequently, forms that did not identify the patient's gender were found (0.0177 %). Also, according to the region of the country, we found that in the North ($\chi^2 = 26493$, $p < 0.0001$) and Northeast ($\chi^2 = 14003$, $p < 0.0001$) approximately 79% of the patients were male and 21% to the female sex; in the South ($\chi^2 = 4876$, $p < 0.0001$) and Southeast ($\chi^2 = 11951$, $p < 0.0001$) 77% were male and 23% female, and only in the Midwest ($\chi^2 = 5748$, $p < 0.0001$) our results pointed to 76% of the victims being male and 24% female.

According to the classification of the National Notifiable Diseases System (SINAN), patients are identified in age groups that comprise the blank/ignored groups (IGN), <1 year, between 1-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-39, 40-59, 60-64, 65-69, 70-79, 80 and >80 years. In Brazil, we found significant differences between age groups ($H = 106.9$, $\chi^2 = 495.5$, $df = 90$, $p < 0.0001$), with more cases of envenoming by *Bothrops* spp. occurring in the groups aged 20 to 39 (34%) and 40 to 59 years (30%). According to the region of the country, in the North and Northeast the group aged 20 to 39 is the one that suffers most from envenoming (38% and 33%, respectively), while in the South and Southeast the group aged 40 to 59 years is the most affected by envenoming (Figure 4 c).

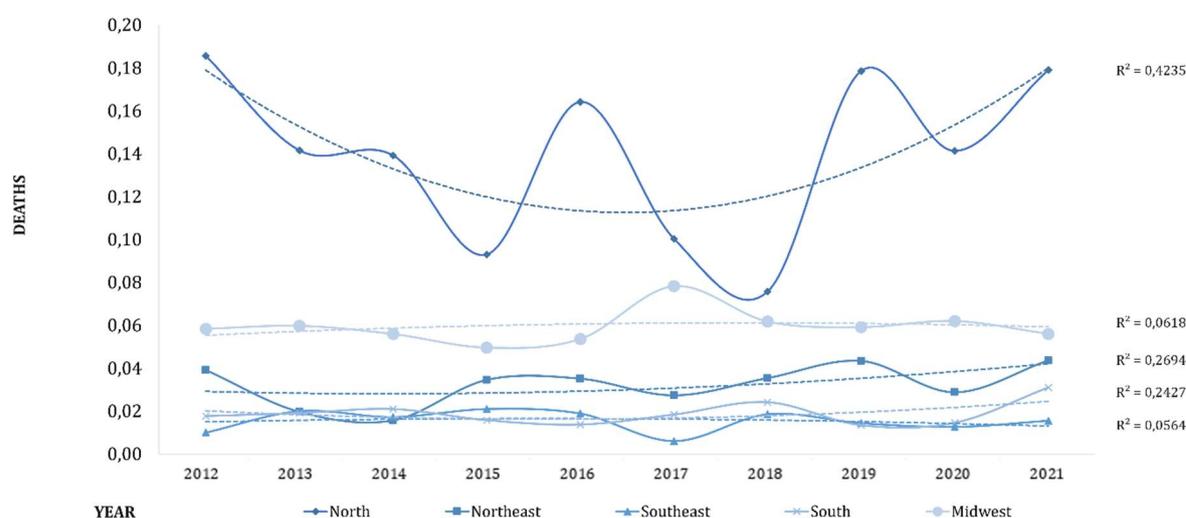
Figure 4 – General characteristics of the population affected by *Bothrops* snake envenoming between 2012 and 2021 in Brazil. In A) Racial characteristics of envenoming victims by region of the country. B) Population affected by envenoming according to gender (female or male). C) Age range of victims (groups: <1 year, between 1-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-39, 40-59, 60-64, 65-69, 70-79, 80 and >80 years).





We also verified that between 2012 and 2021, 766 deaths resulting from *Bothrops* spp. were recorded by the Notifiable Diseases Information System in Brazil. The North and Northeast regions concentrate more than half of the cases in which the patient's clinical condition evolved to death ($n = 282$, 37% and 214, 28%), while in the South only 7% of the cases that had death as an outcome ($n = 55$), and in the Southeast and Midwest 15% and 13% of envenomings, respectively, were fatal. Furthermore, the average mortality and lethality rates (CFR) in the period were 0.053 deaths/100,000 inhabitants and 0.37% for the entire country. These results varied according to the region and year throughout the study period, however, comparatively, mortality was on average up to seven times higher in the North region than in the other regions, which presented similar results (Figure 5; Table 2).

Figure 5 – Access to mortality rates of envenomings caused by *Bothrops* snakes in Brazil. Mortality rate by region given by the number of deaths/100,000 inhabitants.



Clinical-epidemiological profile of accidents with *Bothrops* spp. in Brazil

Most of the victims of *Bothrops* spp. were bitten on the feet ($n = 49.3\%$), legs ($n = 19.2\%$) and hands ($n = 11.7\%$). According to the region of the country, there were no significant differences for these results, therefore during the study period, the top 3 most affected body sites in the North, Northeast, Southeast, South and Midwest were in first place the feet, legs second and hands third (Table 3).

Table 2 – Access fatality rates (CFR)/100,000 inhabitants in %.

Region	Case Fatality Rate (CFR) %										
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Total
North	0,19	0,14	0,14	0,09	0,16	0,10	0,08	0,18	0,14	0,18	0,14
Northeast	0,04	0,02	0,02	0,03	0,04	0,03	0,04	0,04	0,03	0,04	0,03
Southeast	0,01	0,02	0,02	0,02	0,02	0,01	0,02	0,01	0,01	0,02	0,02
South	0,02	0,02	0,02	0,02	0,01	0,02	0,02	0,01	0,01	0,03	0,02
Midwest	0,06	0,06	0,06	0,05	0,05	0,08	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
Total	0,06	0,05	0,05	0,04	0,06	0,05	0,04	0,06	0,05	0,07	0,053

Table 3 – Anatomical location of the bite, Brazil (2012 – 2021).

Region	Local da picada																						
	Head		Arm		Forearm		Hand		Finger		Stem		Thigh		Leg		Feet		Toe		Ignored		Total
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n
North	868	1,1%	1219	1,5%	774	1,0%	6398	8,1%	2452	3,1%	377	0,5%	849	1,1%	18164	23,0%	42830	54,1%	4632	5,9%	582	0,7%	79145
Northeast	475	1,1%	757	1,8%	504	1,2%	5299	12,4%	3164	7,4%	184	0,4%	225	0,5%	5660	13,2%	21863	51,1%	3903	9,1%	760	1,8%	42794
Southeast	467	1,1%	935	2,2%	892	2,1%	6907	16,3%	4075	9,6%	210	0,5%	302	0,7%	7256	17,1%	17932	42,3%	3047	7,2%	386	0,9%	42409
South	171	1,0%	384	2,3%	335	2,0%	2542	15,3%	1548	9,3%	98	0,6%	137	0,8%	3275	19,8%	6803	41,0%	1076	6,5%	204	1,2%	16573
Midwest	209	1,0%	394	1,8%	306	1,4%	2657	12,3%	1356	6,3%	97	0,4%	169	0,8%	4628	21,3%	10363	47,8%	1313	6,1%	191	0,9%	21683
Total	2190		3689		2811		23803		12595		966		1682		38983		99791		13971		2123		202604

Among the local manifestations and complications observed in patients, Table 3 indicates that pain ($\bar{x}:89\%$) and edema ($\bar{x}:77\%$) were the most frequent manifestations, while secondary infection after envenoming ($\bar{x}:3\%$) represented the major cause of local complications in the clinic. Regarding systemic manifestations and complications, vagal (vomiting and diarrhea) ($\bar{x}:5.7\%$) and hemorrhagic manifestations were the most common

among patients, as the main systemic complications were related to renal failure (\bar{x} :0.8%) (Table 4).

