



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA  
MESTRADO EM SAÚDE PÚBLICA**

**ELAINE CRISTINA ARAÚJO MEDEIROS DE SOUZA RODRIGUES**

**AVALIAÇÃO DOS ACIDENTES POR SERPENTES DO GÊNERO *BOTHROPS***

**CAMPINA GRANDE - PB**

**2018**

**ELAINE CRISTINA ARAÚJO MEDEIROS DE SOUZA RODRIGUES**

**AVALIAÇÃO DOS ACIDENTES POR SERPENTES DO GÊNERO *BOTHROPS***

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública da Universidade Estadual da Paraíba como requisito necessário para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública, Área de concentração: Saúde Pública.

Orientadora: Profa. Dra. Sayonara Maria Lia Fook

CAMPINA GRANDE - PB

2018

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.

R696a Rodrigues, Elaine Cristina Araújo Medeiros de Souza.  
Avaliação dos acidentes por serpentes do gênero *Bothrops* [manuscrito] / Elaine Cristina Araújo Medeiros de Souza Rodrigues. - 2018.  
69 p. : il. colorido.  
Digitado.  
Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Universidade Estadual da Paraíba, Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa, 2018.  
"Orientação : Profa. Dra. Sayonara Maria Lia Fook , Coordenação do Curso de Farmácia - CCBS."  
1. Animais peçonhentos. 2. Mordeduras de serpentes. 3. *Bothrops*. 4. Imunização passiva. I. Título  
21. ed. CDD 597.96

**ELAINE CRISTINA ARAÚJO MEDEIROS DE SOUZA RODRIGUES**

**AVALIAÇÃO DOS ACIDENTES POR SERPENTES DO GÊNERO *BOTHROPS***

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública da Universidade Estadual da Paraíba como requisito necessário para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública, Área de concentração: Saúde Pública.

**Aprovado em: 27/09/2018.**

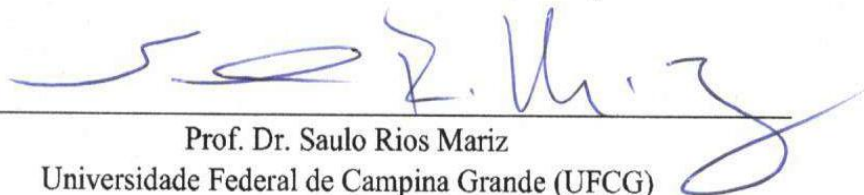
**BANCA EXAMINADORA**



Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Sayonara Maria Lia Fook (Orientadora)  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Tânia Maria Ribeiro Monteiro de Figueiredo  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof. Dr. Saulo Rios Mariz  
Universidade Federal de Campina Grande (UFCG)

*“Bom mesmo é ir a luta com determinação, abraçar a vida com paixão, perder com classe e vencer com ousadia, porque o mundo pertence a quem se atreve, e a vida é muito para ser insignificante.”*

*Augusto Branco*

*Dedico*

*Ao meu marido Diogo,  
meus pais, Fátima e Edson (in memoriam),  
meus irmãos, Karyna e Kemerson,  
por sempre acreditarem em mim,  
pela confiança, incentivo, amor incondicional  
cumplicidade e companheirismo de sempre.*

*Amo vocês!*

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus, Pai e Amigo, pela dádiva da vida e por sua eterna fidelidade. Por ser meu guia e meu porto seguro. Pelo discernimento e força para seguir em frente, apesar das tribulações e pedras encontradas no caminho.

Ao meu marido, cúmplice, amor da minha vida e um dos maiores apoiadores para conclusão deste mestrado, Diogo Rodrigues, pela sua paciência e compreensão, por me aturar, me ajudar e me fazer feliz. Sou imensamente grata a Deus por ter cruzado nossos caminhos pelos corredores desta universidade e por abençoar nosso relacionamento.

A minha família, por ser minha base, meu abrigo e minha eterna alegria, da qual tenho grande orgulho em fazer parte. Em especial aos meus pais, Edson (*in memoriam*) e Fátima, pelo incentivo, exemplo, carinho e amor incondicionais que fizeram de mim o que sou hoje. Aos meus irmãos, Karyna e Kemerson, pela atenção e cumplicidade. Aos meus sobrinhos, Vitor e Matheus, por iluminar meu caminho com seus sorrisos e me “aperrear” com suas travessuras. Aos meus avós, Seu Narciso (*in memoriam*) e Vovó Guia, e a minha amiga Diana, por estarem sempre aqui ao lado para me ajudar. Aos tios, primos e cunhados que de alguma forma me apoiaram nesta caminhada. Amo muito vocês!

A minha orientadora, Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Sayonara Maria Lia Fook, por sua dedicação, gentileza, disponibilidade e conhecimento transmitido. Tenho uma admiração enorme pelo ser humano e profissional que a senhora é!

A banca examinadora, Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Tânia Maria Ribeiro Monteiro de Figueiredo e Prof Dr Saulo Rios Mariz, pela compreensão mediante as tribulações que surgiram nos meses finais para minha defesa, e por suas valiosas contribuições objetivando a melhoria deste trabalho.

Aos amigos Amanda, Agberto e meu sobrinho do coração Heitor, por me alegrarem e renovarem minhas energias a cada novo encontro.

Aos funcionários e estagiários do Ciatox/CG e do Hospital de Emergência e Trauma Dom Luiz Gonzaga Fernandes, em especial aos queridos Alba, Vitor, Aline e Núbia, pela parceria de sempre, amizade que vai além da distância e grandes ensinamentos. As meninas do Certbio: Rejane (companheira de pesquisa), Raquel, Letícia e Mayrla Emília pelos trabalhos desenvolvidos e conversas produtivas.

Aos novos amigos que conheci em Quixeramobim-CE, cidade que me acolheu de braços abertos, onde resido e trabalho atualmente, que nem imaginam o quanto colaboraram para a finalização deste trabalho e que me ajudaram de diversas formas e em vários momentos nestes últimos meses. Não me atreverei a citar nomes (pois a memória é falha e não quero cometer equívocos), mas saibam que todos já são muito especiais para mim.

Agradeço a coordenação, aos professores e funcionários do Mestrado em Saúde Pública, que colaboraram com seu conhecimento para meu aperfeiçoamento profissional e pessoal.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de mestrado.

Enfim, a todos aqueles que contribuíram direta ou indiretamente na elaboração deste trabalho, quer criticando, quer incentivando, gostaria de manifestar meus sinceros agradecimentos.



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Classificação quanto à gravidade e soroterapia recomendada para acidente botrópico .....	22
--	----

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Distribuição geográfica dos principais ofídios peçonhentos no Brasil .....	14
<b>Figura 2</b> – Distribuição geográfica da espécie <i>B. erythromelas</i> no Nordeste do Brasil .	15
<b>Figura 3</b> - Modelo clássico da cascata de coagulação: vias intrínsecas e extrínsecas ....	18
<b>Figura 4</b> – Macrorregiões de Saúde do Estado da Paraíba, Brasil. 2018 .....	26

## **ABREVIATURAS E SIGLAS**

**ANVISA** – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

**CIATox** – Centro de Informação e Assistência Toxicológica

**GRS** – Gerência Regional de Saúde

**INR** – *International Normalized Ratio* (Razão Normalizada Internacional)

**IRA** – Insuficiência Renal Aguda

**MRS** – Macrorregião de Saúde

**MS** – Ministério da Saúde

**SAB** – Soro Antibotrópico

**SABC** – Soro Antibotrópico-crotálico

**SABL** – Soro Antibotrópico-laquélico

**SAV** – Soro Antiveneno

**SES** – Secretaria Estadual de Saúde

**SINAN** – Sistema Nacional de Informação de Agravos de Notificação

**TC** – Tempo de Coagulação

**TP** – Tempo de Protrombina

**TS** – Tempo de Sangramento

**TTPA** – Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada

**WHO** – *World Health Organization* (Organização Mundial de Saúde)

## RESUMO

**Introdução:** Há muitos anos, os acidentes ofídicos configuram-se como uma das principais doenças tropicais negligenciadas no mundo. No Brasil, as serpentes do gênero *Bothrops* são responsáveis pelo maior número de casos registrados. O veneno destas serpentes possui ações: coagulante, proteolítica e hemorrágica, que desencadeiam manifestações locais e sistêmicas no organismo da vítima. Nestes acidentes, o diagnóstico eficaz e a administração precoce da soroterapia antibotrópica tornam-se indispensáveis para neutralização do veneno e favorecimento de um melhor prognóstico para o acidentado. **Objetivo:** Avaliar os acidentes botrópicos, quanto ao perfil epidemiológico, clínico, laboratorial e possíveis repercussões após mudanças no tratamento soroterápico, dos casos notificados no Centro de Informação e Assistência Toxicológica, localizado no município de Campina Grande-PB (CIATox-CG), no período entre agosto de 2015 e julho de 2017. **Metodologia:** Foi realizado um estudo transversal retrospectivo e comparativo. Dois grupos foram estabelecidos: um grupo composto pelos casos de acidentes botrópicos notificados entre agosto de 2015 e julho de 2016, que foram tratados de acordo com o Manual de Diagnósticos e Tratamentos de Acidentes por Animais Peçonhentos; e outro grupo constituído pelos casos registrados entre agosto de 2016 e julho de 2017, os quais foram submetidos ao tratamento soroterápico segundo as novas diretrizes da Nota Informativa nº 25 de 2016 do Ministério da Saúde. Os dados foram coletados com base na Ficha de Notificação Individual do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN/MS) e foi elaborado um questionário para coleta de dados complementares referentes aos exames e soroterapia empregada. Posteriormente, os dados foram organizados em planilha do *software Microsoft Office Excel 2013* e importados para o *software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 17.0)*. Em seguida foram realizadas análises estatísticas, como cálculo de frequências e aplicação do teste de *Mann-Whitney* para verificação de associação entre variáveis. **Resultados:** Dos 294 casos analisados, observou-se uma maior incidência de pacientes do gênero masculino, agricultores e alfabetizados. Os membros inferiores foram os mais acometidos. As principais manifestações clínicas locais apresentadas foram dor, edema e as sistêmicas foram cefaleia e alterações hemorrágicas. A maioria dos casos foi classificada como leve. Foram constatadas diferenças estatísticas significantes na mudança da soroterapia no que se refere ao ‘total de ampolas administradas’ (antes das mudanças na soroterapia, eram administradas cerca de nove ampolas por acidente, e diminuiu para seis atualmente) e ‘dias de internação’ (antes com mediana de três para quatro dias). **Conclusão:** A prevalência de coagulopatias e a necessidade de soroterapia adicional para a normalização do quadro clínico das vítimas de acidentes botrópicos indicam que as individualidades regionais pertinentes à espécie de serpente endêmica na Paraíba devem ser consideradas na estimativa do uso de ampolas do soro antiveneno pelos serviços de saúde.

**PALAVRAS-CHAVE:** Animais peçonhentos; Mordeduras de serpentes; *Bothrops*; Imunização passiva.

## ABSTRACT

**Introduction:** For many years, snakebites have become one of the most neglected tropical diseases in the world. In Brazil, Bothrops snakes are responsible for the highest number of recorded cases. The venom of these snakes has actions: coagulant, proteolytic and hemorrhagic, which trigger local and systemic manifestations in the body of the victim. In these accidents, the effective diagnosis and the early administration of the antivenom serum therapy are indispensable for neutralization of the poison and favoring a better prognosis for the injured. **Objective:** To evaluate the bothropic, epidemiological, clinical, laboratorial and possible repercussions after changes in the serotherapeutic treatment, of the cases reported in the Information Center and Toxicological Assistance, located in the city of Campina Grande-PB (CIATox-CG), in the period between August 2015 and July 2017. **Methodology:** A retrospective and comparative cross-sectional study was carried out. Two groups were established: a group composed of cases of bothropic accidents reported between August 2015 and July 2016, which were treated according to the Manual of Diagnosis and Treatments of Accidents by Poisonous Animals; and another group constituted by the cases registered between August 2016 and July 2017, which were submitted to the serotherapeutic treatment according to the new guidelines of Information Bulletin nº 25 of 2016 of the Ministry of Health. Data were collected based on the Individual Notification Form (SINAN / MS), and a questionnaire was prepared for the collection of complementary data regarding the examinations and serum therapy used. Subsequently, the data were organized into a spreadsheet of Microsoft Office Excel 2013 software and imported into the Statistical Package for Social Sciences software (SPSS 17.0). Statistical analyzes were then performed, such as frequency calculation and Mann-Whitney test to verify association between variables. **Results:** Of the 294 cases analyzed, there was a higher incidence of male patients, farmers and literates. The lower limbs were the most affected. The main local clinical manifestations presented were pain, edema and the systemic ones were headache and hemorrhagic alterations. Most cases were classified as mild. There were statistically significant differences in the change in serum therapy for 'total ampoules administered' (prior to changes in serum therapy, about nine ampoules per accident were administered, and decreased to six currently) and 'days of hospitalization' (before with median from three to four days). **Conclusion:** The prevalence of coagulopathies and the need for additional serum therapy to normalize the clinical picture of the victims of bothropic accidents indicate that the regional individuals pertinent to the endemic snake species in Paraíba should be considered in the estimation of the use of antivenom serum ampoules by the services of health.

**KEYWORDS:** Poisonous animals; Bites by Snakes; *Bothrops*; Serotherapy.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>13</b>
1.1	EPIDEMIOLOGIA DOS ACIDENTES OFÍDICOS .....	13
1.2	SERPENTES DO GÊNERO <i>BOTHROPS</i> .....	15
1.3	HEMOSTASIA E AÇÃO DO VENENO BOTRÓPICO .....	17
1.4	ACIDENTE BOTRÓPICO: MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO .....	20
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>25</b>
2.1	OBJETIVO GERAL .....	25
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	25
<b>3</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>26</b>
3.1	TIPO DE PESQUISA .....	26
3.2	LOCAL E POPULAÇÃO DA PESQUISA .....	26
3.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO .....	27
3.4	INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS .....	28
3.5	PROCEDIMENTO DE COLETA DE DADOS .....	29
3.6	PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS .....	29
3.7	ASPECTOS ÉTICOS .....	30
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>31</b>
	ARTIGO - Acidentes por serpentes do gênero <i>Bothrops</i> : mudanças no tratamento soroterápico e possíveis implicações	
<b>5</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>55</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>57</b>
	<b>ANEXOS</b>	
	<b>APÊNDICES</b>	

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 EPIDEMIOLOGIA DOS ACIDENTES OFÍDICOS

Em virtude de sua alta incidência, grande potencial de morbimortalidade e forte impacto socioeconômico, os acidentes por animais peçonhentos representam um importante problema de Saúde Pública nos países tropicais e subtropicais, caracterizando-se como emergência clínica, principalmente quando envolve crianças e idosos (BARRETO et al., 2010; GUTIÉRREZ; THEAKSTON; WARRELL, 2006; MESCHIAL et al., 2013; SANTOS et al., 2010).

As mudanças no ambiente, produzidas pelo homem, em decorrência da urbanização, interferem diretamente nas condições de qualidade e disponibilidade de habitats para os animais propiciando o contato destes com os humanos (OLIVEIRA; COSTA; SASSI, 2013).

Em 2009, a Organização Mundial de Saúde (OMS) incluiu os acidentes por animais peçonhentos na lista de Doenças Tropicais Negligenciadas, em particular, os acidentes ofídicos. Na maioria dos casos, estes acidentes acometem populações de baixa renda, residentes em áreas rurais, com pouco ou nenhum acesso a serviços de saúde (BERTOLOZZI; SCATENA; FRANÇA, 2015; OLIVEIRA; COSTA; SASSI, 2013).

Por ano, estima-se que ocorram no mundo, cerca de um a 2,5 milhões de envenenamentos decorrentes por acidentes ofídicos, resultando no óbito de aproximadamente 94 a 125 mil vítimas/ano (CAMPLESI et al., 2017; CHIPPAUX, 1998; KASTURIRATNE et al., 2008). Se levar em consideração o número de picadas que não levam ao envenenamento, este número chama ainda mais atenção chegando a cerca de 5 milhões de picadas por cobra/ano (KASTURIRATNE et al., 2008).

No panorama mundial, registrando cerca de 81 mil casos por ano, a Índia é considerada o país com maior incidência de envenenamentos por serpentes. Também apresentam elevado número de casos: Sri Lanka (33.000), Brasil (30.000), Vietnã (30.000), México (28.000) e Nepal (20.000) (KASTURIRATNE et al., 2008). Levando em consideração os países da América do Sul, o Brasil é o que apresenta a maior incidência de acidentes com serpentes/ano (SARAIVA et al., 2012).

