



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS
FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DR. HEITOR VIEIRA DOURADO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL
MESTRADO EM DOENÇAS TROPICAIS E INFECCIOSAS



**ENVENENAMENTO BOTRÓPICO EM EXTREMIDADES E NÃO
EXTREMIDADES DO CORPO: UMA AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO
ANTIVENENO**

HUXLAN BECKMAM DE LIMA



MANAUS

2023

HUXLAN BECKMAM DE LIMA

**ENVENENAMENTO BOTRÓPICO EM EXTREMIDADES E NÃO
EXTREMIDADES DO CORPO: UMA AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO
ANTIVENENO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade do Estado do Amazonas em Convênio com a Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, como requisito parcial para obtenção do grau de *Mestre em Doenças Tropicais e Infecciosas*.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Jacqueline de Almeida Gonçalves Sachett

Co-orientador: Prof.^o Dr. Wuelton Marcelo Monteiro

MANAUS

2022

FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Sistema Integrado de Bibliotecas da Universidade do Estado do Amazonas.

L732e Lima, Huxlan Beckmam de
Envenenamento botrópico em extremidades e não extremidades do corpo: uma avaliação do tratamento antiveneno / Huxlan Beckmam de Lima . Manaus : [s.n], 2023
60 f.: il.; 29,7 cm.

Dissertação - Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical - PPGMT (Mestrado)- Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, 2023.
Orientador: Sachett, Jacqueline de Almeida Gonçalves.
Coorientador: Monteiro, Wuelton Marcelo.

1. Mordeduras de serpentes. 2. Bothrops. 3. Envenenamento. 4. Antivenenos. 5. Dedos. I. Sachett, Jacqueline de Almeida Gonçalves (Orient.) II . Monteiro, Wuelton Marcelo (Coorient.) III. Universidade do Estado do Amazonas. IV. Título
CDU(1997)616.993(043.3)

FOLHA DE JULGAMENTO**ENVENENAMENTO BOTRÓPICO EM EXTREMIDADES E NÃO
EXTREMIDADES: UMA AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO ANTIVENENO****HUXLAN BECKMAM DE LIMA**

“Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de Mestre em Doenças Tropicais e Infecciosas, aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade do Estado do Amazonas em convênio com a Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado.”

Banca Julgadora:Jacqueline Almeida Gonçalves Sachett, Dr^a

PresidenteManuela Berto Pucca, Dr^a

MembroAna Maria Moura da Silva, Dr^a

Membro

DEDICATÓRIA

O desenvolvimento deste trabalho de conclusão de curso contou com a ajuda de diversas pessoas, dentre as quais dedico:

À minha família por todo apoio durante a construção do projeto, na figura da minha mãe, irmã e sobrinho. Dedico ainda aos meus tios, avó e primos pelo incentivo na busca pelo conhecimento.

Dedico aos meus amigos pelo incentivo, a saber: Marcos, Karolina, Isabella, Kleber, Ronaldo, Sâmeque pelo suporte nas horas difíceis.

Dedico à população que poderá ser beneficiada com os resultados da pesquisa.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha mãe e demais familiares por todo incentivo e compreensão, sobretudo quando tive que estar ausente para eles.

Agradeço aos meus orientadores por todo conhecimento e sabedoria compartilhados que transcende o conhecimento desta pesquisa. Em especial agradeço à doutora Jacqueline Sachett por toda experiência compartilhada, sem dúvida uma inspiração para muitos e para mim. Além disso, agradeço também à Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado e Universidade do Estado do Amazonas que possibilitaram o espaço para o desenvolvimento do estudo e discussões científicas, bem como agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES pelo fomento à execução do estudo.

DECLARAÇÃO DAS AGÊNCIAS FINANCIADORAS

Este estudo foi apoiado financeiramente pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES durante 24 meses. Além disso, reconhecimento ao suporte do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical (PPGMT) da Universidade do Estado do Amazonas (UEA) em parceria com a Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD).

RESUMO

As serpentes *Bothrops* adquirem importância médica pela gravidade do envenenamento sobre as vítimas. A ação do veneno dessas serpentes pode causar uma variedade de sintomas tanto a nível local, como sistêmico. Extremidades do corpo humano constituem regiões mais acometidas pelo acidente. O antiveneno antibotrópico é único tratamento efetivo. O objetivo do estudo foi analisar o número de ampolas de antiveneno antibotrópico com as manifestações desenvolvidas a partir das lesões em extremidades do corpo humano. Trata-se de um estudo de caso-controle não pareado. A pesquisa tem como fonte de informação os dados obtidos pelo SINAN entre 2010 a 2019. Por extremidade, os integrantes do estudo definiram dedos das mãos e dos pés. Os dados foram analisados com testes estatísticos no software STATA versão 16. O estudo contou com 203.024 observações no período de 2010 a 2019, inerentes ao acidente botrópico em que 13,6% foram nos dedos. No que tange às manifestações locais, cerca de 94.5% as exibiram após picada com destaque para dor com 96.7% e edema com 83.6%. Quanto à gravidade do acidente envolvendo extremidades, 51.2% foram classificados como leve, 41.5% moderado e 7.3% como grave. Casos de subdosagem e superdosagem foram identificadas com 14,8% e 13,6%, respectivamente. As análises demonstraram que em vítimas de extremidades a prescrição de superdosagem ou subdosagem não apresentou associação com o desenvolvimento de complicações locais. Ademais, indivíduos que tiveram complicações apresentaram 68% mais chance de receber atendimento especializado em menos de 6 horas. As etnias branca, parda e indígena apresentaram menor probabilidade de desenvolver complicações por mordidas localizadas nos dedos das mãos e dos pés.

Palavras Chaves: Mordeduras de serpentes; *Bothrops*; Envenenamento; Antivenenos; Dedos; Dedos do pé.

ABSTRACT

Bothrops snakes acquire medical importance due to the severity of envenomation on victims. The action of the venom of these snakes can cause a variety of symptoms both locally and systemically. Extremities of the human body are regions most affected by the accident. Antivenom is the only effective treatment. The aim of this study was to analyze the number of ampoules of antivenom with the manifestations developed from lesions in the extremities of the human body. This is an analytical, case-control and quantitative study. The research's source of information is the data obtained by SINAN between 2010 and 2019. At the end, the study participants defined fingers and toes. Data were analyzed with statistical tests in STATA software. The study had 203,024 observations in the period from 2010 to 2019, inherent to the bothropic accident in which 13.6% were in the fingers and toes. To the local manifestations, about 94.5% exhibited them after a bite, highlight on pain with 96.7% and edema with 83.6%. Regarding the severity of the accident involving extremities, 51.2% were classified as mild, 41.5% moderate and 7.3% as severe. Cases of underdosage and overdose were identified with 14.8% and 13.6%, respectively. The analyzes that suffered in extremities the prescription of overdose or underdosage did not show association with the development of local complications. In addition, individuals who experienced complications were 68% more likely to receive specialized care in less than 6 hours. White, brown and indigenous ethnic groups were less likely to develop complications from bites located on the fingers and toes.

Keywords: Snake bites; *Bothrops*; Envenoming; Antivenins; Fingers; Toes.

RESUMO LEIGO

A jararaca é uma das principais cobras capaz de causar acidente ofídico pela picada venenosa no Brasil. O veneno pode causar uma série de sintomas na vítima tanto no local da picada quanto pelo restante do corpo. Partes do corpo como mãos, pés e dedos são mais picados pela jararaca. O soro antiofídico é o único remédio que faz com que a vítima melhore. O objetivo do estudo foi comparar a quantidade de remédio dado ao paciente associando com os sintomas. Os dados para análise foram conseguidos no site do Ministério da Saúde em relação ao período de 2010 a 2019. Por extremidade, os integrantes do estudo definiram dedos das mãos e dos pés. Os dados foram analisados com testes estatísticos no software STATA. O estudo contou com pouco mais de 200.000 (duzentos mil) casos entre os anos de 2010-2019, de picadas por jararaca em que 13,6% foram nos dedos. Sobre as manifestações locais, cerca de 94.5% as exibiram após picada com destaque para dor com 96.7% e inchaço com 83.6%. Quanto à gravidade do acidente envolvendo extremidades, 51.2% foram classificados como leve, 41.5% moderado e 7.3% como grave. Casos de subdosagem e superdosagem foram identificadas com 14,8% e 13,6%, respectivamente. As análises demonstraram não haver diferenças no desenvolvimento de complicações locais em vítimas de extremidades quando usado um dose maior ou menor que a prescrita. Os indivíduos que tiveram complicações apresentaram mais chances de receber atendimento hospitalar em menos de 6 horas. Pessoas brancas, pardas ou indígenas tiveram menor probabilidade de desenvolverem complicações por mordidas localizadas nos dedos das mãos e dos pés.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Incidência do acidente ofídico no Brasil de 2019 a 2019. Fonte: Própria do autor, 2022	16
Figura 2. Cortes anatômicos dos quirodáctilos. Fonte: adaptado Netter, 2018.	20
Figura 3. Cortes anatômicos dos pododáctilos. Visão superior. Visão inferior. Fonte: adaptado Netter, 2018.....	21
Figura 4. Manifestações em extremidades por envenenamento botrópico. Fonte: grupo de pesquisa CEPCLAM. Fonte: Grupo de pesquisa CEPCLAM.	25