Table 4 – Symptomatology of envenoming by *Bothrops* snakes in Brazil (2012 – 2021), classified into local manifestations and complications and systemic manifestations and complications.

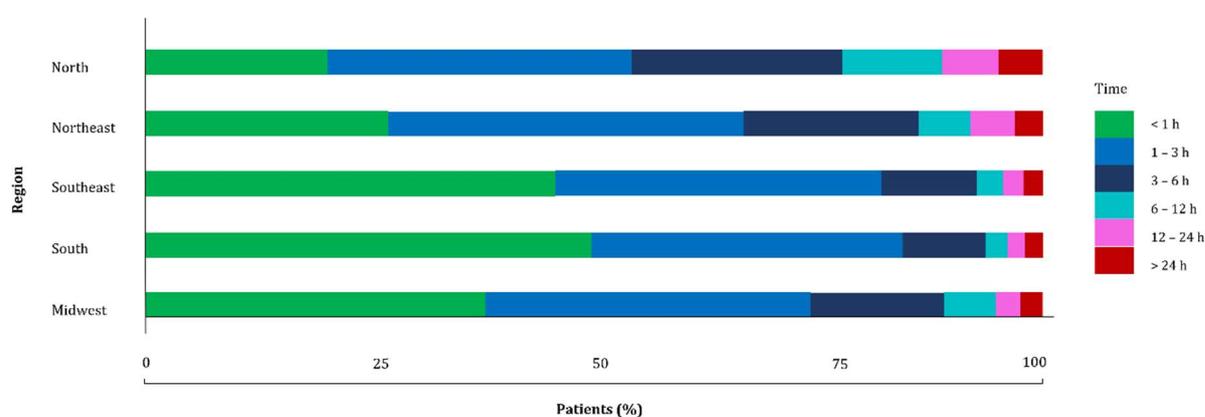
Symptomatology	North		Northeast		Southeast		South		Midwest		Total
	Yes	(%)	Yes	(%)	Yes	(%)	Yes	(%)	Yes	(%)	
Local Manifestations											
Pain	72625	92%	35220	82%	38632	91%	14898	90%	19395	89%	89%
Edema	64195	81%	30311	71%	31865	75%	13236	80%	16483	76%	77%
Ecchymosis	9854	12%	4252	10%	7314	17%	3692	22%	3252	15%	15%
Necrosis	1175	1%	574	1%	613	1%	514	3%	361	2%	2%
Others	2644	3%	3337	8%	2676	6%	1603	10%	1603	7%	7%
Local Complications											
Secondary Infection	2978	3,8%	830	1,9%	937	2,2%	480	2,9%	761	4%	3%
Extensive necrosis	508	0,6%	178	0,4%	256	0,6%	195	1,2%	186	1%	1%
Compartment syndrome	587	0,7%	109	0,3%	223	0,5%	87	0,5%	207	1%	1%
Functional deficit	524	0,7%	141	0,3%	212	0,5%	143	0,9%	133	1%	1%
Amputation	50	0,1%	30	0,1%	25	0,1%	16	0,1%	18	0,1%	0,1%
Manifestações sistêmicas											
Paralytic	3194	4,0%	1789	4,2%	1050	2,5%	392	2,4%	729	3%	3%
Hemorrhagic	4277	5,4%	1976	4,6%	1553	3,7%	450	2,7%	675	3%	4%
Vagal	4916	6,2%	2266	5,3%	2302	5,4%	715	4,3%	1582	7%	6%
Hemolytic	1636	2,1%	837	2,0%	756	1,8%	382	2,3%	476	2%	2%
Renal	1215	1,5%	616	1,4%	479	1,1%	312	1,9%	463	2,1%	2%
Complicações sistêmicas											
Renal insufficiency	342	0,4%	259	0,6%	312	0,7%	184	1,1%	266	1%	1%
Acute Pulmonary Edema	160	0,2%	88	0,2%	136	0,3%	59	0,4%	71	0,3%	0,3%
Sepsis	98	0,1%	31	0,1%	39	0,1%	18	0,1%	19	0,1%	0,1%
Shock	180	0,2%	80	0,2%	83	0,2%	46	0,3%	51	0,2%	0,2%

3.3 Temporal therapeutic itinerary in Brazil: average time elapsed between envenoming and first medical care

The average time between the accident with the snake and the first medical care in Brazil was estimated at up to 3 hours for approximately 65% of envenomings caused by snakes of the genus *Bothrops*, while, according to the region of the country, the number of cases expressed as a percentage in Figure 6, underwent variations. In the South and Southeast of the country, more than 40% of cases were seen before the first hour after envenoming, especially in the South region, where this percentage was 48%.

In contrast, in the North and Northeast, 19% and 26% of the population, respectively, arrive at the toxicological care center to receive care before the first hour after envenoming. In these regions, most patients can take up to 6 hours to receive adequate medical attention to treat the envenoming. Furthermore, most patients in the Midwest region are admitted within 3 hours after the accident with the snake occurred (Figure 6).

Figure 6 - Temporal itineraries of patients bites by *Bothrops spp.* graphically expressed by region from the moment of the bite until hospitalization (2012 – 2021). The different colors of the fragments of each itinerary represent the time that a number of patients took from the moment of the bite until admission to the toxicological center that provided adequate antivenom treatment.



DISCUSSION

According to our results, between 2012 and 2021, 202,604 envenomings caused by snakes belonging to the genus *Bothrops* were reported in Brazilian Toxicological Centers, this is equal to an average occurrence of 20,260 envenomings reported every year, similar to what has already been seen in other studies of epidemiological surveys carried out in the country for other periods (\bar{x} : 20,000 envenomings/year) (da Silva et al., 2015; Chippaux, 2015). Most of the accidents were concentrated in the North (79,145 cases, \bar{x} : 7,914 envenomings/year), Northeast and Southeast (42,794 and 42,409 cases, \bar{x} : 4,279 and 4,240 envenomings/year), while a small number of envenomings were registered in the Midwest and South.

A study carried out by Chippaux (2017) based on secondary data found in several health information systems used by American countries, indicated that in Brazil between 2007 and 2012, the geographic distribution of the occurrence of envenomings with snakes showed a clear predominance in the region north, especially in the Amazon region, which is distributed in the states of Amazonas, Acre, Amapá, Rondônia, Pará and Roraima; However, the occurrence of envenomings according to the snake group was not measured, and this may be associated with the difficulty in handling a large number of data for all snake groups that occur in a country with continental dimensions and extremely biodiverse as the Brazil (IBGE, 2022; Chippaux, 2010).

We also show that the state of Pará lead the occurrence of envenomings in the North region during 2012 and 2021, concentrating alone almost 1/4 of all envenomings with *Bothrops* spp. notified during the period. These results are in line with what Magalhães and collaborators (2018) demonstrated in an epidemiological study in the Amazon region, where between 2010 and 2015 the records in the Notifiable Diseases Information System indicated that most accidents with snakes occurred in the states of Pará (30,693 cases, 43.34%) and the genus *Bothrops* was responsible for most accidents in that region (CI=95%; 84.8%).