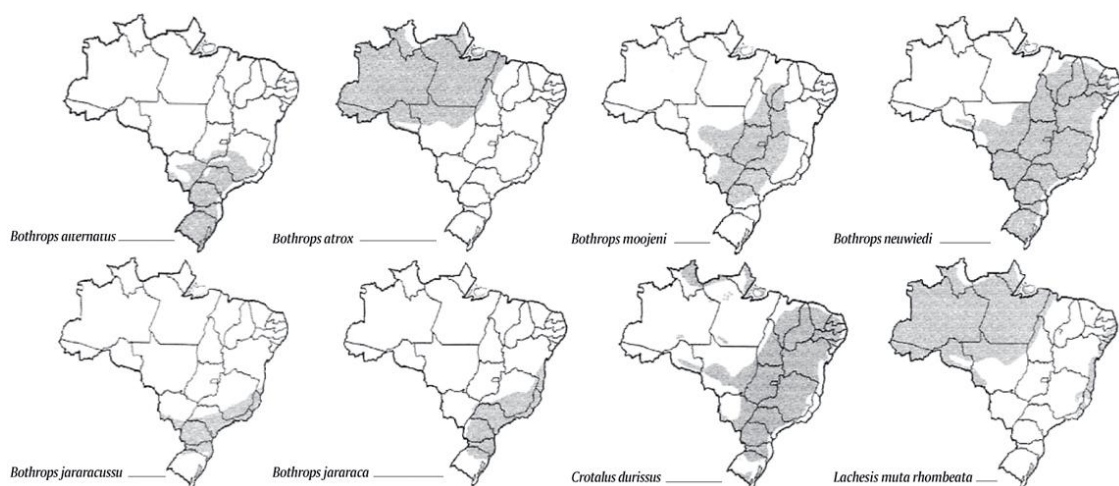
De acordo com o Ministério da Saúde, dentre as regiões brasileiras, o Nordeste apresenta a menor incidência anual de acidentes ofídicos (7,65 casos/100.000 habitantes). Contudo, apresenta o maior índice de letalidade (0,81%) quando comparada com as regiões, Centro-Oeste (0,63%), Norte (0,53%), Sul (0,33%)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

Nordeste, as notificações dos acidentes ofídicos na Paraíba apresentam uma incidência anual de casos (9,53 casos/100 mil habitantes) menor do que a nacional (13,9 casos/100 mil habitantes), no entanto maior que a média do Nordeste (7,65 casos/100 mil habitantes) (BRASIL, 2001; LEITE et al., 2013).

Em virtude da ampla variedade de espécies encontradas na fauna brasileira, considerada uma das mais diversificadas do mundo, é possível identificar duas famílias de serpentes peçonhentas e de importância médica: a *Viperidae*, representada pelos gêneros: *Bothrops* (responsáveis por cerca de 75- 90% dos acidentes no país), *Crotalus* (6-9%) e *Lachesis* (1%); e a família *Elapidae*, representada pelo gênero *Micrurus* (0,5%) (ALBUQUERQUE, 2013; LEITE et al., 2013; MACHADO; BOCHNER; FISZON, 2012).

O Nordeste do Brasil abriga cerca de 43% das serpentes de interesse médico nacional. Até o momento foram identificadas 25 espécies, sendo: 12 pertencentes ao gênero *Bothrops* (*B. atrox*, *B. brazili*, *B. erythromelas*, *B. jararaca*, *B. jararacussu*, *B. leucurus*, *B. lutzi*, *B. marajoensis*, *B. moojeni*, *B. muriciensis*, *B. neuwiedi* e *B. pirajai*), nove do gênero *Micrurus* (*M. brasiliensis*, *M. corallinus*, *M. filiformis*, *M. hemprichii*, *M. ibiboboca*, *M. leminiscatus*, *M. psyches*, *M. surinamensis* e *M. spixii*), dois *Bothriopsis* (*B. bilineata* e *B. taeniata*), *Crotalus durissus* e *Lachesis muta*. Dentre estas, as espécies que possuem distribuição mais ampla no Nordeste são: *Crotalus durissus* (registrada em todos os estados nordestinos), *Bothrops erythromelas* (exceto no estado do Maranhão) e *Bothrops leucurus* (exceto no estado do Piauí) (LEITE et al., 2013; LIRA-DA-SILVA et al., 2009).

Na Figura 1 é possível observar a distribuição geográfica das principais serpentes peçonhentas envolvidas em acidentes no Brasil.

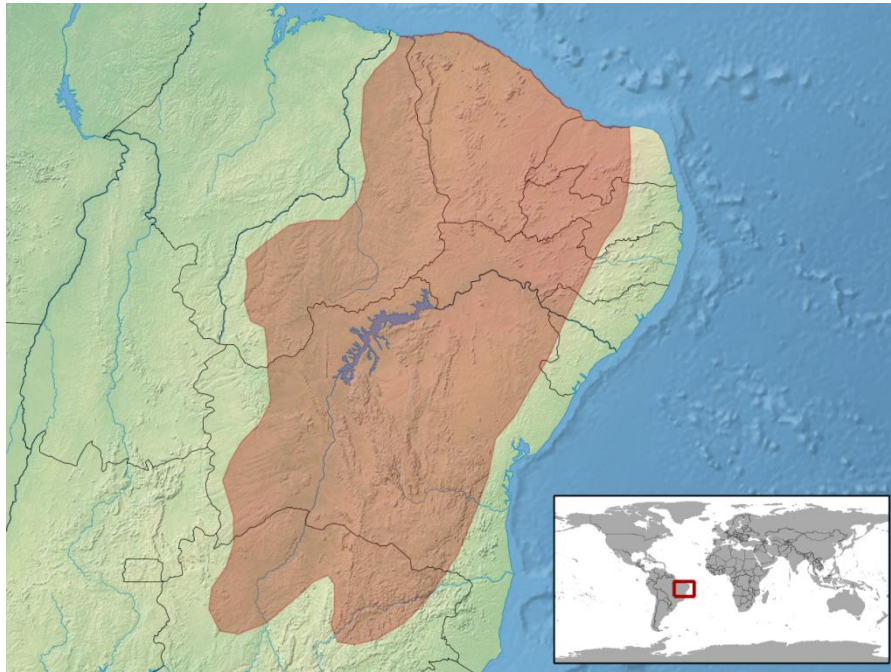


**Figura 1** – Distribuição geográfica dos principais ofídios peçonhentos no Brasil.

**Fonte:** Serpentes Peçonhentas do Brasil (MELGAREJO, 2003).



Em um estudo realizado no estado da Paraíba, entre 2005 e 2010, foram registrados 1.938 casos de acidentes botrópicos, correspondente a cerca de 63% das notificações da região<sup>10</sup>. As espécies *B. erythromelas*, *B. leucurus* e *B. neuwiedi* são consideradas endêmicas nesta região (OLIVEIRA et al., 2010). A Figura 2 representa a distribuição da *B. erythromelas* em todo o Nordeste do Brasil, nos estados de Alagoas, Bahia, Ceará, Paraíba, Pernambuco, Piauí, Rio Grande do Norte e Sergipe.



**Figura 2** – Distribuição geográfica da espécie *B. erythromelas* no Nordeste do Brasil.  
**Fonte:** *Bothrops erythromelas* (MARTINS, 2010).

## 1.2 SERPENTES DO GÊNERO *BOTHROPS*

As serpentes do gênero *Bothrops* são popularmente conhecidas como jararaca (*B. jararaca*, *B. atrox*, *B. moojeni*), jararaca-da-seca (*B. erythromelas*), jararacuçu (*B. jararacussu*), caiçaca (*B. moojeni*), cotiara (*B. cotiara*), jararaca-pintada (*B. neuwiedi*), urutu-cruzeiro (*B. alternatus*), entre outros (BERNARDE, 2009).

A palavra *Bothrops* possui origem grega (*bothros* = fosseta; *ops* = olho ou face), e diz respeito à fosseta loreal localizada entre as narinas e os olhos das serpentes peçonhentas (MACHADO, 2010). Este pequeno orifício consiste em um órgão sensorial termorreceptor possibilitando a detecção da presa através da sua temperatura e auxiliando na caça em ambientes escuros (BERNARDE, 2009).

As serpentes da família *Viperidae* são caracterizadas por apresentar, além da fosseta loreal, pupilas verticais (evidenciando uma melhor adaptação a vida noturna); cabeça

triangular coberta por pequenas escamas diferentes do restante do corpo e dentição solenóglifa (presas tubulares retráteis ligadas à glândula da peçonha) que são projetadas para realizar o ataque a presa. O tamanho dos animais pode variar de 40 cm a 2 metros de comprimento, possuindo variedades de cores e desenhos com cauda geralmente em escamas subcaudais distribuídas em pares (BARRAVIERA, 1999; BERNARDE, 2009; CUNHA; MARTINS, 2012).

De modo geral, os venenos ofídicos constituem uma complexa mistura de substâncias que atuam tanto como um mecanismo de ataque como de defesa, que, resultam em alterações fisiológicas quando inoculados na vítima (RIVERO, 2010).

A constituição do veneno das serpentes do gênero *Bothrops* é de uma grande variedade de proteínas e peptídeos, dentre eles: fosfolipases A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>), nucleotidases, serinoproteinases metaloproteinases e disintegrinas (BRAUD; WISNER, 2000; QUEIROZ et al., 2008). A proporção dos componentes da peçonha varia com o gênero, família e até entre espécies, enquanto a composição pode variar com sexo do animal, idade, distribuição geográfica e hábitos alimentares. No caso das serpentes do gênero *Bothrops*, o veneno do filhote é principalmente coagulante, enquanto o do adulto possui maior ação proteolítica e menor ação coagulante (FURTADO; TRAVAGLIA-CARDOSO; ROCHA, 2006).

Em geral, o veneno botrópico possui três ações principais: proteolítica, coagulante e hemorrágica. A ação proteolítica é responsável pelo dano tecidual local que decorre das proteases, fosfolipases, hialuronidases e mediadores da resposta inflamatória (BRAGA, 2006; MARTINS et al., 2012). Substâncias que levam ao consumo do fibrinogênio, atuação da trombina-símile, ativação da protrombina (fator II) e fator X desencadeiam a ação coagulante. O consumo do fibrinogênio torna o sangue da vítima incoagulável sem que, necessariamente, haja hemorragia. A ação hemorrágica ocorre devido à atuação das hemorraginas que provocam lesões nos tecidos e membrana basal dos capilares sanguíneos (LUCIANO; SILVA; AZEVEDO-MARQUES, 2009). O veneno também age sobre a aglutinação e agregação plaquetária (MARTINS et al., 2012). Somando-se a todos esses efeitos, um estudo publicado em 2013 reportou a ação nefrotóxica deste veneno, tendo em vista que as reações inflamatórias, alterações hemodinâmicas e o próprio efeito tóxico da peçonha podem afetar diretamente os rins, órgão ricamente vascularizado (ALBUQUERQUE, 2013).

Na região Nordeste do Brasil, a principal causadora de acidentes é a *B. erythromelas* (jararaca-da-seca), que mede aproximadamente 54 cm, sendo a menor espécie do gênero, e apresenta em sua peçonha as atividades características do veneno botrópico, não possuindo, entretanto, as atividades trombina-símile. A ação coagulante de alto nível presente no veneno

de *B. erythromelas* ocorre devido à presença de toxinas pró-coagulantes, que ativam os fatores II e X, e levam a formação de trombina endógena (JORGE et al., 2015; KAMIGUTI, SANO-MARTINS, 1995; MARUYANA et al., 1992).

Destaca-se das demais espécies do gênero por apresentar atividades proteolíticas e coagulantes mais potentes (QUEIROZ et al., 2008; ZAPPELINI, 1991). Estudo publicado em 2003 purificou da peçonha da *B. erythromelas*, um ativador de protrombina, denominado de berittractivase, uma metaloproteinase pró-coagulante e não hemorrágica, que corresponde a 5% do veneno bruto (SILVA et al., 2003). As vítimas dos acidentes com esta espécie podem desenvolver coagulação intravascular disseminada seguida por incoagulabilidade sanguínea devido ao consumo dos fatores de coagulação (KAMIGUTI; SANO-MARTINS, 1995; MARUYANA et al., 1992).

### 1.3 HEMOSTASIA E AÇÃO DO VENENO BOTRÓPICO

A hemostasia consiste em um complexo e coordenado processo fisiológico, que envolve os componentes celulares (endotélio vascular e plaquetas) e a cascata de coagulação, e que atuam nos vasos sanguíneos lesados com o intuito de iniciar o processo de reparo tecidual e conter hemorragias (BITTENCOURT, 2011; SILVA; MELO, 2016).

A hemostasia pode ser dividida em primária e secundária. A hemostasia primária é caracterizada pela participação de células do endotélio vascular que promovem uma vasoconstrição local, resultando na redução do fluxo sanguíneo no sítio do sangramento (SILVA; MELO, 2016). Também há a atuação das plaquetas, que entram em contato e se fixam as partes do vaso lesionado, culminando com a formação do tampão plaquetário (TORTORA; DERRICKSON, 2013). A hemostasia secundária, também conhecida como sistema de coagulação, envolve uma série de reações enzimáticas, decorrentes da ação dos fatores plasmáticos, cofatores, proteínas, serinoproteases e fosfolipídeos (YAMASHITA et al., 2014).

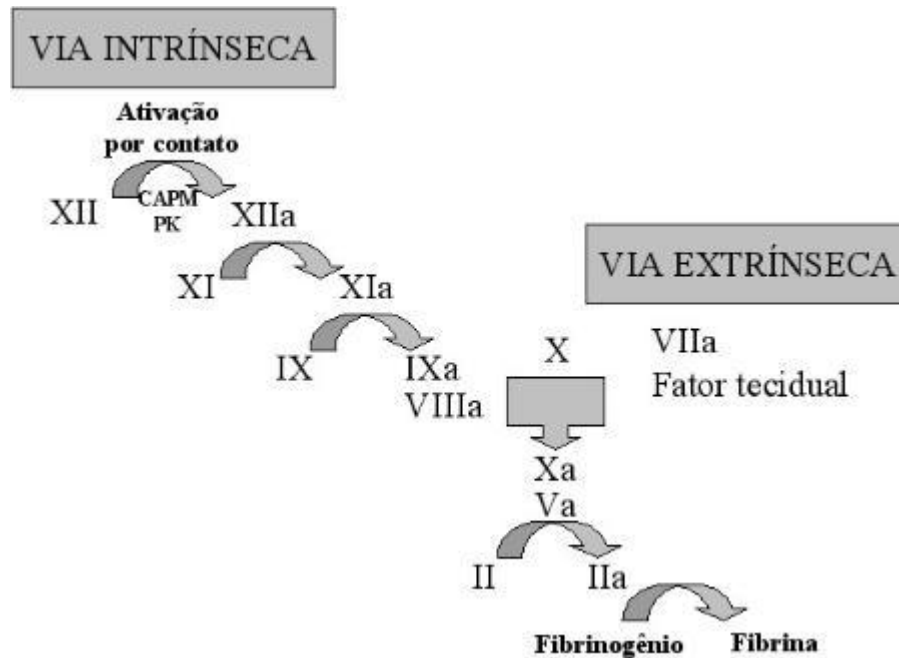
No que se refere aos acidentes ofídicos, um mesmo veneno pode variar de intensidade e agir em diferentes locais do mecanismo hemostático, dependendo da concentração e do tipo de peçonha. A peçonha botrópica, por sua vez, altera a formação do tampão plaquetário e a cascata de coagulação, por ter em sua composição enzimas e proteínas (metaloproteases, serinoproteases e enzimas tipo trombina) que são responsáveis por ativar os fatores I, II, V, VII, VIII, X, XIII e o fator de *Von Willebrand* (BITTENCOURT, 2011; MENDONÇA, 2014).

Devido a sua importância médica para o estado da Paraíba e peculiaridades da espécie, a *B. erythromelas* possui uma interessante e particular característica em sua peçonha. Não apresenta em seu veneno enzimas com atividade trombina-símile, e possui uma potente ação pró-coagulante atribuída à presença de ativadores da protrombina e do fator X (NOGUEIRA JÚNIOR, 2014).

O tampão plaquetário é sintetizado em três estágios da função plaquetária: adesão, liberação de mediadores e agregação. Quando há injúria vascular, a matriz colágena e as proteínas subendoteliais ficam expostas, dando início à primeira etapa do processo de formação do trombo plaquetário. A adesão plaquetária desencadeia uma série de eventos, seja induzida pelo colágeno ou por outros agonistas, como trombina e epinefrina, que promovem a interação de uma série de glicoproteínas. Como resultado da adesão, as plaquetas tornam-se ativadas e emitem muitas projeções que permitem interagir com outras plaquetas e liberar mediadores contidos em suas vesículas (serotoninas, prostaglandinas e ADP [adenosina-difosfatos]). Em seguida, há a formação de uma “teia plaquetária”, resultante da ligação de uma plaqueta à outra pela união do fibrinogênio à glicoproteína IIB-IIIa. Essa reação de agregação é autocatalítica ativando outras plaquetas, formando o tampão hemostático primário (SILVA; MELO, 2016).