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Quantitativo de ampolas do soro antitoxínico indicado conforme classificação de risco atribuída.....	28
---	----

LISTA DE TABELAS

Table 1. Epidemiological characteristics of Bothrops envenomings reported in Brazil, according to bite site, from 2010 to 2019.....	41
Table 2. Clinical characteristics of Bothrops envenomings reported in Brazil, according to bite site, from 2010 to 2019.....	43
Table 3. Factors associated to local complications in Bothrops envenomings in the fingers and toes, in Brazil, from 2010 to 2019	44

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E UNIDADES DE MEDIDA

CEPCLAM	Centro de Pesquisa Clínica em Envenenamento por Animais
CNPQ	Conselho Nacional de Desenvolvimento Tecnológico e Científico
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
FMT-HVD	Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado
IC	Intervalo de Confiança
IRA	Insuficiência Renal Aguda
LABDATA	Laboratório Ciência de Dados
mg	Miligrama
ml	Mililitro
MS	Ministério da Saúde
OR	Odds Ratio
PLA 2	Fosfolipase A2
SABR	Soro Antibotrópico
SABC	Soro Antibotrópico e Crotálico
SABL	Soro Antibotrópico e Laquélico
STATA	Statistical Software Data Science
SVMP	Metaloproteinases
SINAN	Sistema de Informações de Agravos de Notificação
SUS	Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Cenário Epidemiológico Nacional	2
1.2 Anatomia das extremidades e o Mecanismo de ação do envenenamento botrópico	5
1.3 Manifestações clínicas e complicações pelo agravo	11
1.4 Soroterapia e medidas adjuvantes no acidente botrópico	15
2. OBJETIVOS	20
2.1 Geral	20
2.2 Específicos	20
3. PRODUTO DA DISSERTAÇÃO	21
Pit viper (Bothrops genus) envenoming in extremities and antivenom dosage: a case-control study	21
Keywords	22
Introduction	23
1. Methods	24
2. Results	29
3. Discussion	33
4. Conclusion	36
5. References	36
4. LIMITAÇÕES DA PESQUISA	39
5. CONCLUSÃO	40
6. REFERÊNCIAS	41
7. ANEXO	46
7.1 Parecer consubstanciado Comissão Nacional de Ética em Pesquisa	46

1. INTRODUÇÃO

Dentre os acidentes por animais peçonhentos mais incidentes e com alto poder incapacitante, o ofidismo ganha destaque por seu impacto sobre a saúde pública e vítimas no Brasil, sobretudo na região amazônica. Diferente do restante do Brasil, o acidente ofídico é o agravo por animais mais incidente na região norte⁽¹⁾. Além disso, serpentes do gênero *Bothrops*, conhecida como jararaca, são os agentes mais envolvidos no agravo, haja vista sua ampla distribuição e boa adaptação ao meio silvestre, rural e urbano^(2,3).

Serpentes do gênero *Bothrops* adquirem importância médica pela gravidade do envenenamento sobre as vítimas. A ação do veneno dessas serpentes podem causar uma variedade de sintomas tanto a nível local, como sistêmico⁽⁴⁾. A toxina botrópica é constituída por biomoléculas ativas enzimáticas e não-enzimáticas responsáveis pela ação inflamatória aguda, coagulante e hemorrágica⁽⁵⁾.

Efeitos locais do envenenamento após a picada são mais prevalentes em acidentes desse gênero uma vez que, manifestações clínicas como dor, sangramento, edema, eritema, flictena e equimose são frequentemente encontradas na região da lesão. Por outro lado, desde o final do século passado, discute-se sobre a limitada ação do antiveneno no local da picada, constituindo questão ainda sem solução^(6,7).

De acordo com a epidemiologia do acidente, extremidades do corpo humano constituem regiões mais acometidas pelo acidente. A injeção de veneno pode atingir o tecido muscular ou subcutâneo, levando ao quadro clínico. Além disso, o desenvolvimento de complicações surge como agravante cuja necrose, síndrome compartimental, incapacidade física e amputação que acometem mãos, pés e dedos não são raros^(8,9). Tais complicações podem induzir à prescrição do antiveneno antibotrópico, empiricamente, almejando aumentar a quantidade e fluxo do antiveneno para as extremidades do corpo a fim de neutralizar a toxina e controlar o dano⁽¹⁰⁾.

O antiveneno é o único tratamento eficaz para neutralização do veneno circulante. A decisão clínica para uso do antiveneno obedece a classificação

direcionada à gravidade do acidente. Assim, a quantidade de antiveneno pode variar de duas a doze ampolas conforme o quadro clínico da vítima. O tratamento precoce com o antiveneno é fundamental para o prognóstico favorável⁽⁴⁾.

Durante a prática clínica notou-se a realização da prescrição de ampolas de antiveneno além do preconizado pelo Ministério da Saúde como medida preventiva de complicações em casos de acidente envolvendo extremidades do corpo da vítima. Embora seja prevalente, a prática de administrar doses não previstas pelo Ministério da Saúde não é bem descrita pela prática baseada em evidências. Além disso, não se sabe até que ponto a prescrição de super e subdosagem torna-se benéfica e isenta de malefícios para o paciente⁽¹⁰⁾.

1.1 Cenário Epidemiológico Nacional

O acidente botrópico é amplamente distribuído na América do Sul e uma importante causa de morbidade e mortalidade no Brasil. Estima-se que mais de 20.000 acidentes por serpentes ocorram ao ano em território nacional. Serpentes do gênero *Bothrops*, popularmente denominada jararaca, são as principais responsáveis pelo acidente com 72% do total de casos, e com regiões que chegam a 90%. Destaque para a região Norte que detém a maior incidência do agravo^(1,11).

O cenário epidemiológico pressupõe a detecção e descrição do agravo a fim de que se estabeleça prioridades nas decisões sanitárias para diminuição na quantidade de casos. Desta forma, a incidência nacional do acidente botrópico mantém-se relativamente constante nos últimos dez anos. Esforços acionados pelas políticas públicas conteve o crescimento expressivo do acidente, mas não diminuiu sua incidência^(1,12).

O gênero *Bothrops* pertence à família *Viperidae*, grupo de serpentes peçonhentas, o que lhe confere dentição solenóglifa, glândula especializada na produção de veneno e fosseta loreal. Por ser um animal ectotérmico, a jararaca é encontrada em ambientes quentes e úmidos, que predominam no Brasil. A evolução das espécies permitiu o desenvolvimento de presas especializadas

para permitir a condução interna do veneno, de forma a injetá-lo quando a glândula de veneno é comprimida. Por sua vez, a fosseta loreal situa-se entre os olhos e as narinas e é um órgão termossensível que permite a serpente captar pequenas variações da temperatura ao redor para se orientar no ambiente⁽¹³⁾.

Pela ampla distribuição espacial, diferentes espécies da serpente ocupam territórios com diferentes características. Desta forma, *Bothrops jararaca*, *B. jararacussu*, *B. alternatus* são mais encontradas na região sul, sudeste e sul da Bahia; enquanto *B. erythromelas* e *B. leucurus* ocupam principalmente região nordeste; *B. moojeni* encontra-se ocupando regiões do Brasil central; e a *B. atrox* espécie predominante encontrada na região norte. Essas serpentes, embora do mesmo gênero, desenvolveram atributos para que apresentassem boa adaptação em diferentes biomas^(3,11,13).

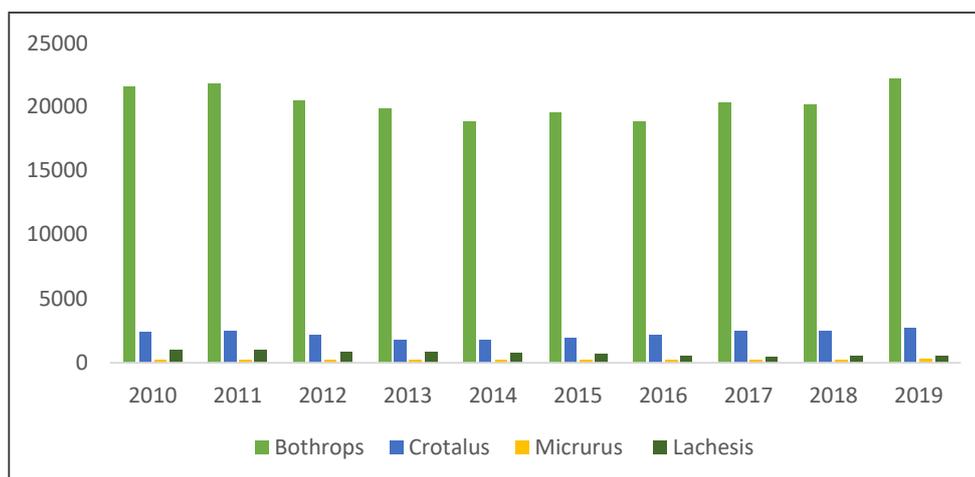


Figura 1. Incidência do acidente ofídico no Brasil de 2010 a 2019. Fonte: Própria do autor, 2022.