The upward trend in the occurrence of envenomings with *Bothrops* spp. observed over the years in this study, mainly in the North of the country, may be linked to other factors that go beyond the increase in the occurrence of envenoming. In 2014, Bochner and collaborators theorized that the increase in the occurrence of snakebites in Brazil must also be linked to the improvements that have been implemented in the Brazilian health information system with regard to the collection, storage and online distribution of epidemiological and , at the same

time, improving access to health services for victims of envenoming. Furthermore, to the same extent, between 2020 and 2021, for two regions (North and Southeast), a downward trend in occurrence was observed, perhaps this reduction in the number of cases is related to the non-use of hospitals during the new corona pandemic virus (Covid-19), which unequally devastated the population of different Brazilian regions.

However, we emphasize that the number of envenomings that were caused by snakes, specifically, by the *Jararacas* genus between 2018 and 2021 are still under review, and notification errors may have occurred. However, by the date of writing this article (February 2023), the numbers had not been updated, remaining those reported here. A similar situation was observed in a recent study that analyzed envenomings caused by scorpions in Brazil. In it, Guerra-Duarte and collaborators (2023) identified that despite the increase in the number of accidents with scorpions, in 2020, when the number of accidents with scorpions reported was lower than in 2019, the number of deaths seems to have skyrocketed, which it could be an effect of complications from envenomings not properly treated, as people were avoiding going to emergency rooms.

In 2018, the state of Roraima had the highest average annual incidence seen in Brazil between 2012 and 2021 (70.07 envenomings/100,000 inhabitants). This number can be considered quite high even for the northern region, which throughout the period maintained an average annual incidence above 50 envenomings/100,000 inhabitants, with a slight downward trend over the years. Probably, the observed decline in the incidence of *Bothrops* spp. in the region resulted from population growth, since the occurrence of cases remained approximately constant throughout the period; In fact, the incidence of snakebites has been correlated in part by the biology and behavior and abundance of these animals in a region, and on the other hand by human activities in the field that can put entire populations at risk (Chippaux, 2015; 2017; Bochner & Struchiner, 2003).

In comparative terms, according to the annual bulletin health, the average number of hospital admissions due to accidents with snakes in Sri Lanka, a populous country in South Asia, with one of the highest incidences linked to snakebite envenoming in the world, the average annual incidence corresponds to 180 envenomings/100,000 inhabitants (Gutiérrez et al., 2021). In Northern Brazil, several municipalities have presented incidence rates of over 100 envenomings per 100,000 inhabitants/year, mainly in the states of Amazonas, Roraima, Pará, Amapá and Tocantins (Alcântara et al., 2018).

In a study carried out by Alcântara and collaborators (2018) in the North region of the country, it was evidenced that in Roraima, the municipality of Alto Alegre (358.3 envenomings per 100,000 inhabitants/year) holds the record for high incidence rates of envenoming with snakes, especially of the genus *Bothrops*, followed by the municipalities of Anajá (338.9 per 100,000 inhabitants/year) and Afuá (303.7 per 100,000 inhabitants/year), in the state of Pará. These numbers may be directly linked to the population size of each of these municipalities, and not just because of the increase in the frequency of accidental encounters between snakes and humans in the region.

However, these high incidence rates are restricted to a few municipalities, and therefore we can consider that envenomings by snakes of the genus *Bothrops* are unevenly distributed. According to WHO (2018), the incidence measure is rarely uniform in a country or region, since the distribution of snakes varies according to ecological, geographic and environmental parameters. And therefore, climate, human population density, transport networks, land use and habitat must be understood in a broader way (WHO, 2018; 2019).

Throughout the period of this study, the most affected racial groups were directly linked to the racial composition of the population in each of the regions, as well as in other parts of the world (WHO, 2019). In the North of Brazil, approximately 70% of the population declares itself brown (IBGE, 2010), in the Northeast this percentage is equal to 64% and in the Center-West 43%, while in the South and Southeast regions 74% and 59% of the population declare themselves white. Thus, in the North, Northeast and Midwest the most affected by *Bothrops* spp. are brown, and in the South and Southeast white ($r = 0.9320$, $P < 0.0001$). These findings contribute to other data already published regarding envenoming caused by other groups of snakes, other groups of venomous animals with medical importance in Brazil (da Silva et al., 2015; Favalesso et al., 2020).

Furthermore, corroborating with previously published epidemiological studies, the population at risk in Brazil is formed mainly by males (Chippaux, 2015; 2017; da Silva, 2015). In addition, no significant differences were found for this variable between the regions studied, however, in the North and Northeast, approximately 79% of the patients envenomated by these snakes between 2012 and 2021 are men. This disproportion in the admission of male and female patients to toxicological care centers has been portrayed in the literature for decades as an occupational issue (WHO, 2019), since snake envenoming is closely linked to (a) socioeconomic factors and (b) with professional occupation, the most affected being young

people and agricultural workers, solid waste collectors, fishermen and working children (Kasturiratne et al., 2008; Harrison et al., 2009; Kasturiratne et al., 2017; Seifert et al., 2022).

Age is another determining factor for envenoming caused by snakes. In our results, we found that most patients in Brazil are between 20 and 59 years old, this is the same age as a large portion of the active population that eventually can perform some function in the field, such as subsistence agriculture. Furthermore, unlike what was found by Chippaux (2015), who took into account all the genera of snakes occurring in Brazil, the specific incidence of envenoming caused by snakes did not increase with age up to 65 years and then decreased, nor did it show the same characteristics in all regions of Brazil.

In fact, the occurrence of envenoming by the genus *Bothrops* in Brazil (2012 – 2021), showed an increasing trend from the first year of age up to 39 years, and then a clear decline, with the exception of the South and Southeast, that the increase in occurrence was seen up to the 40-59 age group. The 766 deaths notified between 2012 and 2021 and the geographic distribution of most of these notifications being concentrated in the North and Northeast, highlight a problem that has been known for a long time, which unfolds mainly in the socioeconomic factors of these regions, and in the lack of attention given by government agencies to issues directly and indirectly related to the envenoming, such as government spending on health promotion, infrastructure, transportation and facilitating access to antivenom treatment (Harrison et al., 2009).

These problems have had dramatic consequences for different locations, especially those that are more remote and distant from national toxicological centers (Cristino et al., 2021). An example of this is the current situation in the Amazon region, where long distances, low health coverage, the common use of ineffective or deleterious self-care practices and resistance to seeking medical assistance contribute to the mortality and lethality of envenoming with snakes is higher in the region where the population is considered by many (Salazar et al., 2021) as “invisible”, in our results the North region is precisely the one with the highest mortality rate, with an average equal to 0.14 deaths/100,000 inhabitants.

The anatomical site of the snakebite is an important variable that must be considered when tracing the clinical profile of the envenoming, since this is the “gateway” of the accident. In its current global strategy for the prevention and control of snakebites, the World Health Organization has encouraged, through education, communities that the population, especially those living in areas at risk of envenoming, to reduce the chances that a snakebites occur with

simple practices that can be adopted in everyday life, such as the use of shoes such as boots and other objects capable of protecting the feet, ankles and legs (WHO, 2019).