A ativação da cascata de coagulação é simultânea à lesão vascular e compreende o processo de conversão de uma proteína solúvel no plasma, o fibrinogênio, em um polímero insolúvel, a fibrina, por ação da enzima trombina (YAMASHITA et al. 2014). A rede de fibras elásticas formadas pela fibrina converte os tampões primários instáveis de plaquetas em tampões hemostáticos estáveis e firmes (SILVA; MELO, 2016).

A cascata da coagulação é dividida em duas vias que são intimamente interligadas e interdependentes, são elas: a intrínseca e a extrínseca, que convergem no ponto de ativação do fator X (SILVA; MELO, 2016). As principais etapas da cascata de coagulação podem ser visualizadas na Figura 3.



**Figura 3** – Modelo clássico da cascata de coagulação: vias intrínseca e extrínseca.  
**Fonte:** Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise (FRANCO, 2001).

A via extrínseca se dá início com os eventos que são capazes de promover a liberação do fator tecidual na superfície das células subendoteliais danificadas. O fator tissular, ou tromboplastina, interage tanto com a forma inativa quanto com a forma ativa do fator VII (TORTORA; DERRICKSON, 2013). O fator VIIa em associação com o cálcio plasmático ativa o fator X e IX. Na via intrínseca, a exposição da matriz colágena é precursora para ativação do fator XII, que necessita ainda da presença de outros componentes plasmáticos para sua efetiva ativação. O fator XIIa ativa o fator XI, que ativa o fator IX. O fator IXa, na presença do fator VIII, ativa o fator X da coagulação, gerando a trombina e levando a formação da fibrina (FRANCO, 2001; MENDONÇA, 2014; SILVA; MELO, 2016; YAMASHITA et al., 2014).

Alguns exames laboratoriais servem para auxiliar no diagnóstico e acompanhamento da hemostasia em pacientes vítimas de acidentes botrópicos, tais como (VIVAS, 2013):

- Tempo de Sangramento (TS): para determinar dados referentes à função plaquetária e lesão tissular.
- Tempo de Coagulação (TC): exame inespecífico quanto à via acometida. Fornece informações relativas ao sistema de coagulação como um todo.
- Contagem de plaquetas: irá determinar possível trombocitopenia.
- Tempo de Protrombina (TP): determina alterações das vias extrínseca e comum da coagulação, revela diminuição nos fatores VII, X, V, II (protrombina).

- Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPA): determina as alterações das vias intrínseca e comum da coagulação relacionados aos fatores XII, XI, IX, VIII, X, V e II.

#### 1.4 ACIDENTE BOTRÓPICO: MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Em acidentes por animais peçonhentos, faz-se necessário a procura imediata do serviço de saúde especializado para atenção às urgências clínicas, com o intuito de implementar medidas de estabilização das condições vitais do acidentado e neutralizar o mais rapidamente possível as toxinas inoculadas na vítima (MESCHIAL et al., 2010; SARAIVA et al., 2012). Compete às unidades de saúde, além da assistência prestada, a notificação da ocorrência à autoridade sanitária, pois através da avaliação destes dados são elaboradas as medidas de intervenção pertinentes (SANTANA; BARROS; SUCHARA, 2015).

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

Nesse contexto, destaca-se a atuação dos Centros de Informação e Assistência Toxicológica (CIATox), que atuam em tempo integral, com o objetivo de dar assistência às vítimas de eventos tóxicos; fornecer informações sobre as intoxicações e manejo das vítimas atendidas, aos profissionais de saúde e à população leiga; registrar estes atendimentos; e disponibilizar os dados para a produção de informações epidemiológicas (ALBUQUERQUE et al., 2015).

Nos acidentes botrópicos, a equipe de saúde deverá estar atenta ao quadro clínico apresentado pela vítima pois compreende desde manifestações locais, como: equimose; bolhas que podem ser acompanhadas por necrose; dor e edema no local da picada, de intensidade variável, com instalação precoce e progressiva; e sangramento local até alterações sistêmicas, caracterizadas por náuseas, vômitos, sudorese, hipotensão arterial, comprometimento renal, hemorragias distantes do local da picada (gengivorragias, hematêmese e hematúria), e raramente choque (AZEVEDO-MARQUES; CUPO; HERING, 2003; MACHADO et al., 2010; OLIVEIRA; RIBEIRO; JORGE, 2003).

Os exames laboratoriais auxiliam na elucidação do caso e acompanhamento do paciente. Os principais exames solicitados são (BÔTO, 2016; BRASIL, 2001; FRANÇA; MÁLAQUE, 2009):

- Coagulograma:
  - ✓ Tempo de Coagulação (TC) – teste altamente preditivo de coagulopatia, rápido mas com baixa sensibilidade, sugere baixos níveis de fibrinogênio e é utilizado como parâmetro para administração de soroterapia adicional em casos onde o resultado seja incoagulável;
  - ✓ Razão Normalizada Internacional (INR) ou Tempo de Protrombina (TP) – pode apresentar INR indeterminado quando a coagulopatia é completa e INR<3 quando ela é parcial sendo o teste de diagnóstico mais útil em coagulopatias de consumo induzida por venenos;
  - ✓ Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado (TTPA) – pode apresentar-se indeterminado ou alternado em coagulopatias de consumo induzidas por venenos, contudo, não acrescenta nenhuma informação ao TP/INR, podendo ser útil em coagulopatias anticoagulantes onde irá estar elevado, enquanto o INR estará normal. De modo geral, estes exames confirmam a nível laboratorial o envenenamento.
- Hemograma: geralmente revela hemossedimentação elevada nas primeiras horas do acidente, plaquetopenia de intensidade variável, leucocitose com neutrofilia e desvio à esquerda.
- Exame sumário de urina: pode apresentar hematúria, leucocitúria e proteinúria.
- Eletrólitos, uréia e creatinina: visa à possibilidade de detecção da insuficiência renal aguda.

Foram notificados 19.400 casos no país, antes da implementação da soroterapia no período entre 1911 e 1918, com índice de letalidade que chegavam a 25%. Em 1986, para diminuir a letalidade dos acidentes ofídicos e melhorar a assistência às vítimas, o Ministério da Saúde criou o Programa Nacional de Ofidismo, que posteriormente, passou a constituir o Programa Nacional de Controle de Acidentes por Animais Peçonhentos, responsável pela produção, distribuição e uso racional do Soro Antiveneno (SAV). Em 1987 a notificação destes acidentes tornou-se obrigatória e a sua inclusão no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) possibilitou o desenvolvimento de estudos que retratassem a epidemiologia dos acidentes por serpentes apontando as peculiaridades de cada região. Em

seguida, objetivando otimizar o atendimento prestado, as ações passaram a ser coordenadas pela Coordenação Nacional de Zoonoses e Animais Peçonhentos, envolvendo as equipes municipais e estaduais de cada área (BERTOLOZZI; SCATENA; FRANÇA, 2015; LIRA-DA-SILVA et al., 2009; MACHADO; BOCHNER; FISZON, 2012).

Desde então, mais estudos foram realizados, principalmente a nível regional e local, demonstrando que os acidentes ofídicos no Brasil estão relacionados a diversos fatores, inclusive: atividade laboral na agropecuária (envolvendo principalmente trabalhadores da zona rural); fatores climáticos (com aumento no número de casos em meses quentes e chuvosos); idade entre 10 e 59 anos; sexo masculino; e local da picada (geralmente os membros inferiores sendo os mais acometidos) (BOECHAT et al., 2001; BÔTO, 2016; LEITE et al., 2013; MACHADO; BOCHNER; FISZON, 2012).

O tratamento específico para acidentes ofídicos é realizado baseando-se na soroterapia, no caso dos acidentes botrópicos, consiste na administração do Soro Antibotrópico (SAB) por via intravenosa e, na falta deste ou dúvida na serpente envolvida no acidente, podem ser utilizados as associações antibotrópico-crotálica (SABC) ou antibotrópico-laquética (SABL). As doses de soro utilizadas para adultos e crianças são iguais, devendo ser administradas o mais precocemente possível, em dose única e de acordo com a gravidade inicial do caso. Novos exames laboratoriais para avaliar a necessidade de soroterapia adicional devem ser realizados após 24 horas da administração do soro antiofídico. O tratamento geral consiste na hidratação adequada, drenagem postural, abordagem da dor, analgesia e profilaxia do tétano (BRASIL, 2001; LEMOS et al., 2009).

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

Contudo, de acordo com pesquisa divulgada em 2008, o soro para terapia humana utilizado no Brasil não foi capaz de neutralizar completamente as atividades tóxicas dos venenos botrópicos testados *in vitro* (QUEIROZ et al., 2008). Corroborando com este resultado, Boechat et al. (2001) demonstraram que o soro antibotrópico conferiu proteção contra a letalidade do veneno de *B. atrox* de 100%, enquanto que apenas 58% de proteção contra a letalidade do veneno de *B. erythromelas*. Ainda sobre o mesmo tema, os resultados encontrados por Bezerra (2000), evidenciaram a necessidade do dobro de soro antibotrópico



poliespecífico comercial para neutralização do veneno desta serpente em comparação ao soro monoespecífico.

As orientações relativas aos acidentes botrópicos estão contempladas no Manual de Diagnóstico e Tratamento de Acidentes por Animais Peçonhentos (BRASIL, 2001). No entanto, em 2016, foram publicadas as novas diretrizes para o tratamento soroterápico que recomendam um número fixo de ampolas para o tratamento do acidente botrópico (BRASIL, 2016). A Tabela 01 apresenta a indicação da soroterapia antes e após as modificações na diretriz.

**Tabela 01** – Classificação quanto à gravidade e soroterapia recomendada para acidente botrópico.

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

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

<sup>a</sup>Soroterapia recomendada pelo Ministério da Saúde no período de 2001-2016.

<sup>b</sup>Soroterapia recomendada pelo Ministério da Saúde a partir de agosto de 2016.

<sup>c</sup>SAB = Soro antibotrópico; SABC= Soro antibotrópico-crotálico; SABL= Soro antibotrópico-laquético.

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

Através da Nota Informativa de nº 25, de agosto de 2016, o Ministério da Saúde visou estabelecer o uso racional do soro antiveneno, no qual foram divulgados dois algoritmos para o atendimento às vítimas de acidentes por serpentes do gênero *Bothrops* e por escorpiões. Com tal medida, estima-se a redução de aproximadamente 21% no uso anual de ampolas indicadas para o tratamento de acidentes botrópicos, e 35% das ampolas para acidentes escorpiônicos.

Diante do exposto, e tendo em vista a escassez de estudos locais que retratem os acidentes botrópicos e a realidade epidemiológica paraibana, considerando-se também as peculiaridades da espécie responsável por grande parte destes acidentes na região (*B. erythromelas*), o desenvolvimento desta pesquisa torna-se de extrema relevância para preencher possíveis lacunas sobre esta temática e tecer considerações acerca das mudanças observadas no tratamento soroterápico comparando-se o ‘número de ampolas’ e ‘dias de internação’ antes e após a Nota Informativa do MS.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

- Avaliar os acidentes botrópicos, notificados no CIATox-CG, no período entre agosto de 2015 a julho de 2017.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Traçar o perfil epidemiológico, clínico e laboratorial dos acidentes botrópicos.
- Comparar a eficácia do tratamento soroterápico antes e após as novas diretrizes estabelecidas pelo Ministério da Saúde em 2016.

### 3 MATERIAL E MÉTODOS

#### 3.1 TIPO DE PESQUISA

A pesquisa compreendeu um estudo transversal comparativo entre dois grupos, um deles tratado conforme a soroterapia proposta pelo Manual de Diagnóstico e Tratamento de Acidentes por Animais Peçonhentos (BRASIL, 2001), no período entre agosto de 2015 e julho de 2016; e o outro grupo, composto por aqueles casos tratados após a alteração da soroterapia pela Nota Informativa do MS (BRASIL, 2016), que compreende o período entre agosto de 2016 e julho de 2017.

#### 3.2 LOCAL E POPULAÇÃO DA PESQUISA

O local da pesquisa foi o estado da Paraíba, localizado na porção oriental do nordeste brasileiro, entre os paralelos de 6°00'11,1" e 8°19'54,7" de latitude Sul e os meridianos 34°45'50,4" e 38°47'58,3" de longitude oeste de *Greenwich*. Compreende uma superfície de 56.439,84 km<sup>2</sup>, que equivalente a 3,6% da área da Região Nordeste, divididos em quatro mesorregiões: Sertão, Borborema, Agreste e Mata Paraibana. A Paraíba limita-se ao norte com o Rio Grande do Norte; a leste, com o Oceano Atlântico; a oeste, com o Ceará; e ao sul, com Pernambuco (PARAÍBA, 2010). Possui uma população de 3.766.528 habitantes (BRASIL, 2010) distribuída nos 223 municípios do Estado.

Segundo o Plano Diretor de Regionalização (PARAÍBA, 2008), a Secretaria Estadual de Saúde da Paraíba (SES) está dividida em 12 regiões geoadministrativas, onde cada região possui uma Gerência Regional de Saúde (GRS). Por sua vez, essas 12 regiões são agrupadas em quatro macrorregiões assistenciais de saúde, cada uma formada por 3 GRS e seus respectivos municípios. As sedes das MRS estão localizadas em João Pessoa, Campina Grande, Patos e Sousa. A Figura 2 ilustra esta divisão.

As macrorregiões consistem na maior base territorial de planejamento da atenção à saúde, compostas por municípios agrupados considerando-se características demográficas, socioeconômicas, sanitárias, epidemiológicas, de acessibilidade e de oferta de serviços de saúde (PARAÍBA, 2008).



**Figura 4** – Macrorregiões de Saúde do Estado da Paraíba, Brasil. 2018.

**Fonte:** Plano Diretor de Regionalização do Estado da Paraíba (PARAÍBA, 2008).

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

### 3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram inclusos na pesquisa todos os casos, confirmados e prováveis, de acidente botrópico notificados pelo CIATOX-CG, classificados como leve ou moderado.

São considerados casos confirmados de acidente botrópico, os casos em que a vítima levou o animal para identificação por profissional especializado. Caso contrário, o acidente é considerado como provável, baseando-se nas manifestações clínicas e laboratoriais do paciente.

Foram considerados casos prováveis de acidente por *Bothrops*, os pacientes com os seguintes sinais e sintomas: dor e edema no local da picada, de intensidades variadas; equimose e sangramento no local ou em outras partes do corpo (em feridas cutâneas preexistentes); presença de gengivorragia, epistaxes, hematêmese e hematúria. Também foram avaliados os exames laboratoriais no momento da admissional, atentando para os exames de coagulação e função renal (ureia e creatinina).

De acordo com França e Málaque (2009), o TC incoagulável é indicativo de veneno circulante no organismo, necessitando de administração de mais soroterapia. Nos casos em que o TC estiver dentro dos valores de referência ou apresentar-se alargado, mas com melhora das manifestações clínicas e sem outras alterações, o paciente é considerado curado do envenenamento.

Os casos de acidentes botrópicos classificados como grave foram excluídos da pesquisa, pois não houve alteração na soroterapia indicada, ou seja, antes e após a Nota Informativa do MS a soroterapia preconizada permaneceu fixa em 12 ampolas (BRASIL, 2016).

### 3.4 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

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

Foram trabalhadas as seguintes variáveis:

- **Variáveis relacionadas aos indivíduos:** sexo (masculino ou feminino); faixa etária (considerando os seguintes intervalos: 0-9 anos, 10-19 anos, 20-29 anos, 30-39 anos, 40-49 anos, 50-59 anos, 60-69 anos, 70-79 anos); ocupação (agricultor, estudante, aposentado, e outros – referente a outras ocupações); escolaridade (analfabeto, ensino fundamental completo, ensino fundamental incompleto, ensino médio completo, ensino médio incompleto, ensino superior completo, ensino superior incompleto, não se aplica – para crianças menores de 6 anos).
- **Variáveis relacionadas ao acidente:** sazonalidade das internações – de acordo com os meses do ano; zona de ocorrência (rural ou urbana); município de ocorrência; tempo decorrido entre o acidente e a admissão na unidade hospitalar (<1 hora, 1-3 horas, 3-6 horas, 6-12 horas, 12-24 horas, ≥ 24 horas); região anatômica acometida (mão, dedo da mão, pé, dedo do pé; outros); manifestações clínicas locais (dor, edema, equimose, parestesia,); manifestações sistêmicas (hemorrágicas, renais, vagais); classificação da gravidade (leve ou moderado).