Registros por acidente com jararaca são endêmicos no Brasil e ocorrem em todas as regiões do país. Embora seu habitat original esteja em área rural e de mata, a serpente pode adaptar-se em zonas urbanas e periurbanas, tendo em vista, o ambiente propício para seu desenvolvimento, clima adequado e disponibilidade de alimento (insetos, répteis, anfíbios e roedores), sobretudo em períodos chuvosos, que as fazem procurar abrigo em locais próximos aos domicílios, denotando uma sazonalidade do acidente^(2,3,11).

Por se tratar de evento cujo resultado impacta diretamente a saúde pela interação ser humano e animal, o acidente botrópico adquire importância médica. Entretanto, por permanecer alheio às deliberações sanitárias, a

Organização Mundial de Saúde incluiu o acidente ofídico no grupo das Doenças Tropicais Negligenciadas a fim de ganhar maior visibilidade e inclusão nas agendas internacionais visando redução da quantidade de casos^(14,15).

No Brasil, os esforços voltados ao controle do acidente ofídico preocupam-se com a notificação do agravo e implementação do tratamento, atuando assim sobre medidas de tratamento precoce (prevenção secundária) em detrimento da prevenção primária e terciária (reabilitação), o que as torna onerosas às vítimas e ao sistema de saúde. Em regiões de difícil acesso e que dependem de unidades polos que concentram o antiveneno, a situação se agrava já que prevenção, tratamento e reabilitação ficam afetadas pela dificuldade de acesso ao antiveneno e a informação⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Em 2019, foram notificados 22.261 casos de acidentes ofídicos botrópicos, sendo a maioria das notificações concentradas na região norte do país com 9.011 casos e, no Amazonas, houve o registro de 1.744 casos, sendo o segundo estado da região norte com maior número de acidentes botrópicos⁽¹⁹⁾.

A epidemiologia do acidente ofídico, nele o botrópico, indica que alguns grupos são mais acometidos que outros, em que indivíduos que residem em zona rural, indígenas, economicamente insuficientes ou ribeirinhos são mais expostos do que indivíduos residentes em zona urbana. Aliado a isso, há o fato de indivíduos do sexo masculino em idade economicamente produtiva estarem mais propensos a sofrerem o acidente^(20,21).

Não por acaso, o ofidismo integra o grupo de agravos ocupacionais, uma vez que está intrinsecamente relacionada com atividades laborais extrativista, agricultura e pesca. Além do imediato contato com superfícies próximas à serpente, a atividade laboral ligada à terra, aliada à falta de equipamento de proteção individual, como luvas e botas específicas para trabalho expõem o indivíduo a elevado risco no acidente ofídico, em que frequentemente extremidades anatômicas constituem o sítio mais picado^(22,23).

Conforme o Ministério da Saúde, a notificação é de caráter compulsória para todos os casos a fim de que se conheça o cenário concorrente e incentive a adoção de estratégias pelas autoridades sanitárias para controle do evento^(4,7).

Assim, especial atenção deve ser dada ao local da picada, pois diferentes sítios anatômicos são afetados o que os faz receberem cuidados individualizados. Estudos na área evidenciam que regiões periféricas são comumente picadas. Destaque para as extremidades anatômicas quirodáctilos e pododáctilos, os dedos. No entanto, estudos epidemiológicos que envolvem o assunto não distinguem as extremidades entre dedos e não dedos, ainda que frequente. O quadro de envenenamento e evolução nessas extremidades não são raros, gerando repercussões na saúde da vítima, no seu prognóstico e ao sistema de saúde⁽²⁴⁾.

Ademais, extremidades anatômicas são frequentemente picadas nas vítimas, haja vista que mãos, pés e dedos entram em imediato contato com superfícies próximas onde a serpente se encontra. A gravidade atribuída nesses casos carrega consigo interrogações, pois, embora comuns, o julgamento e conduta clínica podem ser influenciados pelo local da picada. Estudos que abordam a associação do local da picada ofídica com a manifestação observada e seu tratamento são escassos e deixam lacunas do conhecimento voltados para práticas com pouca evidência descrita^(10,25).

O quadro de envenenamento após picada exibe manifestações clínicas características. Dor, edema, eritema, equimose, sangramento constituem achados locais, enquanto edema, sangramento sistêmico, coagulopatias, linfedema, alterações cardiovasculares constituem achados sistêmicos. Não obstante, a vítima pode exibir complicações do envenenamento como insuficiência renal, necrose, choque hipovolêmico, infecção secundária, síndrome compartimental, sepse e entre outros. Incapacidades físicas temporárias e permanentes também estão descritas em vítimas, principalmente naqueles que tiveram acesso ao antiveneno tardiamente^(4,26).

1.2 Anatomia das extremidades e o Mecanismo de ação do envenenamento botrópico

Extremidades do corpo constituem os sítios anatômicos mais distantes da circulação sanguínea central e do sistema nervoso central. Essas extremidades sustentam-se e movimentam-se por uma série de funções pela fisiologia e anatomia que sofrem disfunções pela peçonha. Nesse aspecto, destaca-se porções anatômicas como mãos, quirodáctilos, pés e pododáctilos. E, embora frequentes, as complicações em extremidades não discriminam o local exato, se

os dedos foram picados ou não^(7,12,27).

Entender a configuração do acidente botrópico é essencial para o raciocínio clínico e priorização dos cuidados empregados na assistência, pois, ainda que o antiveneno antibotrópico seja mandatório para todos os casos em que há confirmação de envenenamento, diferentes segmentos anatômicos podem receber diferentes intervenções para amenizar os sintomas, inclusive picadas em extremidades⁽¹¹⁾.

Os quirodáctilos e pododáctilos apresentam funções referentes à locomoção, sensória e manipulação de superfícies que entram em contato, constituindo importante ferramenta de leitura do ambiente. A falta dessas estruturas ou incapacidade de exercer a função adequadamente repercutem diretamente na qualidade de vida de pessoas acometidas⁽²⁸⁻³⁰⁾.

Anatomicamente, os dedos são segmentos estruturados pela sobreposição de diversos tecidos que dão fim à continuidade do membro ao qual pertencem. Tal conformação permite constituir compartimentos e espaços virtuais entre si. Além dessa conformação, as regiões de extremidade apresentam abundante vascularização, cujo mecanismo de capilarização é responsável pela distribuição de nutrientes, água e oxigênio aos tecidos mais distantes da circulação central, além de possuir inúmeras terminações nervosas aferentes e eferentes. Assim, os sinais e as complicações surgem a partir dos sistemas afetados: coagulopatias, sangramento, isquemia, necrose e incapacidade física^(28,29,31).

O corpo humano é sustentado por uma gama de tecidos conectados e dependentes entre si, e que apresentam funções distintas. Assim, os dedos das mãos e dos pés sustentam-se e movem-se a partir de um esqueleto com tecidos que o sobrepõe e se justaposta de forma a garantir sua função. Osso, cartilagem,

aponeurose, músculo, vasos, fáschia, tecido subcutâneo, derme e epiderme envolvem a estrutura com espaço mínimo entre cada compartimento, conforme demonstrado pelas Figuras 2 e 3. Dessa forma, a organização das extremidades anatômicas pode afetar os desfechos observados a partir do envenenamento ofídico⁽²⁸⁾.

Rotineiramente, profissionais de saúde avaliam e estabelecem condutas para recuperação da saúde dos pacientes. Entretanto, o meio utilizado para chegar a esse fim está exposto a vieses. A falta de treinamento dos profissionais quanto aos cuidados pré-hospitalares e condutas clínicas ante ao acidente botrópico pode favorecer tomada de decisão empiricamente. Isso, aliado a frequente e intenso efeito local, possibilita a indicação de antiveneno em doses que conflitam com a recomendação adotada pelo MS. Ainda nessa perspectiva, estudos apontam sobre a implicação da dosagem adequada para cada acidente visto que a efetividade da neutralização da toxina está sujeita à sua própria potência intrínseca, conteúdo proteico e a quantidade de peçonha injetada na vítima. Logo, a preparação dos profissionais bem como maiores estudos sobre a produção e eficácia do antiveneno são fundamentais para aplicação terapêutica. (10,25,32,33).