There are many causes that culminate in envenoming by snakes in the five regions of Brazil, allied to this, it is already well known that among the parts of the victims' bodies, the extremities of the upper and lower limbs (Seifert, et al., 2022) such as feet, legs and hands are the most frequently affected (Gutiérrez, et al., 2017). According to our analyses, more often than not, regardless of the region of the country, most victims of *Bothrops* spp. presented the feet, legs and hands as the site of the sting, showing that envenoming must occur throughout the country accidentally at inopportune times, and several isolated studies have demonstrated this even if isolated in some Brazilian municipalities (Mota da Silva et al., 2019; Silva et al., 2020; Costa et al., 2021).

In Santa Cruz (Rio Grande do Norte, RN), a municipality considered a risk area for snakebites due to the already identified high annual incidence rate (up to 450 envenomings/100,000 inhabitants), accidents are almost always caused by *Bothrops erythromelas* (Costa et al., 2019); and most of the victims identified in an ethnozoological study carried out by Costa et al. (2021) claim to be residents of the rural area (77%) and perform some function in the field or in their own homes at the time of the accident. In fact, the accidents reported by the interviewed patients occurred while working in the field or in the aviary, hunting in the mountains, caring for farm animals, while cleaning their homes or surroundings (Costa et al., 2021).

In that same study, the most affected body region (foot, hand, leg) was the lower limbs, especially the feet. These results, in addition to being related to the activities performed by the patients, seem to be directly linked to the habits that these patients have in their daily lives, such as walking around unprotected or not paying attention while walking in regions where the risk of encountering a snake is high (Silva et al., 2020). When questioned about the protection measures used to avoid accidents with snakes in the region, some patients in the municipality of Cruzeiro do Sul (Acre, AC) affected by *Bothrops* spp. reported some worrying measures ranging from (i) killing all snakes, (ii) carrying garlic and/or lemon in your pocket, (iii) carrying a weapon, (iv) faith in God, and (v) burning a bull's horn. However, the most frequent measures among the interviewees were linked to measures that should provide physical protection to the victims' bodies, such as (i) the use of boots, (ii) care and attention when walking, (iii) the use of long pants, (iv) not walking barefoot, (v) avoiding places considered dangerous such as dense forests, (vi) using other personal protective equipment (Silva et al., 2020).

These envenomings by snakes of the genus *Bothrops* usually trigger clinical aspects such as pain, edema, blister formation, myonecrosis, vascular injury, ischemia, necrosis and blood clotting disorders in the body of the victims (Silva de Oliveira et al., 2019; Oliveira et al., 2019; 2020). And, although the wide variability in the venom proteome of the species of this genus is recognized, this pattern of clinical manifestations, although of variable intensity, suggests the presence of a shared mechanism of tissue degradation, which may result in local complications (a) compartment syndromes, (b) intense local tissue injury and (c) amputations (Luciano et al., 2009; Schulz et al., 2016; Graciano & Carvalho, 2018; Valle et al., 2018) and systemic (d) shock, (e) acute pulmonary edema and (f) renal failure (Oliveira et al., 2020; Malaque et al., 2018).

In Brazil, most patients seen between 2012 and 2021 reported feeling pain at the site of the bite, in addition, edema was another local manifestation seen quite frequently in all five regions of Brazil, while ecchymosis and necrosis were present, but in smaller proportions. Following that, the most common systemic manifestations were linked to vomiting and diarrhea (vagal) and bleeding disorders, and systemic complications were rarely observed, in all regions the average of patients with systemic complications was less than 1%. These clinical manifestations are linked to the main mechanisms of action of *Bothrops spp.* (Mackessy, 2016; Schulz et al., 2016; Graciano & Carvalho, 2018; Gutiérrez et al., 2017).

The time between envenoming and the first medical care is another important variable that is directly related to high rates of therapeutic success in the clinic of patients bites by *Bothrops spp.* have the ability to neutralize circulating toxins in human blood plasma, and in fact the envenoming caused by *Bothrops spp.* has been characterized by a prothrombotic and inflammatory state marked by the activation of multiple blood cells (Cañas, 2016; Sachett et al., 2020).

Since the therapeutic success rate is directly linked to the time between envenoming and the first medical care, the therapeutic itinerary followed by the patient should contribute to his or her arriving at the toxicological care center faster or not, in our results the region North of Brazil has the highest percentages of the population affected by envenoming arriving at the hospital after 3 hours when compared to other regions, this contributes to and supports the results that demonstrate that mortality and lethality rates in the region are up to 10 times higher than in other regions regions of Brazil.

In a study that evaluated the therapeutic itinerary of 30 patients who lived in remote areas of the Amazon region (Cristino et al., 2021), where access to antivenoms is not guaranteed for these populations considered invisible (Salazar et al., 2021), observed a great fragmentation in the itineraries of these patients, which was marked by several changes of means of transport along the route, in addition to resistance on the part of the patients to seek medical help, namely some patients lived more than 500 km from the capital Manaus and it took up to 96 hours to get to the toxicological care center, mainly due to the problems encountered during the journey, almost always done in motor boats, canoes, motorcycles, cars and planes.

In that same study, delay in medical care was reported by seventeen (57%) participants. This profile was replicated, mainly, in the North and also in the Northeast – although to a lesser extent – during the period 2012 and 2021. On the other hand, unlike that in the South and Southeast regions, throughout the period most patients arrived at the hospital even before completing the first hour after envenoming, and in the Northeast and Midwest, patients took an average of up to 3 hours to arrive at the hospital that provided adequate antivenom therapy to treat the envenoming caused by *Bothrops spp.*

Here, our results show the clinical and epidemiological profile of envenomings caused by *Bothrops spp.* over a period of 10 years for all of Brazil, a country with continental dimensions. To this end, we reinforce the need to improve the Notifiable Disease Information System (SINAN), which demands more attention from national and state agencies that promote research and health, since the envenoming caused by these snakes causes pain and suffering to several Brazilians every year, even disproportionately among the regions of our country, who also suffer from underreporting of cases during data collection and organization, making it even more difficult for the real situation in Brazil to be measured, discussed and thus improvements that can be made. , should consist of the implementation of policies aimed at better distribution of therapies at strategic points are implemented.

CONCLUSION

Despite its enormous impact, snakebite envenoming has been characterized as the greatest neglected public health crisis of our time, which disproportionately affects the world's population every year. In Brazil, snake envenoming is, in particular, an important cause of morbidity and mortality in all of its five regions, which between 2012 and 2021 recorded 202,604 envenomings caused only by snakes belonging to the genus *Bothrops*, the main genus of medical importance found in the country. country, responsible for more than 70% of snakebites notified at the Information and Toxicological Assistance Centers. In our results, the prevalence of occurrence and incidence of envenoming with *Bothrops* spp. was concentrated in the North region, followed by the Northeast and Southeast regions. The epidemiological profile of the population affected by *Bothrops* envenoming was quite heterogeneous according to the region of the country, but despite this, these results were consistent with the demographic data provided by the Brazilian Institute of Geography and Statistics, therefore, in the North, Northeast and Center -West most of those patients declared themselves brown, while in the South and Southeast they were white, and most of the patients in Brazil are male. During the period, 766 deaths related to complications caused by *Bothrops* spp. were registered, however more than half of the deaths (n = 282, 37% and 214, 28%) were registered in the North and Northeast, regions where the therapeutic itinerary of patients is marked by delay in the time interval between the accident and the administration of antivenom in one of the two thousand poles of toxicological care in the country, almost always located in capitals and metropolitan regions, which are far from rural (remote) areas. This delay between the accident and specialized care has been correlated with high mortality and lethality rates (CFR) in other epidemiological studies that analyzed some states in isolation in these two regions. When compared to the other regions of the country, the North, by far, is the one that suffers the most from envenoming caused by *Bothrops* spp., with an annual mortality and lethality rate up to ten times higher than the South region, for example. Furthermore, according to our results, the clinical profile of the patients was very similar to each other, because, although a wide variety in the chemical composition of *Bothrops* venoms is recognized, the pattern of manifestations and clinical complications, even if of variable intensity, fall about pain, edema and uncoagulable blood, which, when left untreated, has a high chance of evolving into severe tissue injury and functional loss of limbs (amputations). In this study, we highlighted the importance of establishing and fully functioning the Notification Disease Information System, as well as

the obligation to report envenoming by venomous animals, including snakes. Because, based on this, important health indicators that should promptly serve to prevent and improve the management of the disease in our country can be identified in studies such as these. Still based on our data, we question why envenoming caused by the genus *Bothrops* is more intense in more remote regions of large urban centers, which mainly lack basic health care, and therefore we emphasize that there is an urgent need for the authorities to public and health organizations to improve the therapeutic offer, including the adequate supply of antivenoms in areas that have been “forgotten” for decades, such as the Amazon region, but also to educate communities to know how to act in situations like these.