- **Variáveis relacionadas ao tratamento e evolução:** soroterapia administrada inicialmente (número de ampolas); necessidade de soroterapia complementar (quando não houve regressão das manifestações clínicas ou melhora laboratorial dos parâmetros de coagulação evidenciando necessidade da administração de soroterapia adicional após 12/24 horas da soroterapia anterior); total de ampolas administradas; exames laboratoriais (Tempo de Coagulação (TC): normal – 5 a 11 minutos, alterado – 12 a 30 minutos, incoagulável – >30 minutos; Tempo de Sangramento (TS): normal – 1 a 3 minutos; Tempo de Protrombina (TP): normal – 12 a 13 segundos, alterado – >13 segundos; Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado (TTPA): normal – 22 a 35 segundos, alterado – >35 segundos; Contagem de Plaquetas: normal – 140.000 a 450.000mm<sup>3</sup>, alterado – <140.000mm<sup>3</sup> ou >450.000mm<sup>3</sup>; Ureia: normal – 15 a 41mg/dL; alterado – >41 mg/dL; e creatinina: normal – 0,4 a 1,3mg/dL, alterado – >1,3 mg/dL); tempo de internação (categorizado em dias); evolução clínica (cura, perda de seguimento e óbito).

### 3.5 PROCEDIMENTO DE COLETA DE DADOS

Houve dupla digitação dos dados coletados, onde as controvérsias encontradas foram sanadas por reunião de consenso.

Os dados foram organizados em planilha eletrônica usando o *software Microsoft Office Excel 2013*, que posteriormente foram importados para o *software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 17.0)*, para realização da estatística descritiva e análise das variáveis quantitativas.

### 3.6 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

A partir das fichas de notificação do SINAN e dos prontuários dos casos de acidentes botrópicos foram estabelecidas variáveis para comparação dos grupos de antes e após a Nota Informativa do MS (BRASIL, 2016) referentes à soroterapia empregada, segundo: idade, sexo, ocupação, município de ocorrência do acidente, localização da picada, tempo decorrido entre o acidente e o atendimento médico, soroterapia administrada inicialmente, total de ampolas administradas, dias de internação.

A normalidade da distribuição das variáveis “soroterapia administrada inicialmente”, “total de ampolas administradas” e “dias de internação” foi verificada a partir do teste de *Kolmogorov-Smirnov*, e devido à distribuição não paramétrica dos dados foi aplicado o teste

de *Mann-Whitney*. Foi considerado o nível de significância estatística de 5% ( $p < 0,05$ ) e calculado o intervalo de confiança de 95%.

### 3.7 ASPECTOS ÉTICOS

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

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



## **4 RESULTADOS**

O resultado deste trabalho consiste na produção de um artigo científico para submissão à Revista *Physis* (UERJ), cujo conteúdo foi reproduzido integralmente a seguir.

## Artigo

### ACIDENTES POR SERPENTES DO GÊNERO *BOTHOPOPS*: MUDANÇAS NA SOROTERAPIA E POSSÍVEIS IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

#### RESUMO

**Objetivo:** Analisar o perfil epidemiológico e soroterápico dos acidentes botrópicos notificados pelo Centro de Assistência Toxicológica do município de Campina Grande, Paraíba, Brasil, antes e após mudanças no tratamento específico. **Metodologia:** Estudo transversal retrospectivo e comparativo. Dois grupos foram estabelecidos: Grupo 1 composto pelos casos notificados entre agosto/2015 e julho/2016, tratados segundo o Manual de Diagnóstico e Tratamento de Acidentes por Animais Peçonhentos; e Grupo 2 constituído pelos casos registrados entre agosto/2016 e julho/2017, tratados conforme as novas diretrizes do Ministério da Saúde. Os dados foram coletados da Ficha do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN/MS) e em um questionário com informações complementares. Foram organizados em planilha do *Microsoft Office Excel 2013* e importados para o *SPSS 17.0*, para cálculo de frequências e aplicação do teste de *Mann-Whitney* para verificação de associação entre variáveis. **Resultados:** Dos 294 casos analisados, observou-se maior incidência de pacientes do gênero masculino, agricultores e alfabetizados. Os membros inferiores foram os mais acometidos. As principais manifestações clínicas locais foram dor/edema, e as sistêmicas cefaleia/hemorragicas. A maioria dos casos foi classificada como leve. Foram observadas diferenças estatísticas significantes na mudança da soroterapia. **Conclusão:** A prevalência da coagulopatia e a necessidade de soroterapia adicional indicam que as peculiaridades regionais devem ser consideradas na estimativa do uso do soro antiveneno pelos serviços de saúde.

**Palavras-Chave:** Mordeduras de serpentes. Epidemiologia. Imunização passiva. *Bothrops*.

### ACCIDENTS BY *BOTHOPOPS* GENDER SERPENTS: CHANGES IN SOROTHERAPY AND POSSIBLE THERAPEUTIC IMPLICATIONS

#### ABSTRACT

**Objective:** To analyze the epidemiological and serotherapeutic profile of botropic accidents reported by the Toxicological Assistance Center of the city of Campina Grande, Paraíba, Brazil, before and after changes in the specific treatment. **Methodology:** Retrospective and comparative cross-sectional study. Two groups were established: Group 1 composed of the cases reported between August / 2015 and July / 2016, treated according to the Manual of Diagnosis and Treatment of Accidents by Poisonous Animals; and Group 2 comprised the cases registered between August 2016 and July 2017, treated according to the new guidelines of the Ministry of Health. Data were collected from the Information Sheet for Notification Diseases (SINAN / MS) and a questionnaire with additional information. They were organized in a *Microsoft Office Excel 2013* worksheet and imported into *SPSS 17.0*, for

frequency calculation and Mann-Whitney test application for verification of association between variables. **Results:** Of the 294 cases analyzed, there was a higher incidence of male patients, farmers and literates. The lower limbs were the most affected. The main local clinical manifestations were pain / edema, and systemic headache / hemorrhagic. Most cases were classified as mild. Significant statistical differences were observed in the change in serum therapy. **Conclusion:** The prevalence of coagulopathy and the need for additional serum therapy indicate that regional peculiarities should be considered in estimating the use of antivenom serum by health services

**KEYWORDS:** Bites by snakes. Epidemiology. Serotherapy. *Bothrops*.

## INTRODUÇÃO

Os acidentes causados por serpentes peçonhentas constituem um grave problema de saúde pública, acometendo na maioria dos casos, populações com baixo poder aquisitivo e residentes em zona rural. A Organização Mundial de Saúde (OMS) incluiu este agravo na lista de Doenças Tropicais Negligenciadas devido a sua alta frequência, morbimortalidade e impacto socioeconômico (RORIZ et al., 2018; BRASIL, 2017; WHO, 2007).

No mundo existem aproximadamente 3.000 espécies de serpentes onde cerca de 10-14% são consideradas de importância médica. O Brasil, detentor de uma das maiores biodiversidades do planeta, abriga 392 espécies de serpentes catalogadas, sendo 60 espécies consideradas peçonhentas (COSTA; BERNILS, 2015). Existem quatro gêneros de serpentes peçonhentas que causam acidentes de interesse médico no Brasil, *Bothrops*, *Crotalus*, *Lachesis* e *Micrurus*. A maior parte dos acidentes ofídicos no Brasil, advindos de notificações, são provocadas pelo gênero *Bothrops* (75 a 90% dos acidentes) (SANTOS et al., 2017).

A inclusão da notificação deste tipo de acidente em 1997 no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN/MS) permitiu a realização de estudos epidemiológicos regionalizados (LIRA-DA-SILVA et al., 2009). Segundo o Ministério da Saúde (MS), no Brasil ocorrem entre 20.000- 25.000 acidentes ofídicos por ano, apresentando o maior número de casos ofídicos na América do Sul (SARAIVA et al., 2012)

De acordo com o Ministério da Saúde, a região Nordeste possui menor incidência, de casos de envenenamento por animais peçonhentos, do que a média nacional por ano (7,65 casos/100.000 habitantes). Contudo, o estado da Paraíba, apresenta uma média de casos maior que o Nordeste em se tratando de acidentes ofídicos (9,53 casos/100 mil habitantes) (LEITE et al., 2013).

O veneno botrópico é composto por uma complexa mistura de fosfolipases, proteases (serinoproteases, metaloproteases), hialuronidases e desintegrinas que desencadeiam ações proteolíticas, hemorrágicas e coagulantes. A inoculação deste tipo de toxina apresenta em geral manifestações locais como: dor, edema, equimose e parestesia; e manifestações sistêmicas como hipotensão, hemorragias (gengivorragia, hematúria e hematêmese) até insuficiência renal aguda (IRA) (SACHETT et al., 2017).

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

A identificação do gênero da serpente é de grande importância para que sejam implementadas as medidas terapêuticas pertinentes. Entretanto, na maioria dos casos, a serpente não é trazida ao hospital para que seja devidamente identificada por profissional habilitado, e por esta razão, o conhecimento da composição do veneno e seus principais efeitos sobre o organismo humano constitui a principal ferramenta para o diagnóstico clínico, solicitação de exames e seleção do SAV adequado (SCHULZ et al., 2016; SOUSA et al., 2013).

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

Em decorrência da “Crise do Soro” que teve início desde 2013, por adequação dos fabricantes de Soro Antiveneno (SAV) às Boas Práticas de Fabricação exigidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), o Ministério da Saúde (MS), objetivando o uso racional do SAV, divulgou dois algoritmos, através da Nota Informativa de nº 25, para o atendimento às vítimas de acidentes por serpentes do gênero *Bothrops* e por escorpiões, alegando que tal medida poderia reduzir em aproximadamente 21% o uso anual de ampolas indicadas para o tratamento de acidentes botrópicos, e 35% das ampolas para acidente escorpiônico (BRASIL, 2016).

Diante do exposto, o presente artigo objetivou analisar o perfil epidemiológico, clínico e laboratorial dos acidentes botrópicos notificados pelo Centro de Assistência e Informação Toxicológica de Campina Grande (CIATox-CG), no período entre agosto de 2015 e julho de 2017. Foi realizado um estudo comparativo para analisar a eficácia do tratamento

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

## **MÉTODOS**

Trata-se de um estudo transversal retrospectivo e comparativo, realizado no Centro de Informação e Assistência Toxicológica do município de Campina Grande (CIATox-CG), Paraíba, Brasil.

O CIATox-CG encontra-se situado no Hospital de Emergência e Trauma Dom Luiz Gonzaga Fernandes (HETDLGF), onde desenvolve atividades de assessoria, consultoria e vigilância epidemiológica na área de urgências toxicológicas, abrangendo os 223 municípios do Estado da Paraíba, e atendendo principalmente a demanda das cidades que compreendem a 2ª Macrorregião de Saúde desse estado, totalizando cerca de 70 municípios.

A população do estudo compreendeu os pacientes vítimas de acidente botrópico, atendidos e notificados pelo CIATox-CG, subdivididos em dois grupos: um grupo composto por aqueles atendidos antes da alteração na soroterapia, período que compreende agosto de 2015 a julho de 2016; e outro grupo, composto pelos pacientes tratados após as mudanças na soroterapia proposto pelo MS, período entre agosto de 2016 e julho de 2017.

Foram incluídos na pesquisa todos os casos, confirmados e prováveis, de acidente botrópico notificados pelo CIATox-CG, sejam eles classificados em leve ou moderado. Foram considerados casos confirmados de acidente botrópico, os registros em que a vítima levou o animal para identificação por profissional especializado. Quando não houve a possibilidade da classificação da serpente pelos registros, o caso foi considerado como provável, baseando-se nas manifestações clínicas (locais: dor e edema no local da picada, de intensidades variadas, equimose e sangramento no local ou em outras partes do corpo; e sistêmicas: presença de gengivorragia, epistaxes, hematêmese e hematúria) e alterações laboratoriais do paciente.

Os casos de acidentes botrópicos classificados como graves foram excluídos da pesquisa, pois a soroterapia indicada permaneceu fixa em 12 ampolas, antes e após a Nota Informativa do MS.

As variáveis estudadas foram:

- Variáveis relacionadas aos indivíduos: sexo (masculino ou feminino); faixa etária (considerando os seguintes intervalos: 0-9 anos, 10-19 anos, 20-29 anos, 30-39 anos, 40-49 anos, 50-59 anos, 60-69 anos, 70-79 anos); ocupação (agricultor, aposentado, estudante, e

outros – referente a outras ocupações); escolaridade (analfabeto, ensino fundamental completo, ensino fundamental incompleto, ensino médio completo, ensino médio incompleto, ensino superior completo, ensino superior incompleto, não se aplica – para crianças menores de 6 anos).

- Variáveis relacionadas ao acidente: sazonalidade das internações – de acordo com os meses do ano; zona de ocorrência (rural ou urbana); município de ocorrência; circunstância do acidente (classificado em acidental ou ocupacional); tempo decorrido entre o acidente e a admissão na unidade hospitalar (<1 hora, 1-3 horas, 3-6 horas, 6-12 horas, 12-24 horas,  $\geq 24$  horas); região anatômica acometida (mão, dedo da mão, pé, dedo do pé; outros); manifestações clínicas locais (dor, edema, equimose, parestesia); manifestações sistêmicas (hemorrágicas, renais, vagais); classificação da gravidade (leve ou moderado).
- Variáveis relacionadas ao tratamento e evolução do caso: número de ampolas administradas inicialmente; necessidade de soroterapia complementar e número de ampolas administradas; total de ampolas administradas; exames laboratoriais (Tempo de Coagulação (TC): normal – 5 a 11 minutos, alterado – 12 a 30 minutos, incoagulável –  $>30$  minutos; Tempo de Protrombina (TP): normal – 12 a 13 segundos, alterado –  $>13$  segundos; Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado (TTPA): normal – 22 a 35 segundos, alterado –  $>35$  segundos; Contagem de Plaquetas: normal – 140.000 a 450.000mm<sup>3</sup>, alterado –  $<140.000\text{mm}^3$  ou  $>450.000\text{mm}^3$ ; Ureia: normal – 15 a 41mg/dL; alterado –  $>41$  mg/dL; e creatinina: normal – 0,4 a 1,3mg/dL, alterado –  $>1,3$  mg/dL); tempo de internação (categorizado em dias); evolução clínica (cura, perda de seguimento e óbito).

A priori, os dados foram obtidos das Fichas de Notificação Individual de Acidentes por Animais Peçonhentos, instrumento oficial do Sistema Nacional de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), e posteriormente, foram compilados dados dos prontuários médicos e exames laboratoriais dos pacientes, para preenchimento das informações necessárias. A coleta de dados ocorreu entre junho e dezembro de 2017.

Os dados foram organizados em planilha eletrônica usando o *software Microsoft Office Excel 2013* e, posteriormente, importados para o *software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 17.0)*.

Os resultados foram descritos por frequências, médias, medianas, valores mínimos e máximos. A condição de normalidade foi analisada pelo teste de *Kolmogorov-Smirnov*. As variáveis “número de ampolas administradas inicialmente”, “número total de ampolas administradas” e “tempo de internação” não atenderam os pressupostos da normalidade, e para a comparação dos dois grupos foi considerado o teste não-paramétrico de *Mann-Whitney*.

O nível de significância adotado foi de 5% ( $p < 0,05$ ) para um intervalo de confiança de 95% (IC 95%) entre os dados encontrados.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual da Paraíba (CAEE: 66937817.8.0000.5187). Por se tratar de uma pesquisa com dados secundários, foi solicitada e concedida a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Cabe ressaltar que este estudo encontra-se em concordância com os princípios da Resolução nº 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2013), que versa sobre a pesquisa envolvendo seres humanos, sendo assegurado o sigilo das informações e o anonimato dos sujeitos.

## RESULTADOS

No período estudado foram notificados 528 casos de acidentes ofídicos pelo CIATox-CG, dos quais 351 casos foram classificados como acidente botrópico (66,5%). Deste total foram excluídos 57 casos (16,2%) devido à incongruência nas informações registradas (achados como: apenas relato de dor, sem associação a outros sinais e sintomas e/ou alterações laboratoriais impossibilitaram classificar o acidente como botrópico, e por tal razão não participaram da pesquisa). Por fim, compuseram a amostra do estudo 294 casos prováveis ou confirmados de acidente botrópico (55,7%).

Esta amostra foi subdividida em dois grupos: o Grupo I (N=135; 45,9%) - composto por aqueles atendidos segundo as recomendações de soroterapia do Manual de Diagnósticos e Tratamento de Acidentes por Animais Peçonhentos do MS, período estabelecido entre agosto de 2015 e julho de 2016; e o Grupo II (N=159; 54,1%) - composto pelos pacientes tratados após as mudanças na soroterapia proposta pelo MS, por meio da Nota Informativa Nº 25/2016, período entre agosto de 2016 e julho de 2017.