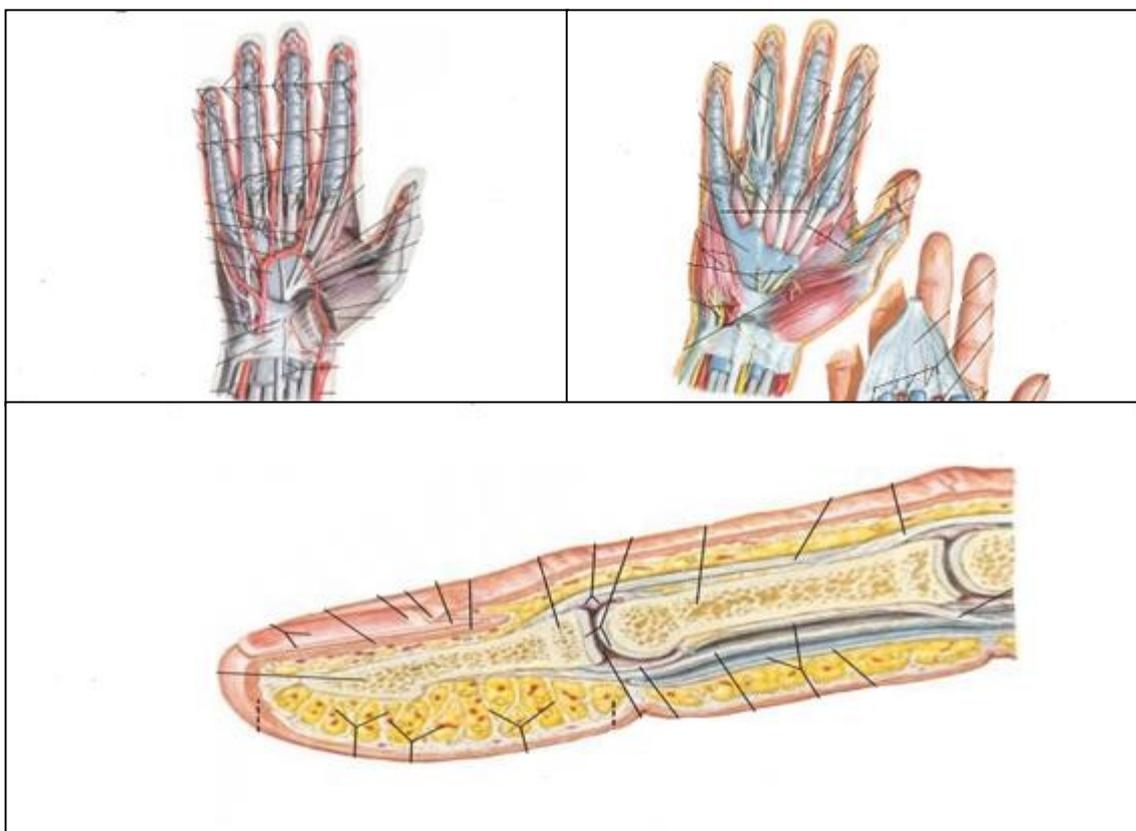


Figura 2. Cortes anatômicos dos quirodáctilos. Fonte: adaptado Netter, 2018.

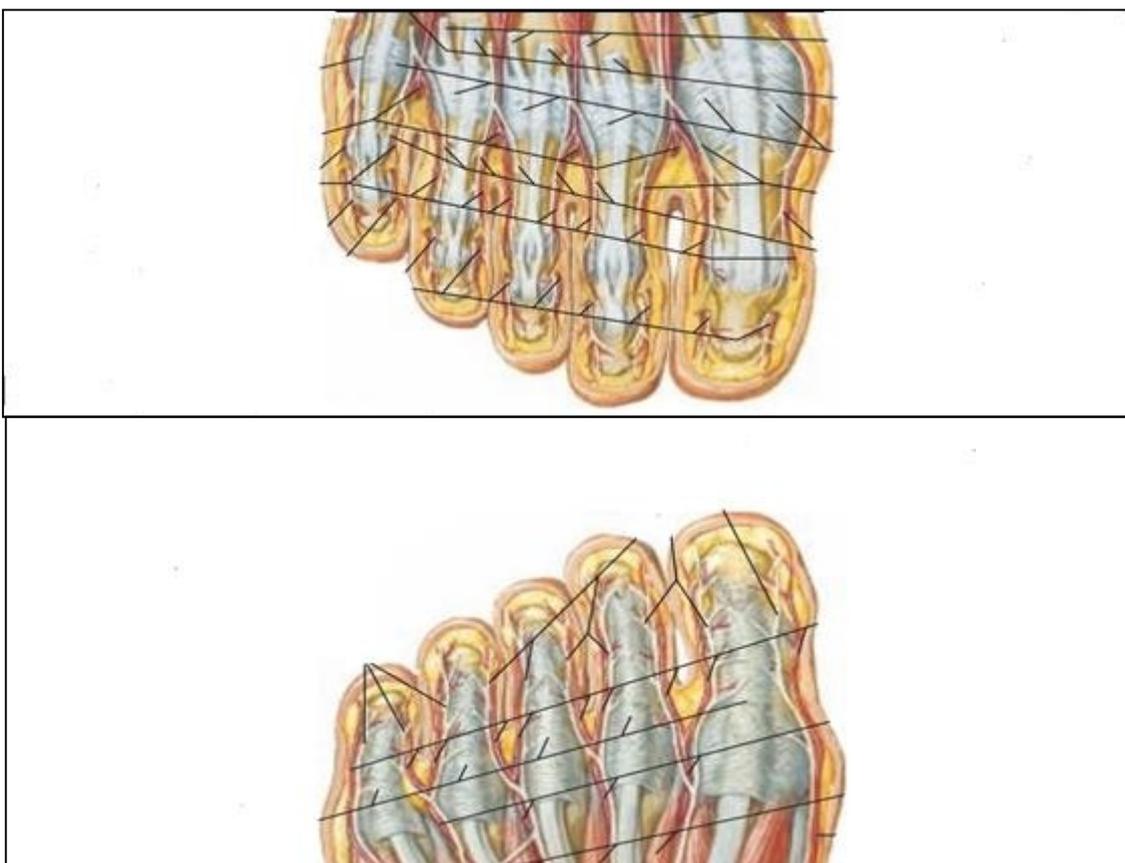


Figura 3. Cortes anatômicos dos pododáctilos. Visão superior. Visão inferior. Fonte: adaptado de Netter, 2018.

Não somente a estrutura anatômica mas também o entendimento acerca do mecanismo de ação da toxina deve ser levado em consideração para entendimento e aplicabilidade do assunto. Desse modo, a toxina da serpente *Bothrops* é um dos compostos mais complexos da natureza integrado por bioativos que afetam direta e indiretamente os tecidos. Quando inoculado na vítima, aciona um efeito bastante deletério aos tecidos alcançados. A toxina apresenta ampla atuação sobre os tecidos exercendo atividade pró-inflamatória, proteolítica e hemorrágica^(7,27).

Mais de 90% da toxina é constituída por peptídeos e proteínas com atividades enzimáticas e não-enzimáticas, sendo responsáveis por grande parte da injúria tecidual, direta e indiretamente. Outros constituintes como carboidratos, lipídeos e íons inorgânicos também integram os componentes da toxina, contudo, apresentam características pouco descritas⁽¹⁶⁾.

Ressalta-se que a composição da peçonha varia conforme o estágio de vida da serpente que interfere na agressão ao tecido no acidente e conseqüentemente, nas manifestações. Desta forma a ação do veneno de jararaca juvenis exhibe características definidoras aos distúrbios hemostáticos e de coagulopatias, enquanto peçonha do animal adulto apresenta forte ação proteolítica no local da picada⁽¹¹⁾.

A fosfolipase A2 (PLA2) integra o grupo de proteínas isoenzimas, apresentando cadeia de aminoácidos semelhante umas às outras. Sua ativação depende do íon cálcio em sítios específicos para geração de efeito. Além disso é encontrada em tecidos de mamíferos, artrópodes, moluscos e na própria toxina. Embora haja variação de uma espécie para outra, a PLA2 compõe boa parte da peçonha do gênero *Bothrops*. Além disso, a enzima participa de várias vias causando danos teciduais. Através da hidrólise, a PLA2 atua sobre a membrana plasmática liberando ácidos graxos e lisofosfolídeos, metabolizando-os em substratos que, por sua vez, participam das vias de ação do veneno no organismo. Os ácidos graxos e lisofosfolídeos apresentam potencial inflamatório com participação na síntese de eicosanoides, prostaglandinas, tromboxano, prostaciclina e leucotrienos, além da atuação no processo de recrutamento celular^(6,34,35).

A peçonha da serpente não garante proteção específica, uma vez que a PLA2 tem baixa capacidade imunogênica, portanto, não conferindo resposta imune. Além disso, a toxina botrópica é a que exhibe mais efeitos nocivos no local agredido com manifestação imediata a partir do momento que é inoculada, desencadeando intenso processo inflamatório^(13,16).

Não obstante, as metaloproteases (SVMP) são as enzimas mais frequentes na toxina dos viperídeos. A SVMP, inicialmente um zimogênio, interage com zinco para se tornar ativa e degradar tecidos. Por possuir maior interação com o sistema hemostático, a metaloprotease está intrinsecamente ligada às coagulopatias na vítima, agindo sobre agregação plaquetária, ação fibrinolítica, formação de coágulos, além de induzir os efeitos locais inflamatórios. Não obstante, a enzima exhibe sinergia para alcance sistêmico de outros componentes da peçonha^(16,36).

Outros componentes como serinoproteases e desintegrinas são encontrados na peçonha botrópica. Ambas agem sobre o sistema hemostático favorecendo uma via de mão dupla, estimulando e inibindo o sistema hemostático da vítima, sobretudo na cadeia fibrinolítica. Fosfodiesterases, L-amino-oxidase, Lectinas e Hialuronidases também são descritas como componentes da peçonha com atividades sinérgicas entre si, com efeito local e sistêmico^(13,16).

Tem-se observado um crescente interesse no estudo toxicológico do gênero *Bothrops*, em que componentes isolados adquirem interesse farmacológico, voltado para aprimoramento do antiveneno antibotrópico, bem como para tratamento de lesões locais ofídicas. Além disso, o interesse sobre a proteômica de compostos isolados da peçonha têm incentivado estudos para terapêutica para outras doenças⁽³⁷⁻³⁹⁾.