REFERENCES

- Albuquerque, P.; Paiva, J.; Martins, A.; Meneses, G.; Silva, G.; Buckley, N.; Daher, E. Clinical assessment and pathophysiology of *Bothrops* venom-related acute kidney injury: a scoping review. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, v. 26, 2020.
- Alcântara, J. A.; Bernarde, P. S.; Sachett, J.; Da Silva, A. M.; Valente, S. F.; Peixoto, H. M. Stepping into a dangerous quagmire: Macroecological determinants of *Bothrops* envenomings, Brazilian Amazon. *PLoS ONE*, v. 13, n. 12: e0208532, 2018.
- Alcoba, G.; Ochoa, C.; Babo, M.; Ruiz de Castañeda, R.; Bolon, I. Novel transdisciplinary methodology for cross-sectional analysis of snakebite epidemiology at national scale. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 15, n. 2:e0009023, 2021.
- Aziz, T.; Soares, A.; Stockand, J. Snake Venoms in Drug Discovery: Valuable Therapeutic Tools for Life Saving. *Toxins*, v. 11, n. 564, 2019.
- Bochner, R. & Struchiner, C. J. Epidemiologia dos acidentes ofídicos nos últimos 100 anos no Brasil: uma revisão. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 19, p. 07–16, 2003.
- Bochner, R.; Fizon, J. T.; Machado, C. A Profile of Snake Bites in Brazil, 2001 to 2012. *Journal of Clinical Toxicology*, v. 4, n. 3, 2014.
- Braga, J.; Souza, M.; De Araújo Melo, I.; Faria, L.; Jorge, R. Epidemiology of accidents involving venomous animals in the State of Ceará, Brazil (2007–2019). *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 54, 2021.
- Braitberg, G.; Nimorakiotakis, V.; Yap, C.; Mukaro, V.; Welton, R.; Parker, A.; Knott, J.; Story, D. The Snake Study: Survey of National Attitudes and Knowledge in Envenoming. *Toxins*, v. 13, n. 482, 2021.
- Brasil. Ministério da Saúde (MS). Portaria n.º 1.882, de 16 de dezembro de 1997. Condiciona a transferência de recursos do Piso de Assistência Básica (PAB) aos Municípios habilitados à alimentação regular do banco de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Sinan. *Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília*, 1997.
- Brasil. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de vigilância em saúde. Vigilância de doenças crônicas não transmissíveis. Sistemas de informação em saúde (SIS). Disponível em: < <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/svs/vigilancia-de-doencas-cronicas-nao-transmissiveis/sistemas-de-informacao-em-saude> >. Acesso em: 21 de maio de 2022.
- Cañas, C. A. Brainstem ischemic stroke after to *Bothrops atrox* snakebite. *Toxicon*, v. 120, p. 124-127, 2016.
- Castro, M. C.; Kim, S.; Barberia, L.; Ribeiro, A. F.; Gurzenda, S.; Ribeiro, K. B.; Singer, B. H. Spatiotemporal pattern of COVID-19 spread in Brazil. *Science*, v. 372, n. 6544, p. 821–826, 2021.

Cavalcante, J.; Coutinho, M.; Silva, R.; Rodrigues, E.; Assis, L.; Vasconcelos, M.; Fook, S.; Lima, V. Avaliação terapêutica da incoagulabilidade sanguínea em pacientes envenenados pela serpente *Bothrops erythromelas* (jararaca-da-seca). *Brazilian Journal of Hematology and Hemotherapy*. Amsterdã: Elsevier Editors Ltda, v. 39, p. 1-542, 2017. a

Cavalcante, J.; Silva, R.; Assis, L.; Vasconcelos, M.; Coutinho, M.; Fook, S.; Rodrigues, E.; Lima, V. Avaliação plaquetária em pacientes vítimas de acidente ofídico por *Bothrops erythromelas*. *Brazilian Journal of Hematology and Hemotherapy*. Amsterdã: Elsevier Editors Ltda, v. 39, p. 1- 542, 2017. b

Cavalcante, J.; Silva, R.; Coutinho, M.; Assis, L.; Vasconcelos, M.; Rodrigues, E.; Fook, S.; Lima, V. Disfunções hemostáticas em vítimas de ofidismo por *Bothrops erythromelas* (jararaca-da-seca). *Brazilian Journal of Hematology and Hemotherapy*. Amsterdã: Elsevier Editors Ltda, v. 39, p. 1-542, 2017. c

Cavalcante, J.; Júnior, F.; Jorge, R.; de Almeida, C. Pain modulated by *Bothrops* snake venoms: Mechanisms of nociceptive signaling and therapeutic perspectives. *Toxicon*, v. 201, p. 105-114, 2021.

Cavalcante, J.; De Almeida, C.; Clasen, M., Da Silva, E.; De Barros, L.; Marinho, A.; Dos Santos, L. A fingerprint of plasma proteome alteration after local tissue damage induced by *Bothrops leucurus* snake venom in mice. *Journal of Proteomics*, v. 253, n. 104464, 2022.

Cavalcante, J.; Da Silva, W. R. G. B.; De Oliveira, L.; Brito, Ingrid.; Muller, K.; Vidal, I.; Dos Santos, L.; Jorge, R.; De Almeida, C.; De Lima Bicho, C. Blood plasma proteome alteration after local tissue damage induced by *Bothrops erythromelas* snake venom in mice. *Journal of Proteomics*, v. 269, p. 104742, 2022. b

Chippaux, J. Control of ophidism in Brazil: a model for Africa. *Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases*, v. 16, n. 2, 2010.

Chippaux, J. Epidemiology of envenomings by terrestrial venomous animals in Brazil based on case reporting: from obvious facts to contingencies. *Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases*, v. 21, n. 1, 2015.

Chippaux, J. Snakebite envenoming turns again into a neglected tropical disease! *Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases*, v. 23, n. 1, 2017. a

Chippaux, J. Incidence and mortality due to snakebite in the Americas. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 11, n. 6: e0005662, 2017. b

Chippaux, J.; Massougboji, A.; Habib, A. The WHO strategy for prevention and control of snakebite envenoming: a sub-Saharan Africa plan. *Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases*, v. 25:e20190083, 2019.

Citeli, N.; Cavalcante, M.; Magalhães, M.; Bochner, R. Lista dos Polos de Soro para Atendimento de Acidentes Ofídicos no Brasil. SINITOX. Disponível em www.sinitox.icict.fiocruz.br. 2018.