Na Tabela 1 observa-se a caracterização dos acidentes botrópicos segundo as variáveis sociodemográficas e o grupo de tratamento. Não foi evidenciada diferença significativa entre os grupos de tratamento, entretanto nota-se que o sexo masculino corresponde a cerca de um terço dos acidentes registrados envolvendo tais serpentes (n=231; 78,6%). A faixa etária com maior frequência de casos foi entre 40 e 49 anos (n=57; 19,4%) seguido pelos indivíduos entre 10 e 19 anos (n=55; 18,7%). A escolaridade foi ignorada em 172 fichas (58,5%), contudo pode-se observar um baixo grau de instrução entre os envolvidos nos acidentes, onde 26,9% possuíam apenas o ensino fundamental, seja ele completo ou incompleto. A ocupação com maior incidência de casos foi a de agricultores (n=168; 57,2%).

Na Tabela 2, observa-se que foram registrados mais casos na zona rural (n=266; 90,5%). Dentre os 223 municípios paraibanos foram notificados casos de acidente botrópicos em 96 deles, com maior incidência nos municípios de Picuí (n=13; 4,4%), Campina Grande (n=12; 4,1) e Monteiro (n=11; 3,7). Também pode-se constatar que na maioria dos casos (n=217; 73,8%) o tempo decorrido entre o acidente e o atendimento pelo CIATox-CG variou entre 1 e 6 horas, e que a demora na implementação de assistência especializada interfere diretamente na classificação de gravidade do acidente.

O estudo também evidenciou que os membros inferiores foram mais acometidos neste tipo de acidente: pé com 129 casos (43,9%) e dedo do pé em 54 casos (18,4%). As manifestações locais mais presentes foram: dor e edema (n=239; 81,3% e n=187; 63,6%, respectivamente), enquanto que as manifestações sistêmicas, hemorrágicas e vagais, foram mais evidentes durante a notificação.

De acordo com os dados apresentados na Tabela 2, as circunstâncias acidentais foram mais reportadas nas notificações (n=224; 76,2%). A cura ou melhora clínica correspondeu 90,5% dos casos (n=266), não sendo registrado nenhum óbito no período estudado.

Na Figura 1 pode-se observar que os acidentes botrópicos não possuem uma sazonalidade determinada, sendo registrados novos casos em todos os meses dos anos. Também não foi possível associar a incidência de casos e o índice pluviométrico da região.

Na Tabela 3 é possível observar que os exames admissionais solicitados com maior frequência foram o coagulograma tipo 1, referentes ao Tempo de Coagulação (TC) e Tempo de Sangramento (TS), bem como a contagem de plaquetas e exames de função renal (ureia e creatinina). O TC apresentou-se incoagulável em 70,4% dos casos (n=208); o TS manteve-se dentro dos padrões de normalidade em dois terços dos pacientes (76,5%; n=225); as plaquetas (68%; n=200), ureia (65%; n=191) e creatinina (78,9%; n=232) não apresentaram alterações inicialmente. Dos pacientes que fizeram o coagulograma tipo 2, a maioria apresentou o Tempo de Protrombina (TP) e Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPA) alterados ou incoaguláveis.

Após 12 a 36 horas da administração da soroterapia inicial, os exames apontaram que o TP e TTPA ainda encontravam-se alterados na maior parte dos casos, mas apenas uma minoria permaneceu incoagulável (n=12; 4,1% e n=7; 2,4%, respectivamente). Entretanto, a maioria dos pacientes, mesmo após a administração da soroterapia seja do Grupo I ou do Grupo II, mantiveram-se com o TC incoagulável (n=149; 50,7%).

A administração do SAB adicional foi empregada em 143 casos (48,6%), dos quais 69 pacientes (48,3%) faziam parte do Grupo I, e 74 (51,7%) parte do Grupo II.



Também pode-se observar na Tabela 3, que 71 vítimas permaneceram com o TC incoagulável mesmo após a complementação da soroterapia, e que o TP foi solicitado com maior frequência neste momento, e esteve alterado/incoagulável em sua grande maioria (n=279; 94,9%).

Na população estudada, apenas um paciente de cada grupo necessitou de hemodiálise em decorrência do acidente botrópico, e em ambos os casos, após o tratamento renal substitutivo os pacientes evoluíram com restabelecimento da função renal. Discretas alterações foram observadas nos dois grupos, contudo houve a regressão destes parâmetros com a implementação da hidratação venosa e soroterapia adequada.

Na Tabela 4 pode-se observar que há uma diferença significativa entre o número total de ampolas administradas no Grupo I (com uma média de aproximadamente 9 ampolas/paciente) em relação ao Grupo II (que foram administradas cerca de 6 ampolas/paciente). Quando analisado a variável “dias de internação” também constatou-se uma diferença significativa entre os grupos, onde a média de dias no Grupo I era cerca de 4 dias, e no Grupo II, 5 dias.

## **DISCUSSÃO**

Desde o estudo divulgado por Vital Brazil em 1901, os acidentes envolvendo serpentes do gênero *Bothrops* apresentam um perfil inalterado e acompanha o panorama dos estudos nacionais e internacionais. Devido à sua capacidade de adaptação aos diversos tipos de ambientes, serpentes deste gênero são responsáveis pela maioria dos acidentes envolvendo serpentes peçonhentas em diferentes regiões do Brasil e do mundo (GUIMARÃES; PALHA; SILVA, 2015). Em pesquisa realizada também no estado da Paraíba por Leite et al. (2013) apontou uma frequência ainda maior de acidentes botrópicos na região (75,5%).

Assim como em outras pesquisas, a ocorrência de acidentes ofídicos apresentou predominância no sexo masculino, na faixa etária economicamente ativa, com baixa escolaridade e envolvendo agricultores. Tais achados corroboram com estudos realizados por Guimarães, Palha e Silva (2015) e Santana, Barros e Suchara (2015) pois salientam que os chefes de família estão mais expostos a estes acidentes por desenvolverem atividades extrativistas como caça, pesca e agricultura, o que os propicia um maior contato com as serpentes e outros animais. Estes autores ainda ressaltam que a possível causa para justificar a alta incidência em indivíduos mais jovens esteja no fato de que os meninos estão começando a exercer, de forma precoce, trabalhos na agricultura com o intuito de contribuir com o sustento

familiar. Além disso, o número significativo de acidentados entre 40 a 59 anos deve-se ao aumento da expectativa de vida da população e ao número expressivo de trabalhadores rurais idosos (SANTA RITA, 2016).

Em relação ao nível de escolaridade, observa-se um baixo grau de instrução dos envolvidos neste tipo de acidente. Entretanto, a representatividade do percentual de casos ignorados pode comprometer a análise dessa variável, assim como exposto no estudo de Guimarães, Palha e Silva (2015).

Segundo Brito e Barbosa (2012), a ocorrência de acidentes ofídicos e as atividades laborais agro-pastoris reforçam a classificação deste tipo de agravo como acidente de trabalho. Entretanto, contrapondo-se a estes autores, observou-se nesta pesquisa que mesmo os agricultores sendo os indivíduos mais envolvidos nestes acidentes, as circunstâncias acidentais foram mais assinaladas nas fichas de notificação, o que pode estar relacionado a confusão que esta variável pode surtir dependendo do responsável pelo seu preenchimento.

A alta incidência de acometimento dos membros inferiores e superiores sugerem a ausência de utilização de equipamentos de proteção individual (EPI) que tornam essas regiões corpóreas mais susceptíveis aos acidentes com serpentes peçonhentas. A utilização de botas de cano longo, perneiras e luvas, são medidas que devem ser adotadas pelos trabalhadores rurais como forma de prevenção a possíveis ataques destes agressores. Achados semelhantes foram encontrados em outros estudos epidemiológicos e clínicos realizados no Brasil (BERNARDE; GOMES, 2012; GUIMARÃES; PALHA; SILVA, 2015; LEITE et al., 2013; SANTANA; SUCHARA, 2015).

Com relação aos critérios de classificação da gravidade do acidente botrópico, preconizados pelo Ministério da Saúde, são levados em consideração às manifestações clínicas apresentadas pela vítima, atentando principalmente para o edema dos segmentos; os parâmetros de coagulação, especificamente o TC que pode estar normal ou alterado; a presença de hemorragia local ou sistêmica e possíveis complicações em casos mais graves (FRANÇA; MALÁQUE, 2009).

No presente estudo, a classificação do acidente botrópico como leve ocorreu na maioria dos casos, e o tempo decorrido entre o acidente e o atendimento hospitalar não ultrapassou seis horas. Também se observou que os pacientes atendidos após 12 horas do acidente foram classificados inicialmente como casos moderados. Tais achados corroboram com os demais estudos realizados no estado da Paraíba por Leite et al. (2013) e Oliveira et al. (2010) que apontaram uma prevalência de casos leves com atendimento as vítimas nas

primeiras horas após o acidente. Resultado similar também foi relatado por Machado, Bochner e Fizon (2012) no Rio de Janeiro.

Em estudo realizado por Moreno et al. (2005), os casos moderados representaram quase metade das vítimas, e a gravidade do caso esteve diretamente relacionada ao maior tempo decorrido entre o acidente e o atendimento médico. A literatura salienta que para um bom prognóstico a administração do SAV deve ser realizada nas primeiras 6 horas após acidente botrópico, tendo em vista que o soro neutraliza as atividades da toxina e com isto previne possíveis complicações sistêmicas (BRASIL, 2001; LEMOS et al., 2009).

Observou-se que as principais manifestações clínicas locais apresentadas pelas vítimas foram dor e edema. A presença de dor e/ou edema, de instalação precoce e progressiva, é importante critério clínico para a identificação do acidente botrópico devido a sua atividade proteolítica (OLIVEIRA; LEITE; COSTA, 2011).

As manifestações locais e sistêmicas seguiram o padrão nacional para acidentes botrópicos (BRASIL, 2001; SANTANA; SUCHARA, 2015). Um maior predomínio de sintomas como cefaleia e manifestações hemorrágicas, quando comparadas a outros estudos, pode ser explicada pela variabilidade entre os venenos da serpente do gênero *Bothrops* (MISE; LIRA-DA-SILVA; CARVALHO, 2007; MORENO et al., 2005).

No presente estudo observou-se a cura ou melhora clínica dos pacientes em porção expressiva dos casos. Esse achado corrobora com a associação entre o tratamento rápido e um bom prognóstico. Segundo Andrade Filho et al. (2013) e Bernarde et al. (2015) a precocidade no atendimento e administração do soro antibotrópico, a idade da serpente, a quantidade de peçonha inoculada e a prática, ou não, de medidas contraindicadas, como o uso de torniquete, são variáveis primordiais para redução de complicações e diminuição da letalidade neste tipo de agravo.

Na Paraíba e em outras regiões do país, os meses com tempo chuvoso e quente coincidem com o maior deslocamento de trabalhadores rurais para o plantio e colheita, aumentando o risco e número de acidentes ofídicos (MORENO et al., 2005; OLIVEIRA et al., 2010). Entretanto, neste estudo não foi possível relacionar o índice pluviométrico com o aumento no número de casos de acidentes botrópicos.

Os resultados dos distúrbios da coagulação observados na admissão, devido à ação do veneno botrópico na hemostasia, são utilizados como critérios para classificação do tipo de acidente. Os distúrbios na coagulação são as manifestações sistêmicas mais comuns nos acidentes botrópicos devido às enzimas presentes na peçonha botrópica que agem sobre a cascata de coagulação (NOGUEIRA JÚNIOR, 2014).

O TC tem sido preconizado pelo MS, desde 2001, como critério isolado para administração de soroterapia quando permanece incoagulável, e de acordo com as recomendações, deve ser repetido para avaliar a necessidade de soroterapia adicional. Nesse estudo, a maior parte dos casos o TC admissional apresentou-se incoagulável. De acordo com Bôto (2016), o TC mostra forte associação com os níveis séricos de fibrinogênio nos acidentes botrópicos, demonstrando a importância desse exame na avaliação da capacidade coagulante dessa espécie de serpente. Ainda, por ser um exame de fácil execução e baixo custo.

Entretanto, observou-se que o TP foi o parâmetro da coagulação que levou um tempo maior para estabilizar para a maioria dos pacientes, quando comparado ao TC e TTPa.

O TP e o TTPA são utilizados para avaliar a deficiência dos fatores II, V, VII, VIII, X, XI, XII da coagulação. São indicativos da ocorrência de coagulopatias e do risco de sangramento, e juntamente com o TC são os exames auxiliares mais utilizados para avaliar os distúrbios na coagulação causados pelo envenenamento ofídico (SENISE, 2014).

A diferença entre o número de pacientes que realizaram o TC, TP e TTPA pode ser explicada pelo fato do TC ser usualmente o parâmetro preconizado pelo MS para avaliação da necessidade de soroterapia, sendo o exame mais requisitado devido o baixo custo.

Estes parâmetros mesmo se mantendo alterados após a soroterapia apresentaram melhora quando comparado ao quadro inicial, sugerindo a neutralização, mesmo que parcial, da toxina pelo soro antibotrópico (SAB). Devido a não repetição destes exames na rotina laboratorial no presente hospital, não foi possível traçar um perfil com relação à avaliação da deficiência e normalização dos fatores da coagulação.

Assim como exposto neste estudo, as complicações graves dos acidentes ofídicos são pouco frequentes, e o óbito consiste em um evento raro, principalmente quando trata-se de acidentes envolvendo serpentes do gênero *Bothrops*. Entretanto, fatores como: espécie da serpente, idade da vítima, função renal prévia e tempo entre o acidente e o início do tratamento específico, podem influenciar no desenvolvimento da complicação mais frequente nos acidentes botrópicos que é a insuficiência renal aguda (IRA), com relevante morbimortalidade. A IRA pode evoluir com oligúria, podendo ser constatada proteinúria e hematúria no sedimento urinário, e resultar na necessidade de tratamento renal substitutivo (ALBUQUERQUE et al., 2013; SANTOS et al., 2016).

O uso do SAV para os acidentes por animais peçonhentos é um dos recursos disponível atualmente para a neutralização da peçonha ofídica inoculada, sendo

imprescindível a disponibilidade dos diversos tipos de soros nas unidades hospitalares de referência.

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

Com relação à análise do tratamento soroterápico, os casos de acidentes botrópicos foram divididos em dois grupos neste estudo: o Grupo I tratado segundo o Manual de Diagnóstico e Tratamento de Animais Peçonhentos (2001), no período de agosto de 2015 a julho de 2016; e o Grupo II tratado conforme a Nota Informativa do MS (2016), no período de agosto de 2016 a julho de 2017, tendo como marco conceitual a fixação no número de ampolas a serem administradas inicialmente nos casos leves e moderados.

No Grupo I, a média de ampolas utilizadas por paciente foi superior que a média de ampolas/pacientes administradas no Grupo II. Dentro desta perspectiva, o número fixo de ampolas estabelecido para o tratamento do Grupo II pode ter refletido na melhor padronização da prescrição médica, assemelhando-se aos parâmetros nacionais que apresenta a média é de 06 ampolas/pacientes (BOCHNER; STRUCHINER, 2003).

A falta de treinamento profissional acerca do diagnóstico, conduta de exames laboratoriais para a correta classificação do acidente e prescrição do SAV contribui para a falta de padronização no tratamento dos acidentes ofídicos (WHEN et al., 2015). Variações na utilização do SAV também foram relatadas em estudos mais remotos (ALBUQUERQUE; COSTA; CAVALCANTI, 2004; MORENO et al., 2005).

Também houve a necessidade de soroterapia adicional em grande parte dos casos registrados neste estudo, o que acarreta no maior uso de ampolas do que o preconizado para os casos classificados como leves. Uma das hipóteses a ser considerada para justificar a “ineficácia” imediata do SAV sobre os acidentes botrópicos registrados na Paraíba, pode estar relacionada ao fato de que o veneno da serpente do gênero *Bothrops* endêmica na região paraibana não estar contemplada no *pool* de fabricação do SAB, o que pode demandar uma quantidade superior de SAV para neutralização de sua toxina.

Para avaliação da eficácia do tratamento soroterápico, recomenda-se que após 24 horas do uso da soroterapia inicial ocorra a repetição de exames laboratoriais para avaliar a necessidade da soroterapia adicional (BRASIL, 2001). Todos os pacientes realizaram o exame de TC após a soroterapia inicial, com a prevalência da incoagulabilidade sanguínea na maior parte dos casos, sejam eles pertencentes ao Grupo I quanto ao Grupo II.