1.3 Manifestações clínicas e complicações pelo agravo

A vítima de envenenamento botrópico apresenta quadro clínico com uma série de sinais ocasionados pelos diferentes componentes da toxina. Esses componentes estão intrinsecamente relacionados com os sinais clínicos observados. O dano local pela peçonha botrópica apresenta efeito mais frequente e intenso ante às demais espécies dos viperídeos. Assim, dor, equimose, eritema, edema e sangramento constituem os principais achados locais em vítimas por acidente botrópico⁽⁴⁰⁾.

A dor é um sinal subjetivo comumente relatado pela vítima de acidente por jararaca. A maior parte dos acometidos vão sinalizar sua presença. A fim de que se esclareça o motivo de tamanha frequência, enzimas do grupo PLA2 catalisada excitam receptores nociceptivos nos terminais nervosos. Por sua vez, a formação de flictena é desencadeada pela ação das SVMP e desintegrinas que agem na interface derme-epiderme de forma a fragilizar a membrana basal dos tecidos dando abertura ao sequestro e concentração de volume no terceiro espaço formado. Manifestações como eritema, equimose e linfadenopatia

também são encontradas nas vítimas por acidente botrópico. Esses achados estão atrelados ao acometimento da vasculatura^(4,16,35).

A formação de edema é acionada por diferentes componentes e vias que atuam com sinergismo. O próprio processo inflamatório imediato à agressão estimula o aumento da permeabilidade vascular com extravasamento de plasma e proteínas para o espaço intersticial com aparecimento do inchaço em até duas horas. Soma-se a isso o aumento da pressão muscular nos compartimentos levando ao surgimento de isquemia, o que potencializa o efeito edematogênico. Além desses, a SVMP apresenta importante papel, haja vista seu efeito degenerativo tanto nas junções intercelulares, quanto na membrana basal que sustentam o endotélio de pequenos vasos, permitindo maior extravasamento de líquidos para o interstício, com efeito devastador no organismo^(16,36,40,41).

Embora as lesões locais sejam mais prevalentes e bem descritas no acidente botrópico, os componentes toxêmicos atuam também a nível sistêmico, cujos sinais distantes do local da picada evidenciam quadro clínico. A disfunção sistêmica pelo envenenamento apresenta uma gama de sinais que se associam à hemostasia e hemodinâmica. Assim, alterações cardiovasculares, hemorragia, edema e coagulopatia podem ser observados no acidente botrópico por mecanismos congruentes aos bioativos no sítio local, mas não se restringindo a este⁽⁴⁰⁾.

Apesar da taxa de letalidade ser baixa, vítimas do ofidismo apresentam elevada taxa de complicações, muitas das quais permanentes. As complicações não se distanciam das manifestações, principalmente em sítios de extremidade do corpo que são agredidos com mais frequência. Fatores que predispõem maior risco para desenvolvimento de complicações pelo agravo carecem de mais estudos fundamentados para maiores esclarecimentos, mas sabe-se que o atendimento precoce com antiveneno e práticas adequadas no atendimento pré-hospitalar são fundamentais para inibir a incidência. Assim, o tecido necrótico exibe características que inviabilizam sua função permanentemente. Os fatores que levam ao seu desenvolvimento atrelam-se à peçonha e a resposta tecidual à agressão. Além disso, na presença da necrose extensa no membro afetado, a amputação constitui opção terapêutica, em se tratando de dedos a necrose

extensa é ainda mais preocupante tendo em vista sua superfície limitada para ação do veneno e conseqüente perda de função do tecido^(21,40). As manifestações em extremidades por envenenamento botrópico são exemplificadas na Figura 4.



Figura 4. Manifestações em extremidades por envenenamento botrópico. A) Picada característica em punctura. B) Formação de flictenas. C) Sangramento Local. D) Necrose tecidual em 2º quirodáctilo. D) e E) Isquemia e necrose tecidual. F) Formação de flictena, necrose e edema. Fonte: grupo de pesquisa CEPCLAM.

Ao buscar informações sobre picadas em dedos, há de fato, escassez de publicações que identifiquem o membro ou segmento do corpo picado com o discernimento específico do sítio anatômico determinado, mesmo em se tratando de complicações⁽²⁷⁾.

A Infecção secundária está intimamente ligada à microbiota da cavidade oral da serpente e microbiota presente na superfície corporal, ambos inoculados na lesão. O uso de substâncias tradicionais com pouca evidência pode influenciar o surgimento de agentes patogênicos. Mesmo que relativamente comum, a infecção secundária não sustenta o uso profilático de antibioticoterapia^(27,42).

Cerca de 15% dos casos desenvolvem lesão renal aguda, o que, considerando a alta incidência do agravo no país, representa preocupação que merece atenção especial. A injúria renal se dá por múltiplos fatores nos quais a agressão direto ao parênquima renal e lesões vasculares que irrigam o rim causam danos em sua fisiologia⁽⁴³⁾.

Une-se ao rol das complicações o sequestro volêmico excessivo para o interstício, desencadeando choque hipovolêmico cujo tempo de preenchimento capilar maior que 2 segundos, letargia, desidratação, diminuição da pressão arterial podem evidenciá-la. Além dessa, a síndrome compartimental, ainda que pouco frequente, também associa-se ao acúmulo de líquidos em compartimentos anatômicos^(40,41).

A formação e deslocamento de trombos oriundos da ação tóxica, apontam para complicações conforme o sítio de deposição do coágulo, assim, tromboembolismo pulmonar, trombose venosa profunda, acidente vascular encefálico e infarto agudo do miocárdio podem ser desenvolvidos^(40,42).

Logo, o desenvolvimento de complicações predispõe a vítima a elevado impacto na própria qualidade de vida, ganhando maior proporção quando alcança profissionais de saúde, sistema de saúde e sistema econômico. Portanto, a prevenção primária torna-se peça chave na melhoria do cenário ofídico^(4,40).

1.4 Soroterapia e medidas adjuvantes no acidente botrópico

Atualmente o único tratamento efetivo para neutralização do veneno e controle do dano tecidual é o antiveneno antibotrópico. A produção do antiveneno segue o mesmo princípio desde o século XIX registrados por Vital Brazil com hiperimunização em equinos com antígenos da toxina^(38,39).

O antiveneno antibotrópico é integrada por proteínas heterólogas adquiridas por prévia imunização de animais de grande porte com posterior processo de purificação das frações neutralizantes da toxina. No entanto, estudos demonstram que grande parte das imunoglobulinas contidas no antiveneno podem se mostrar ineficazes contra os bioativos da toxina inoculada na vítima⁽³⁸⁾.

As frações obtidas da toxina botrópica são constituídos por 5 espécies da serpente, sendo elas: *B. jararaca*, *B. jararacussu*, *B. alternatus*, *B. moojeni* e *B. neuwiedi*. Essas espécies foram selecionadas para compor a fração antigênica com base na importância epidemiológica dos acidentes, padronizando o antiveneno produzido e distribuídos pelos laboratórios públicos⁽⁴⁵⁾.

Ainda que possua dimensões continentais e expressiva incidência de casos, o Brasil possui laboratórios capazes de sustentar a produção do antiveneno para tratamento de vítimas por toda extensão territorial. Além disso, a produção e distribuição do recurso terapêutico dá-se mediante epidemiologia de cada região obedecendo o princípio da equidade^(4,45).

A fim de padronizar a dosagem adequada de antiveneno antibotrópico, o Ministério da Saúde disponibiliza o número de ampolas a ser administradas conforme os sinais de gravidade apresentados. Assim, o número de ampolas varia de 2 a 12 conforme classificação recebida, podendo ser baixa, média ou alta (Quadro 1). Cada ampola apresenta 10 ml, cujo volume de 1ml é capaz de neutralizar cerca de 5mg do veneno inoculado, a unidade pode variar conforme composição do veneno e a espécie envolvida⁽⁴⁾.

Quadro 1. Quantitativo de ampolas do soro antibotrópico indicado conforme classificação de risco atribuída.

	Gravidade	Nº de ampolas
Acidente Botrópico	Leve: sinais locais discretos, sangramento discreto de pele ou mucosa. Pode haver coagulopatia.	2-4
	Moderado: edema e equimose evidentes, sangramento sem comprometimento do estado geral. Pode haver coagulopatia.	4-8
	Grave: alterações locais intensas, hemorragia grave, hipotensão/choque, Insuficiência renal aguda, anúria. Pode haver coagulopatia.	12

Fonte: Adaptado do Ministério da Saúde, 2021.

A dosagem adequada baseia-se em evidências acerca da segurança da administração com bases em estudos *in vivo* com animais, o que por vezes pode se diferenciar do organismo humano quanto à farmacodinâmica e farmacocinética garantindo sua eficácia quando empregado de forma específica. Desta forma a indicação da dose e a duração da terapêuticas merecem mais estudos para uso sustentável^(4,38,46).

Cabe salientar que para acidentes botrópicos o uso de mais de um tipo de antiveneno pode ser empregado, desde que tenha componentes contra a toxina da jararaca. Assim, os Soros Antibotrópico (SABr); Antibotrópico e Laquélico (SABL). Todos os antivenenos contêm o componente antibotrópico e pentavalente. Seu uso se justifica pela falta em estoque do antiveneno específico ou por sinais clínicos cuja distinção do da serpente envolvida não é conhecida^(4,38).