- Cristino, J.; Salazar, G.; Machado, V.; Honorato, E.; Farias, A. A painful journey to antivenom: The therapeutic itinerary of snakebite patients in the Brazilian Amazon (The QUALISnake Study). *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 15, n. 3: e0009245, 2021.
- Costa, M. K. B.; Da Fonseca, C. S.; Navoni, J. A.; Freire, E. M. X. Snake bite accidents in Rio Grande do Norte state, Brazil: Epidemiology, health management and influence of the environmental scenario. *Tropical Medicine & International Health*, v. 24, n. 4, p. 432–441, 2019.
- Costa, M. K. B.; Alves, R. R. N.; Navoni, J. A.; Freire, E. M. X. Ethnozoology of snakebite victims in a risk area in Northeast Brazil. *Toxicon*, v. 201, p. 155-163, 2021.
- Da Silva-Júnior, L.; Abreu, L.; Rodrigues, C.; Galizio, N.; Aguiar, W.; Serino-Silva, C.; Dos Santos, V.; Costa, I.; Oliveira, L.; Sant'anna, S.; Grego, K.; Tanaka-Azevedo, A.; Rodrigues, L.; De Moraes-Zani, K. Geographic variation of individual venom profile of *Crotalus durissus* snakes. *Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases*, v. 26:e20200016, 2020.
- De Almeida, A.; Mise, Y.; Carvalho, F.; Da Silva, R. Ecological association between socioeconomic, occupational and sanitation factors and the occurrence of scorpionism in Brazil, 2007-2019. *Epidemiologia e Serviços da Saúde*, v. 30, n.4: e2021009, 2021.
- De Marco Almeida, F.; de Castro Pimenta, A.; Oliveira, M.; de Lima, M. Venoms, toxins and derivatives from the Brazilian fauna: valuable sources for drug discovery. *Acta Physiologica Sinica*, v. 67:3, p. 261-270, 2015.
- Favalesso, M.; Cuervo, P.; Casafús, M.; Guimarães, A.; Peichoto, M. Lonomia envenoming in Brazil: na epidemiological overview for the period 2007–2018. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 115, n. 1, p. 9–19, 2021.
- Fletcher, R.; Fletcher, S. W.; Fletcher, G. S. *Epidemiología Clínica*. Wolters Kluwer, 5th ed., 589 p., 2016.
- Graciano, A. R. & De Carvalho, K. C. N. Syndrome associated to snake bite of the *Bothrops* gender: case report. *Revista de Pesquisa em Saúde*, v. 18:1, p. 54-56, 2018.
- Guerra-Duarte, C.; Saavedra-Langer, R.; Matavel, A.; Oliveira-Mendes, B. B. R.; Chavez-Olortegui, C.; Paiva, A. L. B. Scorpion envenoming in Brazil: Current scenario and perspectives for containing na increasing health problem. *PLoS Neglected Tropical Disease*, v. 17, n. 2: e0011069.
- Gutiérrez, J.; Lomonte, B.; Sanz, L.; Calvete, J.; Pla, D. Immunological profile of antivenoms: Preclinical analysis of the efficacy of a polyspecific antivenom through antivenomics and neutralization assays. *Journal of Proteomics*, v. 105, p. 340–350, 2014.
- Gutiérrez, J.; Calvete, J.; Habib, A.; Harrison, R.; Williams, D.; Warrell, D. Snakebite envenoming. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 3, p. 17063, 2017.
- Gutiérrez, J.; Maduwage, K.; Iliyasu, G.; Habib, A. Snakebite envenoming in different national contexts: Costa Rica, Sri Lanka, and Nigeria. *Toxicon: X*, v. 9-10, n. 100066, 2021.

Hatakeyama, D.; Tasima, L.; Bravo-Tobar, C.; Serino-Silva, C.; Tashima, A.; Rodrigues, C.; Tanaka-Azevedo, A. Venom complexity of *Bothrops atrox* (common lancehead) siblings. *Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases*, v. 26, 2020.

Harrison, R.; Hargreaves, A.; Wagstaff, S.; Faragher, B.; Laloo, D. Snake envenoming: a disease of poverty. *PLOS Neglected Tropical Disease*, v. 3, n. 12: e569, 2009.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Rio de Janeiro: 2022. <https://www.ibge.gov.br/na/statistics/social/labor/18391-2010-population-census.html?=&t=destaques>. Acesso em 20 de outubro de 2022. a

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Conheça o Brasil-População Educação. Rio de Janeiro: 2022. <https://educa.ibge.gov.br/jovens.html>. Acesso em 20 de outubro de 2022. b

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. IBGE explica. <https://www.ibge.gov.br/explica/pib.php>. Acesso em 20 de outubro de 2022. c

Jorge, R.; Monteiro, H.; Gonçalves-Machado, L.; Guarnieri, C.; Ximenes, R.; Borges-Nojosa, D.; Pla, D. 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.

Kasturiratne, A.; Wickremasinghe, A. R.; De Silva, N.; Gunawardena, N. K.; Pathmeswaran, A. The global burden of snakebite: a literature analysis and modelling based on regional estimates of envenoming and deaths. *PLOS Medicine*, v. 5, n 11:e218, 2008.

Kasturiratne, A.; Pathmeswaran, A.; Wickremasinghe, A. R.; Jayamanne, S. F.; Dawson, A.; Isbister, G. K.; Laloo, D. G. The socioeconomic burden of snakebite in Sri Lanka. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 11, n. 7:e0005647, 2017.

Kasturiratne, A.; Laloo, D. G.; Janaka De Silva, H. Chronic health effects and cost of snakebite. *Toxicon: X*, v. 9-10, n. 100074, 2021.

Kini, R. & Koh, C. Metalloproteases affecting blood coagulation, fibrinolysis and platelet aggregation from snake venoms: definition and nomenclature of interaction sites. *Toxins*, v. 8, n. 10, p. 284, 2016.

Koh, C. & Kini, R. Biochemists' bliss: harnessing the power of snake toxins to treat cardiovascular diseases. *The Biochemist*, v. 41, n. 6, 2019.

Longbottom, J.; Shearer, F.; Devine, M.; Alcoba, G.; Chappuis, F.; Weiss, D.; Pigott, D. Vulnerability to snakebite envenoming: a global mapping of hotspots. *The Lancet*, v. 392:10148, p. 673-684, 2018.

Luciano, P. M.; Silva, G. E. B.; Azevedo-Marques, M. M. Acidente botrópico fatal. *Medicina (Ribeirão Preto)*, v. 42, n. 1, p. 61-65, 2009.

Mackessy, S. P. *Handbook of venoms and toxins of reptiles*, v. 1, p. 548, 2016.

Magalhães, S. F. V.; Peixoto, H. M.; Moura, N.; Monteiro, W. M., de Oliveira, M. R. F. Snakebite envenomation in the Brazilian Amazon: a descriptive study. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 113, n. 3, p. 143–151, 2019.

Malaque, C. M. S.; Duayer, I. F.; Santoro, M. L. Acute kidney injury induced by thrombotic microangiopathy in two cases of *Bothrops* envenoming. *Clinical Toxicology*, v. 57, n. 1, p. 213-216, 2018.

Minghui, R.; Malecela, M.; Cooke, E.; Abela-Ridder, B. WHO's Snakebite Envenoming Strategy for prevention and control. *The Lancet Global Health*, v. 7:e837-e838, 2019.