Para que o SAV obtenha o máximo de eficiência é necessário considerar o animal agressor (especificidade), agilidade na administração do tratamento específico, dose suficiente

relativo à classificação de gravidade (cada ml de SAB e SABC neutraliza 5,0 mg do veneno botrópico), dosagem única, e doses iguais para adultos e crianças (AZEVEDO-MARQUES; CUPO; HERING, 2003).

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

Avaliando os dias de internação para os dois grupos e a eficácia do SAB, observou-se que a média de dias de internação do Grupo I foi inferior quando comparado ao Grupo II (p=0,00). Em contraposição, quando analisado o total de ampolas administradas por pacientes, confirmou-se que o número de ampolas administradas no Grupo I foi bem superior ao utilizado pelo Grupo II (p=0,00). Após a aplicação do teste de *Mann Whitney* foi possível identificar que houve diferença estatística significativa entre os grupos.

A persistência das alterações no coagulograma pode ser estar relacionado ao tipo da espécie de serpente envolvida nos acidentes que ocorrem na região avaliada, no caso a *B. erythromelas*. De acordo Nery et al. (2016) a *B. erythromelas* é a principal responsável pelos acidentes ofídicos no Nordeste.

O SAB usado no Brasil para o tratamento dos acidentes por serpentes do gênero *Bothrops* é uma solução purificada de imunoglobulinas específicas, obtidas de soro de equíneos hiperimunizados com veneno de serpentes das espécies *B. alternatus*, *B. jararaca*, *B. jararacussu*, *B. moojeni*, *B. neuwiedi* (BRASIL, 2001).

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

No município do Recife/Pernambuco, Bezerra e Guarnieri (2000) realizaram uma pesquisa com o intuito de avaliar o potencial de neutralização da peçonha de *B. erythromelas* pelos antivenenos Botrópicos comercial e monoespecífico. Nos experimentos de neutralização, foi observada uma eficácia de cerca duas vezes maior do antiveneno monoespecífico em relação ao comercial, em todas as atividades testadas (letal, hemorrágica,

coagulante e fosfolipásica), na capacidade de formar imunocomplexos *in vitro* com a peçonha da *B. erythromelas* e no reconhecimento das proteínas separadas por eletroforese.

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

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

## CONCLUSÃO

Diante dos resultados encontrados, observa-se que o perfil epidemiológico, clínico e laboratorial dos acidentes por serpentes do gênero *Bothrops* envolve indivíduos do sexo masculino, na faixa etária economicamente ativa, acometendo principalmente os membros inferiores de agricultores, e concentrando-se geograficamente na zona rural.

A inconsistência de algumas variáveis demonstra a necessidade em adequar a ficha de notificação deste tipo de agravo, bem como, a importância em capacitar os profissionais na área da saúde para identificação das espécies e preenchimento adequado dos prontuários.

Estes achados servem para alertar, tanto em nível municipal quanto federal, a necessidade de se considerar as peculiaridades de cada região para implementação de medidas de saúde específicas para o local. Como pode-se supor, a utilização de mais ampolas para tratamento soroterápico em casos de acidentes botrópicos esta relacionado ao fato da *B. erythromelas*, endêmica na região Nordeste, não estar inclusa no *pool* de fabricação do SAV.

Desta forma, propõe-se que mais estudos sejam desenvolvidos nesta área para um maior embasamento sobre as possíveis implicações que as mudanças no tratamento soroterápico poderão surtir nas vítimas de acidentes botrópicos de diversas regiões do país.

## Agradecimentos

Nossos agradecimentos à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de mestrado e ao Hospital Regional de

Emergência e Trauma Dom Luiz Gonzaga Fernandes que propiciaram o desenvolvimento desta pesquisa.

## REFERÊNCIAS

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

ALBUQUERQUE, P. L.; SILVA JUNIOR, G. B.; JACINTO, C. N.; LIMA, C. B.; LIMA, J. B.; VERAS, M. D. S. B., DAHER, E. F. Acute kidney injury caused by *Crotalus* and *Bothrops* snake venom: a review of epidemiology, clinical manifestations and treatment. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 55, n. 5, p. 295-301, 2013.

ANDRADE FILHO, A.; CAMPOLINA, D.; DIAS, M B. **Ofidismo**. In: ANDRADE FILHO, A.; CAMPOLINA, D.; DIAS, M. B. Toxicologia na Prática Clínica. 2 ed. Belo Horizonte: Folium; p. 491-510, 2013.

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

BERNARDE, P. S.; MOTA-DA-SILVA, A.; ABREU, L. C. Ofidismo no Estado do Acre. Brasil: **Journal of Amazon Health Science**. v.1, n.2, p.44-63, 2015.

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

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

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Manual de Diagnóstico e Tratamento de Acidentes por Animais Peçonhentos**. 2ª ed. Brasília, 2001. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/funasa/manu\\_peconhentos.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/funasa/manu_peconhentos.pdf)>. Acesso em: 15 dez. 2016.

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



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

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. Nova abordagem ao tratamento em situação de escassez de antiveneno. 2016. Disponível em: <[http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/NotaInformativa\\_25\\_MS.pdf](http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/NotaInformativa_25_MS.pdf)>. Acesso em: 08 ago 2018.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

NERY, N. M. et al. An overview of *Bothrops erythromelas* venom. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s.l.], v. 49, n. 6, p.680-686, dez. 2016.

NOGUEIRA JÚNIOR, F. A. **Análise dos casos de acidentes ofídicos em um centro de controle de intoxicação na Paraíba**. 2014. 42f. TCC (trabalho de conclusão de curso) – Curso de Graduação em Farmácia, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2014.

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

OLIVEIRA, F. N. et al. Accidents caused by *Bothrops* and *Bothropoides* in the State of Paraíba: epidemiological and clinical aspects. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 43, n. 6, p. 662-667, 2010.

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

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

RORIZ, K. R. P. S.; ZAQUEO, K. D.; SETUBAL, S. S. ET AL. Epidemiological study of snakebite cases in Brazilian Western Amazonia. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** vol.51 no.3 Uberaba abr./jun. 2018.

SACHETT, J. A. G.; SILVA, I. M.; ALVES, E. C. Poor efficacy of preemptive amoxicillin clavulanate for preventing secondary infection from *Bothrops* snakebites in the Brazilian Amazon: A randomized controlled clinical trial. **PLoS Negl Trop Dis**, 11(7): e0005745, 2017.

SANTA RITA, T.; SISENANDO, H. A.; MACHADO, C. Análise epidemiológica dos acidentes ofídicos no município de Teresópolis – RJ no período de 2007 a 2010. **Revista Ciência Plural**. v. 2, n. 2, p. 28-41. 2016.

SANTANA, V. T. P.; BARROS, J. O.; SUCHARA, E. A. Aspectos clínicos e epidemiológicos relacionados a acidentes com animais peçonhentos. **Rev Cienc Med Biol**. v. 14, n. 2, p. 153-159. 2015.

SANTOS, K. C.; ALMEIDA, M. M.; PESSOA, A. M.; SADD, V. A.; SILVA ÚNIOR, N. J. Revisão sistemática: as principais complicações do acidente botrópico. **Revista EVS**, Goiânia, v. 43, n. 1, p. 71-78, jan/mar. 2016.

SANTOS, A. A.; VIZOTTO, R. M.; SOUZA, L. P. ET AL. Perfil clínico-epidemiológico dos pacientes vítimas de acidentes ofídicos no município de Cacoal, Rondônia, Brasil, no período de 2009 a 2013. **J. Health Biol Sci.**; 5(3):221-227, 2017.

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

SCHULZ, R. S. et al. Tratamento da ferida por acidente ofídico: caso clínico. **CuidArte Enfermagem**; 10(2):172-179, 2016.

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

SOUSA, L. F., et al. Comparison of Phylogeny, Venom Composition and Neutralization by Antivenom in Diverse Species of Bothrops Complex. **PLoS Negl Trop Dis** 7(9): e2442, 2013.

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

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Rabies and envenomings: a neglected public health issue** : report of a Consultative Meeting,WHO, Geneva, 2007.

Tabela 1 – Caracterização dos casos de acidente botrópico segundo as variáveis sociodemográficas e o grupo de tratamento, notificados no CIATox-CG, entre agosto de 2015 a julho de 2017.

	<b>GRUPO I*</b>		<b>GRUPO II**</b>		<b>TOTAL</b>	
	N	%	N	%	N	%
	135	45,9	159	54,1	294	100
<b>Sexo</b>						
Masculino	109	80,7	122	76,7	231	78,6
Feminino	26	19,3	37	23,3	63	21,4
<b>Faixa etária</b>						
0-9 anos	06	4,4	16	10,1	22	7,5
10-19 anos	32	23,7	23	14,5	55	18,7
20-29 anos	12	8,9	22	13,8	34	11,5
30-39 anos	21	15,6	28	17,6	49	16,7
40-49 anos	31	23,0	26	16,3	57	19,4
50-59 anos	22	16,3	17	10,7	39	13,3
60-69 anos	08	5,9	18	11,3	26	8,8
70-79 anos	03	2,2	09	5,7	12	4,1
<b>Escolaridade</b>						
Analfabeto	09	6,6	06	3,8	15	5,1
EF incompleto	34	25,2	35	22,0	69	23,5
EF completo	05	3,7	05	3,1	10	3,4
EM incompleto	05	3,7	05	3,1	10	3,4
EM completo	04	3,0	06	3,8	10	3,4
ES incompleto	01	0,7	-	-	01	0,3
ES completo	-	-	01	0,6	01	0,3
Não se aplica***	04	3,0	02	1,3	06	2,1
Ignorado	73	54,1	99	62,3	172	58,5
<b>Ocupação</b>						
Agricultor	74	54,8	94	59,1	168	57,2
Aposentado	08	5,9	12	7,5	20	6,8
Estudante	28	20,7	30	18,9	58	19,7
Não se aplica*	04	3,0	06	3,8	10	3,4
Outra	19	14,1	16	10,1	35	11,9
Ignorado	02	1,5	01	0,6	03	1,0

**FONTE:** Dados da pesquisa.

**NOTA:** \* Referente aos casos atendidos entre agosto de 2015 e julho de 2016 – Tratados de acordo com o Manual de Diagnóstico e Tratamento de Acidentes por Animais Peçonhentos (2001).

\*\* Referente aos casos atendidos entre agosto de 2016 e julho de 2017 – Tratados de acordo com a Nota Informativa do Ministério da Saúde (2016).

\*\*\* Crianças menores de 6 anos (fase pré-escolar).

Tabela 2 – Distribuição dos acidentes botrópicos de acordo as variáveis relacionadas ao acidente e a classificação da gravidade leve/moderado, notificados no CIATox-CG, entre agosto de 2015 a julho de 2017.

	LEVE		MODERADO		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
	197	67,0	97	33,0	294	100
<b>Zona de ocorrência</b>						
Rural	181	91,9	85	87,6	266	90,5
Urbano	16	8,1	12	13,4	28	9,5
<b>Município de ocorrência</b>						
Picuí	08	4,1	05	5,2	13	4,4
Campina Grande	07	3,6	05	5,2	12	4,1
Monteiro	08	4,1	03	3,1	11	3,8
Juazeirinho	05	2,5	04	4,1	09	3,1
Outros	169	85,7	80	82,4	249	84,6
<b>Tempo entre o acidente e o atendimento</b>						
<1hora	09	4,6	05	5,2	14	4,8
1-3horas	81	41,1	28	28,9	109	37,1
3-6horas	81	41,1	27	27,8	108	36,7
6-12horas	19	9,7	21	21,6	40	13,6
12-24horas	04	2,0	08	8,2	12	4,1
>24horas	01	0,5	05	5,2	06	2,0
Ignorado	02	1,0	03	3,1	05	1,7
<b>Região anatômica acometida</b>						
Dedo da mão	30	15,2	17	17,5	47	16,0
Mão	19	9,6	10	10,3	29	9,8
Dedo do pé	36	18,3	18	18,6	54	18,4
Pé	88	44,7	41	42,3	129	43,9
Outros	24	12,2	11	11,3	35	11,9
<b>Manifestações locais</b>						
Dor	158	80,2	81	83,5	239	81,3
Edema	110	55,8	77	79,4	187	63,6
Equimose	29	14,7	28	28,9	57	19,4
Parestesia	22	11,2	10	10,3	32	10,9
<b>Manifestações sistêmicas</b>						
Hemorrágicas	06	3,0	18	18,6	24	24,7
Renais	-	-	04	4,1	04	1,4
Vagais	11	5,6	10	10,3	21	7,1
Cefaleia	17	8,6	14	14,4	31	10,5
<b>Circunstância do acidente</b>						
Ocupacional	27	13,7	26	26,8	53	18,0
Acidental	159	80,7	65	67,0	224	76,2
Ignorado	11	5,6	06	6,2	17	5,8
<b>Evolução clínica</b>						
Cura	180	61,2	86	29,3	266	90,5
Perda de seguimento	16	5,4	12	4,1	28	9,5

FONTE: Dados da Pesquisa.

Tabela 3 – Resultados dos distúrbios da coagulação e da função renal, dos pacientes vítimas de acidente botrópico, notificados no CIATox-CG, entre agosto de 2015 a julho de 2017.

	Normal		Alterado		Incoagulável		Não realizado	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Exames admissionais</b>								
TC <sup>a</sup>	29	9,9	15	5,1	208	70,4	42	14,3
TS <sup>b</sup>	225	76,5	27	9,2	-	-	42	14,3
TP <sup>c</sup>	05	1,7	41	13,9	92	31,3	156	53,1
AP <sup>d</sup>	15	5,1	80	27,2	-	-	199	67,7
INR <sup>e</sup>	03	1,0	42	14,3	-	-	249	84,7
TTPA <sup>f</sup>	12	4,1	28	9,5	85	28,9	169	57,5
Plaquetas <sup>g</sup>	200	68,0	57	19,4	-	-	37	12,6
Ureia	191	65,0	59	20,0	-	-	44	15,0
Creatinina	232	78,9	20	6,8	-	-	42	14,3
<b>Exames realizados 12 a 36 horas após soroterapia</b>								
TC <sup>a</sup>	52	17,7	35	11,9	149	50,7	58	19,7
TS <sup>b</sup>	223	75,9	06	2,0	-	-	65	22,1
TP <sup>c</sup>	06	2,0	119	40,5	12	4,1	157	53,4
AP <sup>d</sup>	25	8,5	104	35,4	-	-	165	56,1
INR <sup>e</sup>	04	1,4	120	40,8	-	-	170	57,8
TTPA <sup>f</sup>	38	12,9	66	22,5	07	2,4	183	62,2
Plaquetas <sup>g</sup>	172	58,5	40	13,6	-	-	82	27,9
Ureia	117	39,8	77	26,2	-	-	100	34,0
Creatinina	171	58,2	30	10,2	-	-	93	31,6
<b>Exames realizados 12 a 36 horas após soroterapia adicional</b>								
TC <sup>a</sup>	70	23,8	45	15,3	71	24,2	108	36,7
TS <sup>b</sup>	172	58,5	-	-	-	-	122	41,5
TP <sup>c</sup>	10	3,4	97	33,0	182	61,9	05	1,7
AP <sup>d</sup>	52	17,7	55	18,7	02	0,7	185	62,9
INR <sup>e</sup>	09	3,1	98	33,3	-	-	187	63,6
TTPA <sup>f</sup>	68	23,1	27	9,2	05	1,7	194	66,0
Plaquetas <sup>g</sup>	114	38,8	38	12,9	-	-	142	48,3
Ureia	101	34,4	40	13,6	-	-	153	52,0
Creatinina	130	44,2	14	4,8	-	-	150	51,0

**FONTE:** Dados da Pesquisa.

**NOTA:** <sup>a</sup> Tempo de Coagulação - normal: até 11 min; alterado: de 11 a 30 min; incoagulável: > 30 min.; <sup>b</sup> Tempo de Sangramento - normal: entre 1 e 3 seg; alterado: > 3seg.; Tempo de Protrombina - normal: entre 12 e 13 seg; alterado: >13 seg; incoagulável: >200 seg.; <sup>c</sup> Atividade de Protrombina - normal: > 70%; alterado: <70%; <sup>d</sup> INR - normal: até 1,0; alterado: acima de 1,0; <sup>e</sup> Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado - normal: entre 22 e 35 seg; alterado; <sup>g</sup> Plaquetas - normal: entre 140.000 e 450.000mm<sup>3</sup>; alterado: <140.000 ou >450.000mm<sup>3</sup>; Ureia - normal: 15 a 41mg/dL; alterado: >41 mg/d; Creatinina - normal: 0,4 a 1,3mg/dL, alterado: >1,3 mg/dL.