O uso do antiveneno antibotrópico evidencia sua eficácia na neutralização da toxina circulante. No entanto, como todo medicamento, o emprego do antiveneno traz consigo limitações. Evidências atuais revelam eficácia na neutralização dos sinais sistêmicos, mas, demonstra ação limitada na neutralização das manifestações locais^(38,46). Além disso, estudos acerca da

dosagem que seja eficaz e com mínimo de dano possível e sobredosagem estão sendo realizados. No acidente botrópico, a indicação do soro é imperativo e embora seja pré-estabelecido, em outras partes do mundo a orientação é baseada na bula do fabricante, e que por vezes, não é factível. Um ponto em comum é que a não indicação ou indicação de apenas uma ampola no acidente botrópico não é recomendado pelas evidências atuais^(32,38).

A toxina botrópica exibe ação local imediata e estimulam a liberação de mediadores inflamatórios. O antiveneno antibotrópico não reverte o dano tecidual, mas age sobre a toxina, em sua maioria enzimas, neutralizando-as a fim de interromper a progressão do dano tecidual. Além da ação direta da peçonha, o dano tecidual local sofre ação dos mediadores inflamatórios que também apresentam efeito deletério aos tecidos, no entanto, para esses mediadores o antiveneno antibotrópico apresenta efeito mínimo^(35,40).

Estudos sobre a toxinologia botrópica sugerem que o efeito dela está sujeita a extensão da superfície atingida, denotando uma relação de dose-dependência sobre os tecidos, em que a dose de antiveneno administrado visa neutralização da peçonha por meio da mensuração indireta durante classificação da gravidade sobre a quantidade de veneno injetada. A contraindicação do uso de torniquete para evitar concentração do veneno em um compartimento; a maior taxa de mortalidade no grupo infanto-juvenil e indicação para rompimento de flictena contendo peçonha sustentam esse efeito^(4,40).

A ação dos múltiplos componentes tóxicos e a complexidade com que atuam sobre a degeneração tecidual faz com que haja preocupação do desenvolvimento de um antiveneno específico a fim de interromper o dano causado. Tal preocupação surge do pressuposto em voga quanto a variação da composição da peçonha dentro e fora da mesma espécie e que, portanto, antiveneno mais específicos poderiam ser produzidos⁽³⁷⁾.

O evento da subnotificação permeia o ofidismo e está intrinsecamente relacionado à distribuição do antiveneno, uma vez que casos não registrados no sistema de notificação é entendido como inexistente por parte das autoridades sanitárias ao levar em consideração as características epidemiológicas de cada região, nela compreendida a incidência do agravo^(17,45).

O atendimento precoce e diagnóstico diferencial constituem desafios que podem ser superados na prática clínica. Primeiramente, as manifestações por envenenamento botrópico se assemelham com sinais em acidentes por outras serpentes da família *Viperidae*. Ademais, diversos fatores contribuem para o retardo no atendimento da vítima, principalmente de forma precoce em menos de 6 horas. O uso da medicina tradicional local em detrimento do tratamento específico, a recusa em procurar atendimento em unidades de saúde, estoque insuficiente para suprir a demanda, distribuição heterogênea do profissional prescritor, falta de treinamento de pessoal estão elencados nesses fatores^(17,38).

A OMS reconhece a necessidade da descentralização do antiveneno antiofídico para que alcance grupos distantes das unidades que concentram o antiveneno, diminuindo o percurso até o tratamento. Nesse sentido, importância da atenção primária é destacada para que se torne unidades que também armazenem o antiveneno visando o atendimento precoce⁽²⁵⁾.

Além do que foi visto, intervenções adjuvantes se fazem presente nos cuidados direcionados ao acometido no atendimento pré-hospitalar e constituem medidas que influenciam o prognóstico do acometido. O uso de ervas, pós e substâncias com base no conhecimento popular e com pouca evidência devem ser desencorajados, bem como o uso de torniquete no membro afetado visando diminuir complicações. Além dessas, a sucção do veneno pela punctura também não está recomendada⁽¹⁷⁾.

Por outro lado, medidas adjuvantes como higienização do local com água e sabão; verificação dos sinais vitais quando possível; manutenção da hidratação, manter membro o qual a extremidade pertence elevado; uso de medidas analgésicas; e posição adequada durante transporte não interrompem a progressão do dano mas diminui expressivamente o risco de agravantes e complicações⁽⁴⁾.

Desta forma, as perspectivas terapêuticas no acidente botrópico em extremidades a reconhece como agravo que requer cuidado imediato iniciando antes mesmo do atendimento especializado e que está em constante estudo para que práticas baseadas em evidência sejam construídas e adotadas. A

educação em saúde também constitui papel fundamental na prevenção, cujo treinamento do profissional de saúde e orientação à população tem potencial para reduzir casos de acidente botrópico^(25,38).

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

- Avaliar o uso do antiveneno com as manifestações desenvolvidas a partir das lesões em extremidades no acidente botrópico.

2.2 Específicos

- Verificar o perfil clínico dos envenenamentos em extremidades e não extremidades nos envenenamentos botrópicos;
- Associar o local da lesão com as manifestações e complicações observadas;
- Comparar a gravidade local dos envenenamentos em extremidades e não extremidades do corpo de acordo com o quantitativo de ampola utilizada;

3. PRODUTO DA DISSERTAÇÃO

É produto desta dissertação o artigo elaborado intitulado *Pit viper (Bothrops genus) envenoming in extremities and antivenom dosage: a case-control study*.

Envenenamento por jararaca (gênero *Bothrops*) em extremidades e dosagem de antiveneno: um estudo caso-controlado

Pit viper (*Bothrops* genus) envenoming in extremities and antivenom dosage: a case-control study

Huxlan Beckmam de Lima (1,2), Iran Mendonça da Silva (1,2), Manuela Pucca (3), Alexandre Vilhena Silva-Neto (1,2), Erica Carvalho (1,2), Paulo Bernarde (4), André Sachett (1,2), Vanderson Sampaio (1,2), Fan Hui Wen (5), Marco Aurélio Sartim (1,2,6), Jacqueline Sachett (1,7,#,*), Wuelton Monteiro (1,2,#)

1 Escola Superior de Ciências da Saúde, Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, Brazil

2 Diretoria de Ensino e Pesquisa, Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, Manaus, Brazil

3 Medicine Department, Universidade Federal de Roraima, Boa Vista, Brazil

4 Campus de Cruzeiro do Sul, Universidade Federal do Acre, Cruzeiro do Sul, Brazil

5 Instituto Butantan, São Paulo, São Paulo, Brazil

6 Universidade Nilton Lins, Manaus, Brazil

7 Diretoria de Ensino e Pesquisa, Fundação Alfredo da Matta, Manaus, Brazil
#Equal contribution

*Corresponding author:

jac.sachett@gmail.com

Abstract

Background: Bothrops snakes acquire medical importance due to the severity of envenomation on victims. The action of the venom of these snakes can cause a variety of symptoms both locally and systemically. Extremities of the human body are regions most affected by the accident. Antivenom is the only effective treatment. **Objective:** to analyze the number of ampoules of antivenom with the manifestations developed from lesions in the extremities of the human body. **Method:** This is an analytical, case-control and quantitative study. The research's source of information is the data obtained by SINAN between 2010 and 2019. At the end, the study participants defined fingers and toes. Data were analyzed with statistical tests in STATA software. **Results:** The study had 203,024 observations in the period from 2010 to 2019, inherent to the bothropic accident in which 13.6% were in the fingers and toes. To the local manifestations, about 94.5% exhibited them after a bite, highlight on pain with 96.7% and edema with 83.6%. Regarding the severity of the accident involving extremities, 51.2% were classified as mild, 41.5% moderate and 7.3% as severe. Cases of underdosage and overdose were identified with 14.8% and 13.6%, respectively. **Conclusion:** The indication of antivenom serum, as well as its adequate amount, remains a challenge in the country, even in endemic areas, with cases of underdosing and overdosing. Therefore, the number of ampoules beyond what is recommended for the severity attributed in accidents involving the extremities of the body did not show an association with the unfavorable outcome.

Keywords: Snake bites; Bothrops; Envenoming; Antivenons; Fingers; Toes.

Keywords

Envenomation; Snakebite; Antivenom; Prevention; Healthcare; Epidemiology

Introduction

The envenoming by venomous animals has a high incidence and a high disabling power. Among these, snakebites have an impact on public health in Brazil, especially in the Amazon region⁽¹⁾. Snakes of the *Bothrops* genus, popularly known as jararaca, are the agents most involved in this problem, due to their wide distribution and adaptation to wild, rural and urban environments⁽²⁾. Thus, *Bothrops* snakes acquire medical importance due to the severity of the envenomation on the victims that cause important signs and symptoms both at the local and systemic level^(3,4). Bothropic venom is composed especially by proteases and phospholipases A₂⁽⁵⁻⁷⁾ which are responsible for the acute inflammatory, coagulant and hemorrhagic action, with the local effects of envenoming after the bite of this species being more prevalent, such as pain, bleeding, edema, erythema, blisters and ecchymosis⁽⁸⁾.