Mota Da Silva, A.; Colombini, M.; Moura-Da-Silva, A. M.; Medeiros De Souza, R.; Monteiro, W. M.; Bernarde, P. S. Ethno-knowledge and attitudes regarding snakebites in the Alto Juruá region, Western Brazilian Amazonia. *Toxicon*, 2019.

Oliveira, S.; Alves, E.; Santos, A.; Pereira, J.; Sarraff, L.; Nascimento, E.; Monteiro, W. Factors Associated with Systemic Bleeding in *Bothrops* Envenoming in a Tertiary Hospital in the Brazilian Amazon. *Toxins*, v. 11, n. 1, p. 22, 2019.

Oliveira, S.; Alves, E.; Santos, A.; Nascimento, E., Pereira, J.; Silva, I.; Monteiro, W. Bleeding Disorders in *Bothrops atrox* Envenomings in the Brazilian Amazon: Participation of Hemostatic Factors. *Toxins*, v. 12, n. 9, p. 554, 2020.

Patra, A. & Mukherjee, A. Assessment of snakebite burdens, clinical features of envenoming, and strategies to improve snakebite management in Vietnam. *Acta Tropica*, v. 216:105833, 2021.

Roberts, N.; Johnson, E.; Zeng, S.; et al. Global mortality of snakebite envenoming between 1990 and 2019. *Nature Communications*, v. 13, n. 6160, 2022.

Sachett, J. D. A. G.; Da Silva, A. M.; Dantas, A. W. C. B.; Dantas, T. R.; Colombini, M.; Da Silva, A. M. M.; Bernarde, P. S. Cerebrovascular accidents related to snakebites in the Amazon - two case reports. *Wilderness & Environmental Medicine*, v. 31, n. 3, p. 337-343, 2020.

Salomão, M.; Luna, K.; Machado, C. Epidemiology of accidents by venomous animals and distribution of antivenom: state of art and world status. *Revista Salud Pública*, v. 20, n. 4, p. 523-529, 2018.

Schulz, R. D. S.; Queiroz, P. E. S.; Bastos, M. D. C.; Miranda, E. A.; Jesus, H. D. S. D.; Gatis, S. M. P. Tratamento da ferida por acidente ofídico: caso clínico. *CuidArte, Enfermagem*, p. 172-17, 2016.

Seifert, S. A.; Armitage, J. O.; Sanchez, E. E. Snake Envenoming. *The New England Journal of Medicine*, v. 386, n. 1, p. 68-78, 2022.

Silva De Oliveira, S.; Campos Alves, E.; Dos Santos, A.; Freitas Nascimento, E.; Tavares Pereira, J. P.; Mendonça Da Silva, I.; Monteiro, W. M. *Bothrops* snakebites in the Amazon: recovery from hemostatic disorders after Brazilian antivenom therapy. *Clinical Toxicology*, v. 58, n. 4, p. 266-274, 2020.

Silva, J. L.; Da Fonseca, W. L.; Da Mota Da Silva, A.; Amaral, G. L. G; Do Ortega, G. P.; Oliveira, A; Bernarde, P. S. Venomous snakes and people in a floodplain forest in the Western Brazilian Amazon: Potential risks for snakebites. *Toxicon*, v. 187, p. 232 - 244. 2020.

SINAN - Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Ministério da Saúde do Brasil. Brasília: 2022. Disponível em: < <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinannet/cnv/animaisbr.def> >. Acesso em: 12 de abril de 2022. a

SINAN - Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Ministério da Saúde do Brasil. Brasília: 2022. Disponível em: < <http://portalsinan.saude.gov.br/acidente-por-animais> peconhentos#:~:text=Essa%20import%C3%A2ncia%20se%20d%C3%A1%20pelo,um%20dos%20agravos%20mais%20notificados >. Acesso em: 20 de maio de 2022. b

Simizo, A.; Kitano, E.; Sant'anna, S.; Grego, K.; Tanaka-Azevedo, A.; Tashima, A. Comparative gender peptidomics of *Bothrops atrox* venoms: are there differences between them? *Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases*, v. 26, 2020.

Sunitha, K.; Hemshekhar, M.; Thushara, R.; Santhosh, M.; Sundaram, M.; Kemparaju, K.; Girish, K. Inflammation and oxidative stress in viper bite: an insight within and beyond. *Toxicon*, v. 98, p. 89-97, 2015.

Tasoulis, T. & Isbister, G. A review and database of snake venom proteomes. *Toxins*, v. 9, n. 9, p. 290, 2017.

Tavares, A.; Araújo, K.; Marques, M.; Leite, R. Epidemiology of the injury with venomous animals in the state of Rio Grande do Norte, Northeast of Brazil. *Ciência e Saúde Coletiva*, v. 25, n. 5, p. 1967-1978, 2020.

Teixeira, C.; Fernandes, C.; Leiguez, E.; Chudzinski-Tavassi, A. Inflammation induced by platelet-activating viperid snake venoms: perspectives on thromboinflammation. *Frontiers in Immunology*, 2082, 2019.

The Lancet. Snake-bite envenoming: a priority neglected tropical disease. *The Lancet*, v. 390:10089, p2, 2017.

The Lancet. Snakebite - emerging from the shadow of neglect. *Lancet*, v. 393: 2175, 2019.

The Reptile Database. Superfamily Colubroidea, família Viperidae. Disponível em: < https://reptiledatabase.reptarium.cz/advanced_search?taxon=snake&genus=124reas124e124&submit=Search > Acesso em: 22 de outubro de 2022.

Valle, L.; Silva, D.; Magalhães, P.; Mattos, P.; Leal, J. Amputação bilateral de extremidades inferiores após acidente botrópico grave: relato de um caso. *Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo*, v. 53, n. 2, p. 81-84, 2018.

Vikrant, S.; Jaryal, A.; Gupta, D.; Parashar, A. Epidemiology and outcome of acute kidney injury due to venomous animals from a subtropical region of India. *Clinical Toxicology (Phila)*, v. 57, n. 4, p. 240-245, 2019.

Ward-Smith, H.; Arbuckle, K.; Naude, A.; Wüster, W. Fangs for the Memories? A Survey of Pain in Snakebite Patients Does Not Support a Strong Role for Defense in the Evolution of Snake Venom Composition. *Toxins*, v. 12, ed. 3, 2020.

Warrell, D. Venomous Bites, Stings, and Envenoming: An Update. *Infectious Disease Clinics of North America*, v. 33, n. 1, p. 17-38, 2019.

Wen, F.; Monteiro, W.; Da Silva, A. M.; Tambourgi, D.; Da Silva, I. M.; Sampaio, V.; Dos Santos, M.; Sachett, J.; Ferreira, L.; Kalil, J. Snakebites and Scorpion Stings in the Brazilian Amazon: Identifying Research Priorities for a Largely Neglected Problem. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 9:e0003701, 2015.

World Health Organization - WHO. Addressing the burden of snakebite envenoming, Geneva: World Health Organization, 2018.

World Health Organization - WHO. Snakebite Envenoming: a strategy for prevention and control. Geneva: World Health Organization, 2019.

Zambelli, V.; Picolo, G.; Fernandes, C.; Fontes, M.; Cury, Y. Secreted phospholipases A2 from animal venoms in pain and analgesia. *Toxins*, v. 9, n. 12, p. 406, 2017.