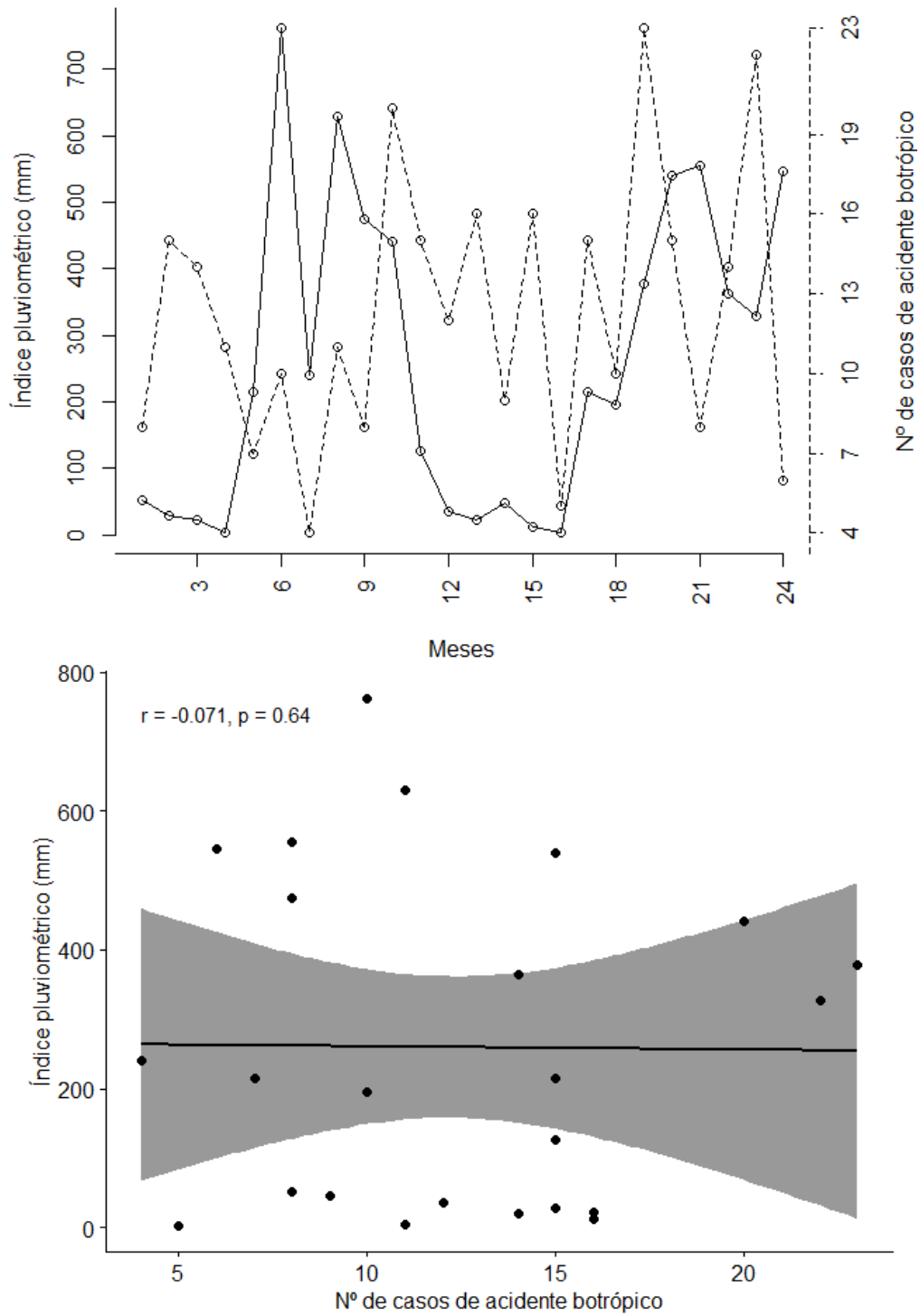
Tabela 4 – Perfil do tratamento específico dos pacientes do Grupo I e do Grupo II, dos pacientes vítimas de acidente botrópico, notificados no CIATox-CG, entre agosto de 2015 a julho de 2017.

	<b>GRUPO I**</b> N= 135	<b>GRUPO II***</b> N=159	<i>p*</i>
<b>Total de ampolas administradas</b>			
Média	9,3	6,5	0,00
Mínimo	04	03	
Máximo	19	16	
Mediana	08	06	
<b>Dias de internação</b>			
Média	3,7	4,8	0,00
Mínimo	01	01	
Máximo	09	27	
Mediana	03	04	

**FONTE:** Dados da pesquisa.

**NOTA:** <sup>a</sup> Intervalo de tempo entre a administração da ampolas na admissão do paciente e terapia adicional de acordo com o resultado dos parâmetros da coagulação; \**p* significativo ( $p < 0,05$ ); \*\*Grupo I (N=135; 45,9%), \*\*\*Grupo II (N=159; 54,1%).

**Figura 1** – Relação do índice pluviométrico das mesorregiões do estado da Paraíba e os casos de acidentes botrópicos notificados no CIATox-CG, entre agosto de 2015 a julho de 2017.



**FONTE:** Dados da pesquisa e Agência Executiva de Gestão das Águas (AESAs).



## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta pesquisa aborda uma temática nova e ainda pouco discutida na literatura científica, principalmente no tocante as peculiaridades que o estado da Paraíba registra em relação aos acidentes botrópicos e o tratamento soroterápico empregado, que por vezes diverge das diretrizes nacionais. No Ciatox-CG, registra-se uma média de 6 a 8 ampolas de SAB administradas em casos classificados inicialmente como leves, resultando em 3 a 4 dias de internação hospitalar.

O perfil das vítimas de acidentes botrópicos atendidos neste serviço aponta que a maioria das vítimas são homens, agricultores, na faixa etária produtiva, baixa escolaridade, com predominância de picadas que atingem membros inferiores (pé e dedo do pé).

Pode-se salientar que as individualidades regionais pertinentes à serpente devem ser levadas em consideração na estimativa do uso de ampolas do soro antiveneno pelos serviços de saúde.

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

Observou-se nesse estudo, que o TC foi o exame mais solicitado na admissão, seguido do TP e do TTPA.

Pode-se constatar também, que há a necessidade de adicionar novas variáveis, pertinentes a cada tipo de acidente por animais peçonhentos, na ficha de notificação compulsória. De preferência, que sejam de múltipla escolha e favoreçam sua tabulação. O intuito é de compreender mais detalhes dos acidentes e realizar um melhor acompanhamento da evolução desses casos.

Sugestões como: atualizar o campo da escolaridade com a terminologia mais atualizada; criar categorias de faixa etária; transformar a ‘ocupação’ em variável objetiva; acrescentar mais informações sobre o local exato do acidente, e todo o percurso desde o acidente até a administração da soroterapia; adicionar campos que possam ser anotadas cada etapa da soroterapia, exemplo: se for necessário SAV adicional e quantas ampolas.

Por fim, o Brasil, apesar de ter o Programa Nacional de Controle de Acidentes por Animais Peçonhentos, que tem como propósito diminuir a letalidade dos acidentes ofídicos,

através do uso adequado da soroterapia e de diminuir o número de casos através da educação em saúde, ainda necessita de melhorias para atingir os objetivos almejados.

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

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

## REFERÊNCIAS

- ALBUQUERQUE, P. L. M. M. **Manifestações clínicas e fatores de risco para comprometimento da função renal em pacientes vítimas de acidentes com serpentes peçonhentos** [Dissertação]. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará – UFC; 2013.
- ALBUQUERQUE, P. C. C. et al. Sistemas de informação em saúde e as intoxicações por agrotóxicos em Pernambuco. **Rev Bras Epidemiol**. v. 18, n. 3, p. 666-678, 2015.
- AZEVEDO-MARQUES, M. M.; CUPO, P.; HERING, S. E. Acidentes por animais peçonhentos: serpentes peçonhentas. **Medicina** (Ribeirão Preto). v. 36, p.480-489, 2003.
- BARRAVIERA, B. **Venenos: Aspectos Clínicos e Terapêuticos dos Acidentes por Animais Peçonhentos**. Rio de Janeiro: EPUB, 1999. 430 p.
- BARRETO, B. B. et al. Perfil epidemiológico dos acidentes ofídicos no município de Juiz de Fora - MG no período de 2002-2007. **Rev APS**. v. 13, n. 2, p. 190-195, 2010.
- BERNARDE, P. S. **Acidentes ofídicos**. Laboratório de Herpetologia [internet]. Campus Floresta, Universidade Federal do Acre – UFAC. 2009. 26 f. [acesso em 15 nov 2016]. Disponível em: <<http://www.herpetofauna.com.br/ofidismobernarde.pdf>>.
- BERTOLOZZI, M. R.; SCATENA, C. M. C.; FRANÇA, F. O. S. Vulnerabilities in snakebites in Sao Paulo, Brazil. **Rev. Saúde Pública**. v. 49, 2015.
- BEZERRA, M. M. P. **Comparação da capacidade neutralizante dos antisoros botrópicos comercial e monoespecífico frente a peçonha de B. erythromelas**. 2000. 74 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Biofísica, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2000.
- BITTENCOURT, J. A. H. M. **Avaliação da eficácia do extrato bruto aquoso de Brosimum guianense sobre os efeitos induzidos pelo veneno de Bothrops atrox** [dissertação]. Macapá: Universidade Federal do Amapá. 2011. 95p.
- BOECHAT, A.L.R. et al. Heparin-antivenom association: differential neutralization effectiveness in *Bothrops atrox* and *Bothrops erythromelas* envenoming. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 43, n. 1, p.7-14, jan./fev. 2001.
- BÔTO, J. R. F. **Isolamento e caracterização biológica e bioquímica de um activador do factor x da coagulação presente no veneno da serpente Bothrops erythromelas**. 2016. 107

f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2016.

BRAGA, M. D. M. **Avaliação dos efeitos renais e vasculares do veneno da *Bothrops insularis* e de frações isoladas** [tese]. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará – UFC. 2006. 240 f.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Manual de Diagnóstico e Tratamento de Acidentes por Animais Peçonhentos** [internet]. 2 ed. Brasília; 2001. [acesso em 15 dez 2016]. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/funasa/manu\\_peconhentos.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/funasa/manu_peconhentos.pdf)>.

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Censo Demográfico 2010**. [acesso em 10 nov 2016]. Disponível em: <[www.censo2010.ibge.gov.br](http://www.censo2010.ibge.gov.br)>.

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

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

BRAUD, S.; BON, C.; WISNER, A. Snake venom proteins acting on hemostasis. **Biochimie**. v. 82, n. 9, p. 851-859, 2000.

CAMPLESI, A. C. et al. Associação de plasma sanguíneo ao tratamento de envenenamento botrópico em equino: relato de caso. **Arq Bras Med Vet Zootec**, v. 69, n. 4, p. 815-820, 2017.

CHIPPAUX, J. P. Snake-bites: appraisal of the global situation. **Bull. World Health Org.** v. 76, n. 5, p. 515-524, 1998.

CUNHA, E. M.; MARTINS, O. A. Principais compostos químicos presente nos venenos de cobras dos gêneros *Bothrops* e *Crotalus*: uma revisão. **Rev Elet Educ Ciência**. v. 2, n. 2, p. 21-26, 2012.

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

FRANCO, R. F. Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise. **Medicina** (Ribeirão Preto). v. 34, p. 229-237, 2001.

FURTADO, M.F.D.; TRAVAGLIA-CARDOSO, S.R.; ROCHA, M.M.T.. Sexual dimorphism in venom of *Bothrops jararaca* (Serpentes: Viperidae). **Toxicon**, [S.l.], v. 48, n. 4, p.401-410, set. 2006.

GUTIÉRREZ, J. M.; THEAKSTON, R. D.; WARRELL, D. A. Confronting the neglected problem of snakebite envenoming: the need for a global partnership. **PLoS Med**. v. 3, n. 6, p. 727-731, 2006.

JORGE, R. J. B. et al. Venomics and antivenomics of *Bothrops erythromelas* from five geographic populations within the Caatinga ecoregion of northeastern Brazil. **Journal Of Proteomics**. v. 114, p. 93-114, 2015.

KAMIGUTI, A.S.; SANO-MARTINS, I.S. South American Snake Venoms Affecting Haemostasis. **Journal Of Toxicology: Toxin Reviews**, [S.l.], v. 14, n. 3, p.359-374, jan. 1995.

KASTURIRATNE, A. et al. The Global Burden of Snakebite: A Literature Analysis and Modelling Based on Regional Estimates of Envenoming and Deaths. **PLoS Medicine**. p. 5-11, 2008.

LEITE, R. S. et al. Epidemiology of snakebite accidents in the municipalities of the state of Paraíba, Brazil. **Ciênc Saúde Coletiva**. v. 18, n. 5, p. 1463-1471, 2013.

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

LIRA-DA-SILVA, R. M. et al. Serpentes de importância médica do nordeste do Brasil. **Gaz Med Bahia**. v. 79, Supl.1, p. 7-20, 2009.

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

- MACHADO, T. **Filogenia molecular as espécies de *Bohtrops* do grupo *neuwiedi* (Serpentes, *Viperidae*)** [dissertação]. São Paulo: Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo. 2010. 104 f.
- MACHADO, A.S. et al. Acidente vascular cerebral hemorrágico associado à acidente ofídico por serpente do gênero *bothrops*: relato de caso. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S.l.], v. 43, n. 5, p.602-604, 2010.
- MACHADO, C.; BOCHNER, R.; FISZON, J. T. Epidemiological profile of snakebites in Rio de Janeiro, Brazil, 2001-2006. **The Journal Of Venomous Animals And Toxins Including Tropical Diseases**. v. 18, n. 2, p.217-224, 2012.
- MARTINS, M. *Bothrops erythromelas*. **The IUCN Red List of Threatened Species 2010**. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.2305/IUCN.UK.2010-4.RLTS.T178643A7587055.en>>.
- MARTINS, B. F. et al. Acidentes por serpente (*Bothrops spp.* e *Crotallus spp.*) em crianças: relato de dois casos. **Rev Rene**. v. 13, n. 3, p. 693-703, 2012.
- MARUYANA, M. et al. Prothrombin and Factor X activating properties of *Bothrops erythromelas* venom. **Ann Trop Med Parasitol**. v. 86, n. 5, p. 549-556, 1992.
- MELGAREJO, A.F. **Serpentes Peçonhentas do Brasil**. In: Cardoso J.L.C., França F.O.S., Wen F.H., Málque C.M.S & Haddad Jr V. (ed.) Animais Peçonhentos no Brasil, Biologia, Clínica e Terapêutica dos Acidentes. Sarvier Editora, São Paulo. p. 33-61. 2003.
- MENDONÇA, G. A. **Avaliação da afibrinogemia secundária em acidentes ofídicos em Campina Grande** [trabalho de conclusão de curso]. Campina Grande: Universidade Estadual da Paraíba, 2014. 51p.
- MESCHIAL, W. C. et al. Internações hospitalares de vítimas de acidentes por animais peçonhentos. **Rev Rene**. v. 14, n. 2, p. 311-319, 2013.
- NOGUEIRA JÚNIOR, F. A. **Análise dos casos de acidentes ofídicos em um centro de controle de intoxicação na Paraíba** [trabalho de conclusão de curso]. Campina Grande: Universidade Estadual da Paraíba. 2014. 42p.
- OLIVEIRA, H. F. A.; COSTA, C. F.; SASSI, R. Relatos de acidentes por animais peçonhentos e medicina popular em agricultores de Cuité, região do Curimataú, Paraíba, Brasil. **Rev Bras Epidemiol**. v. 16, n. 3, p. 633-643, 2013.

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

OLIVEIRA, F. N. et al. Accidents caused by *Bothrops* and *Bothropoides* in the State of Paraíba: epidemiological and clinical aspects. **Rev Soc Bras Med Trop**. v. 43, n. 6, p. 662-667, 2010.

PARAÍBA. **Plano Estadual de Recursos Hídricos**: relatório final. AESA – Agência Executiva de Gestão das Águas do Estado da Paraíba [internet]. 2010. 255p. [acesso em 07 jan 2017]. Disponível em: <<http://www.aesa.pb.gov.br/perh/>>.

PARAÍBA. Secretaria de Estado da Saúde da Paraíba. **Plano Diretor de Regionalização da Paraíba** [internet]. 2008. 110 f. [acesso em 07 jan 2017]. Disponível em: <<http://www.saude.pb.gov.br/site/PDR08.pdf>>.

QUEIROZ, G. P. et al. Interspecific variation in venom composition and toxicity of Brazilian snakes from *Bothrops* genus. **Toxicon**. v. 52, n. 8, p. 842-851, 2008.

RIVERO, J. V. R. **Avaliação da atividade não citotóxica do veneno de *Bothrops jararacussu* em células mononucleares do sangue periférico** [dissertação]. Goiânia: Pontifícia Universidade Católica de Goiás. 2010. 97 f.