The bites that occur on the extremities of the human body, such as on the hands and feet, are the regions most frequently affected by these poisonings^(9,10). Inoculation of venom can reach the subcutaneous tissue and muscle, leading to a clinical picture with local complications of necrosis, compartment syndrome, physical disability and amputation that affect the extremities of the body are not rare^(11,12). Local complications may be related to factors such as the size of the snake, where larger snakes represent an independent prognostic factor for the development of necrosis in studies with *B. jararaca* and *B. atrox*^(13,14) which can be explained by the amount and composition of the venom.

Antivenom is still the only effective treatment for neutralizing the venom

present in the circulation or at the site of the bite⁽¹⁵⁾. Thus, the clinical decision for the use of antivenom follows a classification based on the severity of the accident⁽¹⁶⁾. The number of ampoules may vary depending on the victim's clinical condition and early treatment with antitropic serum is essential for a favorable prognosis⁽¹⁷⁾.

Local complications may induce the empirical use of a greater number of bothropic antivenom vials, aiming to increase the amount and flow of antivenom to the body's extremities to neutralize toxins and minimize tissue damage, acting as a possible preventive measure for complications. Although prevalent, the practice of administering antivenom more than what is recommended is not well described by evidence-based practice. Thus, this study aims to verify the association between the number of Bothropic antivenom ampoules and the prevention of local complications in the extremities of the human body.

1. Methods

Study area

The Brazil is in the south America, comprising an area of 8.510.345,540km², with 26 states and 5.570 municipalities. The estimated population of the country was 213.317.639 inhabitants in 2021 and the demographic density of the 22,43hab/km²⁽¹⁸⁾. Several tropical diseases occur throughout the country, among which snakebites stand out for being listed as a neglected disease and for their high disabling potential. In the Brazil recorded 23,540 snakebite envenomings (SBEs) in 2021 and 20.487 were (87,03%) by Bothrops snake⁽¹⁹⁾.

Study designer

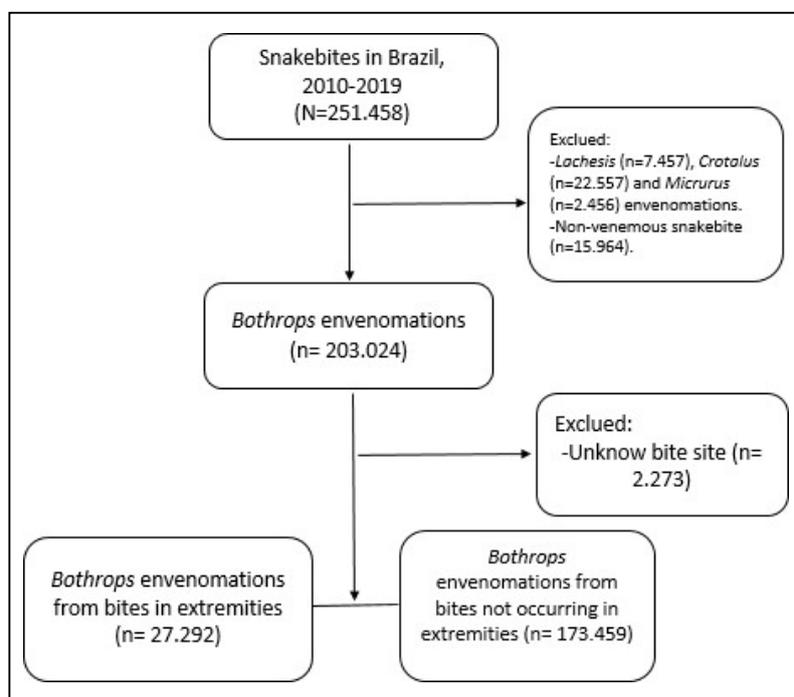
The study design was defined as a non-performed case-control with the division of two groups:

- Case Group: individuals who were bitten on the extremities of the body, such as the toes and fingers, by snakes of the genus *Bothrops*.
- Control Group: individuals bitten by *Bothrops* snakes in non-extremity anatomical segments.

Data obtained by the Brazilian Notifiable Diseases Surveillance System (Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN). The records of these data are carried out by the health professional who attended the patient bitten, who subsequently, each of these notifications are part of the municipal health surveillance database and then the state and national ones. Notification is carried out using a form for accidents with venomous animals that are specific for all of Brazil with socio-demographic information, accident information, signs, and symptoms with the classification of the accident, type of snake, antivenom used with the number of vials and the result for the cure, sequelae, and deaths⁽²⁰⁾.

We included all snakebite cases by *Bothrops* genus in the Brazil reported to SINAN from January 1, 2010 to December 31, 2019. Cases identified as *Bothrops* accident in which there was no development of signs and symptoms and consequently without the prescription of antivenom possibly because it is a dry bite⁽²¹⁾ snakebite by other snake, and the incomplete records for the site of the bite were excluded of the analysis (Fig. 01).

Figure 01. Flowchart of snakebite incidence in the period 2010-2019.



Intervention

Patients diagnosed with Bothropic envenomation were treated with antivenom according to the clinical classification recommended by the Ministry of Health in Brazil Treatment for Bothrops envenomation⁽¹⁶⁾ can be done with any of the three types of antivenom, always in the same number of vials:

1. SABr = antitropic,
2. SABL = antitropic + antilachetic
3. SABC = antitropic + anticrotalic

Classification	Signs and Symptoms	Number of the antivenom vials

Mild	Discreet local manifestation, discreet bleeding in the skin or mucous membranes; there may just be a clotting disorder.	2-4
Moderate	Edema and ecchymosis, bleeding without compromising the general condition; could have coagulation disorder.	4-8
Severe	Intense local alterations, severe hemorrhage, hypotension/shock, renal failure, anuria; could have coagulation disorder.	12

Outcomes

The study defined as the primary outcome was the local complications such as necroses and amputation.

The variables analyzed were sex, age (in years), Ethnicity, area of occurrence, anatomical region of the bite, (rural or urban), work-related injury, education level, time elapsed between the bite and medical assistance (in hours), severity grading (mild, moderate, or severe), local manifestation, systemic manifestation, local complications, and systemic complication. In order, to identify factors associated with local complication and antivenom doses, a nested case control study was used bites in extremities (fingers and toes) were classified as cases and those with bite in other parts of the body as controls.

The independent variables used to verify association were the amount of antivenom vials in accidents involving extremities as a possible evaluation of an effective measure in the prevention of complications due to envenoming.

The definition for the antivenom bothropic doses in this study was:

Classification	Number of antivenom vials
Adequate dose	Mild: 2-4 vials Moderate: 4-8 vials Severe: 12 vials
Underdosage	Mild: less than 2 vials Moderate: less than 4 vials Severe: less than 12 vials
Super dose	Mild: more than 4 vials Moderate: more than 8 vials Severe: more than 12 vials

Statistical analysis

The variables were calculated for frequency and proportions and the qualitative variables were categorized, with the calculation of averages. Statistical tests were used to define association between clinical and epidemiological variables through Logistic Regression, Chi-square, and Fisher's Exact Test, with 95% CI and $p < 0.05$, in addition to Odds Ratio (OR) to identify risk factors of the variable to be explained.

Ethical clearance

This study was approved by the Ethics Review Board of the Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (approval number 872.520/2014), as well as by the ERB of the Health Surveillance Foundation of the Amazonas State.

2. Results

The study had 203,024 observations in the period from 2010 to 2019. Of the total cases analyzed, about 13.6% were pricked in anatomical sites of the extremity. Males were the most affected group with 77.6% of accidents. Regarding the age group, the most affected was the economically active with individuals aged 16 to 45 years with 50.1%, with the main area of occurrence being rural with 84.3% of cases. It is noteworthy that 34.9% were injured in the exercise of occupational activity. About educational level, around 49.3% were classified as illiterate or trained up to fundamental level I. Regarding the time between bite and assistance, 84.7% received specialized assistance in less than 6 hours (Tab. 1).

Table 1. Epidemiological characteristics of Bothrops envenoming's reported in Brazil, according to bite site, from 2010 to 2019.

Variable (Completeness)	Bites in extremities			
	Yes		No	
	n= 27292	%	n=173459	%
Sex				
Male	21034	77.1	134696	77.7
Female	6255	22.9	38729	22.3
Age range, in years				
0-15	3748	13.7	30345	17.5
16-45	13457	49.3	87084	50.2
46-60	6983	25.1	38378	22.1
≥61	3244	11.9	17652	10.2
Ethnicity				
White	7860	30.9	40390	25.2
Black	2240	8.8	13381	8.3
Asian	267	1.1	1460	0.9
Mixed	14239	56.1	98001	61.0
Amerindian	779	3.1	7361	4.6
Area of occurrence				
Rural	22426	83.9	143167	84.5
Urban	3886	14.5	23763	14.0
Periurban	425	1.6	2527	1.5

Work-related				
Yes	8951	37.5	51537	34.6
Education level, years				
Illiterate	1410	7.9	8534	7.9
≤4	7208	40.8	44635	41.5
5-8	5516	31.2	34173	31.8
>8	3541	20.1	20199	18.8
Time from bite to medical assistance, hours				
<6	22983	88.3	138108	84.1
6-24	2309	8.9	19688	12.0
>24	739	2.8	6401	3.9

Regarding local manifestations, about 94.5% exhibited them after being bitten, with emphasis on pain with 96.7% and edema with 83.6%, the main clinical findings, including in anatomical extremities. Regarding systemic manifestations, 30.6% presented compatible evidence, with emphasis on hemorrhagic action with 30.4% and gastrointestinal ones, such as vomiting and diarrhea with 40.4%. Regarding clotting time, 42.1% exhibited prolonged clotting time. As for the severity of the accident involving extremities, 51.2% were classified as mild, 41.5% moderate and 7.3% as severe.