ANEXOS

1 – Ficha Individual de Notificação (FIN). Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. SINAN

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO		Nº				
FICHA DE NOTIFICAÇÃO								
Dados Gerais	1	Tipo de Notificação 1 - Negativa 2 - Individual 3 - Surto 4 - Inquérito Tracoma			<input type="checkbox"/>			
	2	Agravado/doença		3	Data da Notificação			
	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-Amarelo 4-Parda 5-Indígena 9- Ignorado
Notificação de Surto	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
	17	Data dos 1ºs Sintomas do 1º Caso Suspeito		19	Local Inicial de Ocorrência do Surto 1 - Residência 2 - Hospital / Unidade de Saúde 3 - Creche / Escola 4 - Asilo 5 - Outras Instituições (alojamento, trabalho) 6- Restaurante/ Padaria 7 - Eventos 8 - Casos Dispersos no Bairro 9- Casos Dispersos Pelo Município 10 - Casos Dispersos em mais de um Município 11 - Outros Especificar			
	18	Nº de Casos Suspeitos/ Expostos						
Dados de Residência	20	UF	21	Município de Residência	Código (IBGE)	22	Distrito	
	23	Bairro		24	Logradouro (rua, avenida,...)		Código	
	25	Número	26	Complemento (apto., casa, ...)		27	Geo campo 1	
	28	Geo campo 2		29	Ponto de Referência		30	CEP
	31	(DDD) Telefone		32	Zona 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado	33	País (se residente fora do Brasil)	
Notificante	Município/Unidade de Saúde							
	Nome			Função		Assinatura		
Notificação			Sinan NET		SVS 17/07/2006			

DADOS COMPLEMENTARES

(ANOTAR TODOS OS DADOS DISPONÍVEIS NO MOMENTO DA NOTIFICAÇÃO)

Notificação Individual	01 Data da coleta da 1ª amostra da sorologia	02 Data da coleta da 1ª amostra de outra amostra	03 Especificar tipo de exame :		
	04 Óbito ? 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	<input type="checkbox"/>	05 Contato com caso semelhante ? 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		
	06 Presença de exantema ? 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	<input type="checkbox"/>	07 Data do início do exatema	08 Presença de petéquias ou sufusões hemorrágicas ? 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	
	09 Foi realizado líquor ? 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	<input type="checkbox"/>	10 Resultado da bacterioscopia :		
	11 O paciente tomou vacina contra agravo notificado neste impresso? 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	<input type="checkbox"/>	12 Data da última dose tomada	13 Ocorreu hospitalização ? 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	14 Data da hospitalização
	15 UF	16 Município do hospital	Código (IBGE)	17 Nome do hospital	Código
	18 Hipóteses diagnósticas no momento da notificação				
	1ª Hipótese Diagnóstica - CID 10: _____				
	2ª Hipótese Diagnóstica - CID 10: _____				
	Local prov. infecção	19 Local provável de infecção (classificação provisória)			
Pais: _____		UF <input type="text"/>	Município: _____		
	Distrito: _____		Bairro: _____		

Dados Complementares/ Notificação

SVS - 17/07/2006

2 - Ficha de notificação/conclusão. Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. SINAN

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO		FICHA DE NOTIFICAÇÃO/CONCLUSÃO		Nº					
Dados Gerais	1	Tipo de Notificação		2 - Individual							
	2	Agravado/doença		Código (CID10)	3	Data da Notificação					
	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	11	Sexo M - Masculino F - Feminino 1 - Ignorado	12	Gestante	13	Raça/Cor			
Dados de Residência	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			
	17	UF	18	Município de Residência		Código (IBGE)	19	Distrito			
Conclusão	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)			
Informações complementares e observações	31	Data da Investigação		32	Classificação Final		33	Critério de Confirmação/Descarte			
	Local Provável da Fonte de Infecção		34		O caso é autóctone do município de residência?		35		UF	36	País
	37	Município		Código (IBGE)	38	Distrito		39	Bairro		
	40	Doença Relacionada ao Trabalho		41	Evolução do Caso		1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado			1 - Cura 2 - Óbito pelo agravo notificado 3 - Óbito por outras causas 9 - Ignorado	
	42	Data do Óbito		43		Data do Encerramento					
Investigador	Município/Unidade de Saúde		Cód. da Unid. de Saúde								
	Nome		Função		Assinatura						
	Notificação/conclusão		Sinan NET		SVS 27/09/2005						

3 - Lista de doenças de notificação compulsória no Brasil que apresentam notificação imediata, isto é menor que 24 horas a partir de sua ocorrência. Adaptado de Brasil, 2020.

DOENÇA OU AGRAVO (Periodicidade de notificação < 24 horas)					
1	a. Acidente de trabalho com exposição a material biológico	15	Esquistossomose	33	Leptospirose
	b. Acidente de trabalho: grave, fatal e em crianças e adolescentes	16	Evento de Saúde Pública (ESP) que se constitua ameaça à saúde pública	34	a. Malária na região amazônica
2	Acidente por animal peçonhento	17	Eventos adversos graves ou óbitos pós vacinação		b. Malária na região extra-Amazônica
3	Acidente por animal potencialmente transmissor da raiva	18	Febre Amarela	35	Óbito: a. Infantil; b. Materno
4	Botulismo	19	a. Febre de Chikungunya	36	Poliomielite por poliovírus selvagem
5	Cólera		b. Febre de Chikungunya em áreas sem transmissão	37	Peste
6	Coqueluche		c. Óbito com suspeita de Febre de Chikungunya	38	Raiva humana
7	a. Dengue - Casos	20	Febre do Nilo Ocidental e outras arboviroses de importância em saúde pública	39	Síndrome da Rubéola Congênita
	b. Dengue - Óbitos	21	Febre Maculosa e outras Rickettsioses	40	Doenças Exantemáticas: a. Sarampo. Rubéola
8	Difteria	22	Febre Tifoide	41	Sífilis: a. Adquirida; b. Congênita; c. Em gestante
9	a. Doença de Chagas Aguda	23	Hanseníase	42	Síndrome da Paralisia Flácida Aguda
	b. Doença de Chagas Crônica	24	Hantavirose	43	Síndrome Respiratória Aguda Grave associada a Coronavírus. SARS-CoV. MERS- CoV
10	Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ)	25	Hepatites virais	44	Tétano: a. Acidental b. Neonatal
11	a. Doença Invasiva por "Haemophilus Influenza"	26	HIV/AIDS - Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana ou Síndrome da Imunodeficiência Adquirida	45	Toxoplasmose gestacional e congênita
	b. Doença Meningocócica e outras meningites	27	Infecção pelo HIV em gestante, parturiente ou puérpera e Criança exposta ao risco de transmissão vertical do HIV	46	Tuberculose
12	Doenças com suspeita de disseminação intencional: a. Antraz pneumônico. b. Tularemia. c. Varíola	28	Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	47	Varicela - caso grave internado ou óbito
13	Doenças febris hemorrágicas emergentes/reemergentes: a. Arenavírus; b. Ebola; c. Marburg; d. Lassa; e. Febre purpúrica brasileira	29	Influenza humana produzida por novo subtipo viral	48	a. Violência doméstica e/ou outras violências
14	a. Doença aguda pelo vírus Zika	30	Intoxicação Exógena (por substâncias químicas, incluindo agrotóxicos, gases tóxicos e metais pesados)		b. Violência sexual e tentativa de suicídio
	b. Doença aguda pelo vírus Zika em gestante	31	Leishmaniose Tegumentar Americana		
	c. Óbito com suspeita de doença pelo vírus Zika	32	Leishmaniose Visceral		