SANTANA, V. T. P.; BARROS, J. O.; SUCHARA, E. A. Aspectos clínicos e epidemiológicos relacionados a acidentes com animais peçonhentos. **Rev Cienc Med Biol**. v. 14, n. 2, p. 153-159, 2015.

SANTOS, P. L. C. et al. Características dos acidentes escorpiônicos em Juiz de Fora – MG. **Rev APS**. v. 13, n. 2, p. 164-169, 2010.

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

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

SILVA, R. D. R.; MELO, E. M. A atual teoria da coagulação baseada em superfícies celulares. **Saúde e Ciência em Ação**. v. 2, n. 1, p. 80-92, 2016.

TORTORA, G. J.; DERRICKSON, B. **Princípios de anatomia e fisiologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

VIVAS, W. L. P. **Manual Prático de Hematologia**. 2013. Disponível em: <<http://www.aa.med.br/upload/biblioteca/Manual%20de%20Hematologia.pdf>>. Acessado em: ago. 2018.

YAMASHITA, K. M. et al. Bothrops jararaca Venom Metalloproteinases are essential for coagulopathy and increase plasma tissue factor levels during envenomation. **PLoS Neglected Tropical Diseases**. v. 8, n. 5, 2014.

ZAPPELINI, A. **Estudos bioquímico e farmacológico da peçonha de *Bothrops erythromelas*** [dissertação]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas. 1991. 71 f.



## **ANEXOS**

## ANEXO A – FICHA DE NOTIFICAÇÃO INDIVIDUAL DE ACIDENTES POR ANIMAIS PEÇONHENTOS

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO FICHA DE INVESTIGAÇÃO		N°	
<b>ACIDENTES POR ANIMAIS PEÇONHENTOS</b>					
CASO CONFIRMADO: Paciente com evidências clínicas de envenenamento, específicas para cada tipo de animal, independentemente do animal causador do acidente ter sido identificado ou não. Não há necessidade de preenchimento da ficha para casos suspeitos.					
Dados Gerais	1 Tipo de Notificação 2 - Individual		3 Data da Notificação		
	2 Agravadoença <b>ACIDENTES POR ANIMAIS PEÇONHENTOS</b>		Código (CID-10) X 29	7 Data dos Primeiros Sintomas	
	4 UF	6 Município de Notificação	Código (IBGE)		
	8 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código	7 Data dos Primeiros Sintomas	
Notificação Individual	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 (ignorado) 5 - Não 6 - Não se aplica	13 Raça/Cor 1 - Branco 2 - Preto 3 - Amarela 4 - Parda 5 - Indígena 9 - Ignorado	
	14 Escolaridade 0 - Analfabeto 1 - 1ª a 4ª série incompleta do EF (antigo primário ou 1º grau) 2 - 4ª série completa do EF (antigo primário ou 1º grau) 3 - 5ª a 8ª série incompleta do EF (antigo ginásio ou 1º grau) 4 - Ensino fundamental completo (antigo ginásio ou 1º grau) 5 - Ensino médio incompleto (antigo colegial ou 2º grau) 6 - Ensino médio completo (antigo colegial ou 2º grau) 7 - Educação superior incompleta 8 - Educação superior completa 9 - Ignorado 10 - Não se aplica		16 Número do Cartão SUS		
	16 Número do Cartão SUS		18 Nome da mãe		
	17 UF		18 Município de Residência	Código (IBGE)	18 Distrito
Dados de Residência	20 Bairro		21 Logradouro (rua, avenida,...)		
	22 Número		23 Complemento (apto., casa, ...)		
	24 Geo campo 1		26 Geo campo 2		
	26 Geo campo 2		28 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)
	<b>Dados Complementares do Caso</b>				
Atribuições Epidemiológicas	31 Data da Investigação		32 Ocupação		
	34 UF		36 Município de Ocorrência do Acidente	Código (IBGE)	
	37 Zona de Ocorrência 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado		38 Tempo Decorrido Picada/Atendimento 1) 0-1h 2) 1-3h 3) 3-6h 4) 6-12h 5) 12-24 h 6) 24 e + h 9) Ignorado		
	39 Local da Picada		01 - Cabeça 02 - Braço 03 - Ante-Braço 04 - Mão 05 - Dedo da Mão 06 - Tronco 07 - Coxa 08 - Perna 09 - Pé 10 - Dedo do Pé 99 - Ignorado		
Dados Clínicos	40 Manifestações Locais 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		41 Se Manifestações Locais Sim, especificar: 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado <input type="checkbox"/> Dor <input type="checkbox"/> Edema <input type="checkbox"/> Equimose <input type="checkbox"/> Necrose <input type="checkbox"/> Outras (Espec.) _____		
	42 Manifestações Sistêmicas 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		43 Se Manifestações Sistêmicas Sim, especificar: 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado <input type="checkbox"/> neurológicas (ptose palpebral, turvação visual) <input type="checkbox"/> miotônicas/hemolíticas (mialgia, anemia, urina escura) <input type="checkbox"/> hemorrágicas (gingivorragia, outros sangramentos) <input type="checkbox"/> renais (oligúria/anúria) <input type="checkbox"/> vagais (vômitos, diarreias) <input type="checkbox"/> Outras (Espec.) _____		
			44 Tempo de Coagulação 1 - Normal 2 - Alterado 9 - Não realizado		
Dados do Acidente	46 Tipo de Acidente 1 - Serpente 2 - Aranha 3 - Escorpião 4 - Lagarta 5 - Abelha 6 - Outros 9 - Ignorado		48 Serpente - Tipo de Acidente 1 - Botrópico 2 - Crotálico 3 - Elapídico 4 - Laquélico 5 - Serpente Não Peçonhenta 9 - Ignorado		
	47 Aranha - Tipo de Acidente 1 - Foneurismo 2 - Loxoscelismo 3 - Latrodectismo 4 - Outra Aranha 9 - Ignorado		48 Lagarta - Tipo de Acidente 1 - Lonoria 2 - Outra lagarta 9 - Ignorado		

Tratamento	<b>48</b> Classificação do Caso 1 - Leve 2 - Moderado 3 - Grave 9 - Ignorado <input type="checkbox"/>		<b>50</b> Soroterapia 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado <input type="checkbox"/>	
	<b>51</b> Se Soroterapia Sim, especificar número de ampolas de soro:			
	Antibiótico (SAB) <input type="checkbox"/>	Anticrotálico (SAC) <input type="checkbox"/>	Antiaracnídeo (SAAr) <input type="checkbox"/>	Antioxoscélico (SALox) <input type="checkbox"/>
Antibiótico-taquético (SABL) <input type="checkbox"/>	Antielapídico (SAE) <input type="checkbox"/>	Antioxoscélico (SALox) <input type="checkbox"/>	Antionômico (SALon) <input type="checkbox"/>	
Antibiótico-crotálico (SABC) <input type="checkbox"/>	Antiescorpiónico (SAEs) <input type="checkbox"/>	Antioxoscélico (SALox) <input type="checkbox"/>	Antionômico (SALon) <input type="checkbox"/>	
Outros	<b>62</b> Complicações Locais <input type="checkbox"/> 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		<b>63</b> Se Complicações Locais Sim, especificar: 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	
	<input type="checkbox"/> Infecção Secundária	<input type="checkbox"/> Necrose Extensa	<input type="checkbox"/> Síndrome Compartmental	<input type="checkbox"/> Déficit Funcional
	<input type="checkbox"/> Amputação			
<b>64</b> Complicações Sistêmicas <input type="checkbox"/> 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		<b>65</b> Se Complicações Sistêmicas Sim, especificar: 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		
<input type="checkbox"/> Insuficiência Renal		<input type="checkbox"/> Insuficiência Respiratória / Edema Pulmonar Agudo		
<input type="checkbox"/> Choque				
Classificação	<b>66</b> Acidente Relacionado ao Trabalho <input type="checkbox"/> 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		<b>67</b> Evolução do Caso <input type="checkbox"/> 1 - Cura 2 - Óbito por acidentes por animais peçonhentos 3 - Óbito por outras causas 9 - Ignorado	
	<b>68</b> Data do Óbito		<b>69</b> Data do Encerramento	

Acidentes com animais peçonhentos: manifestações clínicas, classificação e soroterapia				
Tipo	Manifestações Clínicas	Tipo Soro	Nº ampolas	
OFIDISMO	<b>Botrópio</b> Jararaca Jararacuçu urutu calçaca	Leve: dor, edema local e equimose discreto	SAB	2 - 4
	Moderado: dor, edema e equimose evidentes, manifestações hemorrágicas discretas	4 - 8		
	Grave: dor e edema intenso e extenso, bolhas, hemorragia intensa, oligoanúria, hipotensão	12		
	<b>Crotálio</b> cascavel boicinhã	Leve: ptose palpebral, turvação visual discretos de aparecimento tardio, sem alteração da cor da urina, mialgia discreta ou ausente	SAC	5
Moderado: ptose palpebral, turvação visual discretos de início precoce, mialgia discreta, urina escura	10			
Grave: ptose palpebral, turvação visual evidentes e intensos, mialgia intensa e generalizada, urina escura, oligúria ou anúria	20			
OFIDISMO	<b>Laquético</b> surucuru pico-de-jaca	Moderado: dor, edema, bolhas e hemorragia discreta	SABL	10
	Grave: dor, edema, bolhas, hemorragia, cólicas abdominais, diarreia, bradicardia, hipotensão arterial	20		
OFIDISMO	<b>Elapídico</b> coral verdadeira	Grave: dor ou parestesia discreta, ptose palpebral, turvação visual	SAEL	10
ESCORPIONISMO	<b>Esoorpionio</b> escorpião	Leve: dor, eritema e parestesia local	SAEsc ou SAA	—
	Moderado: sudorese, náuseas, vômitos ocasionais, taquicardia, agitação e hipertensão arterial leve	2 - 3		
	Grave: vômitos profusos e incoercíveis, sudorese profusa, prostração, bradicardia, edema pulmonar agudo e choque	4 - 6		
ARANHEISMO	<b>Loxoscelio</b> aranha-marrom	Leve: lesão incompleta sem aranha identificada	SAA ou SALox	—
	Moderado: lesão sugestiva com equimose, palidez, eritema e edema endurecido local, cefaléia, febre, exantema	5		
	Grave: lesão característica, hemólise intravascular	10		
ARANHEISMO	<b>Foneutrismo</b> aranha- armadeira aranha-da- banana	Leve: dor local	SAA	—
	Moderado: sudorese ocasional, vômitos ocasionais, agitação, hipertensão arterial	2 - 4		
	Grave: sudorese profusa, vômitos frequentes, priapismo, edema pulmonar agudo, hipotensão arterial	5 - 10		
LONONIA	<b>taturana</b> oruga	Leve: dor, eritema, adenomegalia regional, coagulação normal, sem hemorragia	SALon	—
	Moderado: alteração na coagulação, hemorragia em pele e/ou mucosas	5		
	Grave: alteração na coagulação, hemorragia em vísceras, insuficiência renal	10		

### Informações complementares e observações

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

--

Investigador	Município/Unidade de Saúde	Cód. da Unid. de Saúde
	Nome	Função

Animais Peçonhentos

Sinan Net

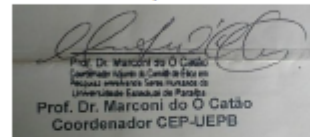
SVS 19/01/2006

## ANEXO B – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA



UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES  
HUMANOS – CEP/UEPB

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA.



**PARECER DO RELATOR: 23**

**Número do CAAE:** 66937817.8.0000.5187

**Data da 1ª relatoria PARECER DO AVALIADOR:** 17 de Maio de 2017

**Pesquisadora|Responsável:** Sayonara Maria Lia Fook

**Apresentação do Projeto:** O projeto é intitulado: "Acidentes por serpentes do gênero *Bothrops*: análise espacial e avaliação do tratamento soroterápico". A pesquisa é de um projeto de Mestrado do Programa de Pós Graduação em Saúde Pública da UEPB.

**Objetivo da Pesquisa:** O objetivo geral da pesquisa é avaliar os acidentes botrópicos, notificados no Centro de Informação e assistência Toxicológica, localizado no município de Campina Grande-PB (CEATOX-PB), no período de 2012 a 2016, especificamente com o intuito de analisar a distribuição espacial dos casos e as implicações na recuperação da vítima com as alterações no tratamento soroterápico antes e depois das novas diretrizes estabelecidas pelo Ministério da Saúde em 2016.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:** A pesquisadora relata riscos mínimos ao público, "já que a pesquisa não prevê contato direto para coleta de dados com os participantes da pesquisa". Os dados serão coletados do Banco de dados do CEATOX-CG. Os sujeitos estarão assegurados quanto à confidencialidade e privacidade de suas informações. Com relação aos benefícios esperados, a pesquisadora destaca "a produção de informações fidedignas que retratem a realidade local e que possam embasar a elaboração de políticas públicas para

prevenção e proteção contra acidentes ofídicos na região paraibana". "Além disto, espera-se contribuir com os conhecimentos científicos acerca desta temática para outras pesquisas que serão desenvolvidas futuramente, a nível regional ou nacional", relata a pesquisadora.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:** O Projeto está muito bem redigido, e bem fundamentado do ponto de vista teórico. Tem relevância para a área em que se propõe. A pesquisadora apresenta duas hipóteses relacionadas à análise espacial dos acidentes botrópicos e duas relacionadas à avaliação do tratamento soroterápico nos acidentes botrópicos. Como desfecho primário, a pesquisadora cita a possibilidade de identificação das áreas de maior incidência de acidentes botrópicos nos municípios da 2ª macrorregião de Saúde do estado da Paraíba, a possibilidade de encontrar uma possível correlação entre os acidentes ocasionados por serpentes do gênero *Bothrops* da região, e a necessidade de um tratamento soroterápico que envolva uma maior dose de soro antiveneno (SAV) na primeira administração, otimizando o tempo de internação dos pacientes e o restabelecimento da sua saúde. Ainda cita a possibilidade de contribuição para a elaboração de políticas públicas que visem a prevenção destes acidentes, bem como a implementação de tratamentos soroterápicos voltados para as características epidemiológicas locais referentes a este tipo de agravo. A metodologia está bem definida. Trata-se de um estudo ecológico, do tipo observacional e seccional quanto à temporalidade, com a utilização de técnicas de georreferenciamento para identificação de regiões de risco para acidentes botrópicos. A pesquisadora apresenta detalhadamente: local e população da pesquisa, critérios de inclusão e exclusão, instrumentos de coleta de dados, procedimento de coleta de dados, processamento e análise dos dados e aspectos éticos. Apresenta ainda: cronograma detalhado e orçamento detalhado.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória e Parecer do Avaliador:** Encontra-se anexados: a Declaração de Concordância com Projeto de Pesquisa, assinada pela pesquisadora responsável e pelas duas orientandas, o Termo de Compromisso da Pesquisadora Responsável, o Termo de Compromisso para utilização de dados de arquivo, o Termo de Autorização Institucional do Hospital de Emergência e Trauma de Campina Grande Dom Luis Gonzaga Fernandes


**Recomendações:** Não se aplica.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O Projeto encontra-se em plena condição de aprovação por este Comitê.

**Situação do projeto:** Aprovado

**ANEXO C – TERMO DE AUTORIZAÇÃO INSTITUCIONAL**

 **GOVERNO DA PARAÍBA** SECRETARIA DA SAÚDE  
HOSPITAL DE EMERGÊNCIA E TRAUMA DE CAMPINA GRANDE DOM LUÍS GONZAGA FERNANDES  
DIREÇÃO TÉCNICA

**TERMO DE ANUÊNCIA**

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


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

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

Atenciosamente,

CAMPINA GRANDE PB, 20/03/2017

Hospital de Emergência e Trauma  
de C. Grande Dom Luiz Gonzaga Fernandes  
Dr. José Bezerra da Silva Júnior  
Diretor Técnico CRM 6094 Mat. 181.630-6

  
**Dr. JOSÉ BEZERRA DA SILVA JÚNIOR**  
DIRETOR TÉCNICO

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

## APÊNDICE A – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS COMPLEMENTARES

1 SOROTERAPIA E RESULTADOS LABORATORIAIS
--

Soroterapia administrada

1ª dose: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Horário: \_\_\_\_:\_\_\_\_

2ª dose: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Horário: \_\_\_\_:\_\_\_\_

3ª dose: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Horário: \_\_\_\_:\_\_\_\_

4ª dose: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Horário: \_\_\_\_:\_\_\_\_

5ª dose: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Horário: \_\_\_\_:\_\_\_\_

Total: \_\_\_\_\_ ampolas

Exames laboratoriais

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