In the local complication, 8,233 (4.7%) individuals had it and of these, 12.7% had the accident in fingers and toes of the body. In this list, the most frequent reversible complication, secondary infection, and the most frequent non-reversible necrosis stand out, as seen in table 2. Regarding systemic complications, 2,037 victims exhibited them, of which 11.5% occurred in victims of accidents in the extremities. Of the systemic complications, Acute Kidney Injury (AKI) was the most frequent. 737 cases of death due to snakebite were registered, as seen in table 2.

The dosage of bothropic antivenom was analyzed, in which cases of underdosing and overdosing were identified according to the risk classification received by accident, as shown in Table 2.

Table 2. Clinical characteristics of Bothrops envenomings reported in Brazil, according to bite site, from 2010 to 2019.

Variable (Completeness)	Bites on fingers and toes						
	Yes	%	No	%	OR	IC 95%	P
	N=27292		N=173459				
Local manifestations	25316	94.0	161581	94.6	0.9	0.85-0.95	<0.001
Pain	24298	95.9	156599	96.8	0.79	0.74-0.85	<0.001
Edema	20586	81.6	135504	84.0	0.85	0.82-0.88	<0.001
Ecchymosis	4699	18.9	24277	15.3	1.29	1.25-1.34	<0.001
Systemic manifestations	4517	17.4	25917	15.7	1.13	1.09-1.17	<0.001
Myolysis	618	14.1	3947	15.7	0.88	0.80-0.97	0.007
Bleeding	1374	31.1	7683	30.3	1.04	0.97-1.11	0.309
Vomiting/diarrhea	1623	36.8	10413	41.1	0.83	0.78-0.89	<0.001
Severity grade on admission							
Mild	13888	53.6	83285	50.5	1	.	.
Moderate	10028	38.7	69110	41.9	0.87	0.85-0.90	<0.001
Severe	1979	7.7	12503	7.6	0.95	0.90-1.00	0.044
Antivenom administration*							
Adequate dose	17662	68.2	114663	69.5	1	.	.
Underdosage	3841	14.8	22479	13.6	1.1	1.06-1.15	<0.001
Super dose	4392	17.0	27786	16.9	1.02	0.99-1.06	0.159
Clotting time							
Normal	7032	53.3	47589	58.7	1	.	.
Prolonged	6170	46.7	33472	41.3	1.25	1.20-1.29	<0.001
Local complications	1043	4.3	7190	4.7	0.91	0.85-0.97	0.006
Secondary infection	658	63.7	5235	73.4	0.64	0.56-0.73	<0.001
Necrosis	832	3.4	2689	1.7	2.02	1.86-2.18	<0.001
Compartment syndrome	108	10.7	1175	16.9	0.59	0.48-0.73	<0.001
Amputation	46	4.6	101	1.5	3.24	2.27-4.62	<0.001
Systemic complications	234	1.0	1803	1.2	0.82	0.71-0.94	0.003
Acute renal failure	151	64.5	1191	67.3	0.88	0.66-1.17	0.386
Respiratory failure	67	30.5	493	28.4	1.11	0.81-1.50	0.522
Sepsis	8	3.7	200	11.7	0.29	0.14-0.59	0.001
Shock	49	22.3	434	25.0	0.86	0.61-1.20	0.37
Death							
Yes	67	0.3	670	0.4	0.63	0.49-0.81	<0.001

*According to Brazilian Ministry of Health guideline.

Proportions of the variables were compared by Chi-square test (corrected by Fisher's test if necessary); differences were considered statistically significant for $p < 0.05$. The crude Odds Ratio (OR) with its respective 95% Confidence Interval (95% CI) was determined considering all the dependent variables.

Regarding extremities victims, the prescription of overdose or underdosage showed no association with the development of local complications. In addition, individuals who developed complications were 68% more likely to receive specialized care in less than 6 hours. Victims belonging to the white, brown, and indigenous ethnic groups were less likely to develop complications from bites located on the fingers and/or toes, as seen in table 3.

Table 3. Factors associated to local complications in Bothrops envenomings in the fingers and toes, in Brazil, from 2010 to 2019.

Local complications#	OR	95% CI	P	aOR	95%CI	P
Adequate dose	0.74	0.71-0.78	<0.001	0.95	0.90-1.00	0.081
Underdosage*	0.991	0.834-1.177	0.916	.	.	.
Superderdosage*	0.935	0.778-1.123	0.472	.	.	.
Time to care >6 hours	0.68	0.58-0.80	<0.001	0.762	0.535-0.921	0.011
Sex						
Male	1.02	0.87-1.19	0.845	.	.	.
Female	0.984	0.841-1.152	0.845	.	.	.
Age range, in years						
0-15	0.69	0.58-83	<0.001	0.757	0.547-1.047	0.092
16-45	1.36	1.12-1.64	0.002	1.28	0.906-1.808	0.162
46-60	1.60	1.3-1.97	<0.001	1.44	0.99-2.08	0.051
≥61	1.48	1.15-1.88	0.002	1.18	0.778-1.81	0.425
Ethnicity						
White	1.72	1.49-1.98	<0.001	1.78	1.431-2.223	<0.001
Black	0.773	0.6-0.99	0.048	0.763	0.51-1.139	0.186
Asian	0.567	0.28-1.14	0.113	0.429	0.129-1.427	0.168
Mixed	0.576	0.497-0.669	<0.001	0.545	0.431-0.688	<0.001
Amerindian	0.388	0.273-0.551	<0.001	0.5	0.277-0.902	0.021
Area of occurrence						
Urban	0.99	0.81-1.21	0.944	.	.	.
Rural	1.005	0.818-1.234	0.961	.	.	.
Periurban	1.107	0.272-0.41	0.679	.	.	.
Work-related						
Yes	1.17	1.021-1.34	0.024	1.02	0.82-1.27	0.838
Education level, years						

Illiterate	0.89	0.76-1.04	0.172	1.063	0.853-1.325	0.584
≤4	1.003	0.745-1.349	0.986	.	.	.
5-8	1.124	0.827-	0.455	.	.	.
>8	1.18	0.851-1.637	0.32	.	.	.
Clotting time						
Normal	0.84	0.71-1.006	0.059	0.858	0.688-1.07	0.174
Prolonged	1.177	0.994-1.393	0.59	.	.	.
Severity grade on*						
Mild	1.03	0.87-1.21	0.718	.	.	.
Moderate	0.973	0.821-1.153	0.751	.	.	.
Severe	0.967	0.798-1.17	0.728	.	.	.
Antivenom dosage, vials						
≤2	1.08	0.88-1.33	0.418	.	.	.
3-4	1.054	0.833-1.335	0.661	.	.	.
5-6	0.862	0.672-1.106	0.244	.	.	.
7-8	0.895	0.703-1.139	0.367	.	.	.
9-10	0.72	0.522-0.993	0.045	0.871	0.51-1.487	0.612
11-12	0.954	0.746-1.219	0.706	.	.	.
>12	0.802	0.518-1.244	0.325	.	.	.

#Necrosis, amputation, and functional loss, according to case reporting file.

*According to Brazilian Ministry of Health guideline.

Proportions of local complications were compared by Chi-square test (corrected by Fisher's test if necessary); differences were considered statistically significant for $p < 0.05$. The crude Odds Ratio (OR) with its respective 95% Confidence Interval (95% CI) was determined considering local complications as the dependent variables. Logistic regression was used for the multivariable analyses, and the adjusted OR with 95% CI were also calculated. All variables associated with the outcomes at a significance level of $p < 0.20$ in the univariable analysis were included in the multivariable analysis. Statistical significance was considered if $p < 0.05$ in the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test. aOR: Adjusted Odds Ratio.

3. Discussion

This study demonstrated that male people, residents of rural areas and of working age constituted the most affected group. Other studies considering that bothropic accidents can occur during the exercise of work activities related to extractivism, agriculture and fishing where the protagonist is still the male figure, denoting an occupational accident^(10,22). The rural worker is in constant contact

with the land during the work activity in which feet, for locomotion, and hands for handling the product, expose the individual to snake bites, especially when individual protection equipment is lacking^(23,24). This study described that a significant portion of the victims suffered bites on the extremities of the body, which is substantiated by studies that describe the epidemiological scenario of the injury⁽²⁵⁻²⁷⁾.

Clinical and epidemiological investigation is essential to provide adequate assistance and indicate the specific antivenom, as well as its dosage, which is still a challenge even in endemic areas. In the present study, the indication of both under and overdose of antivenom was identified, according to Ministry of Health criteria⁽¹⁶⁾. The lack of instruction during training or insecurity in clinical practice influences the indication of the amount of antivenom to be administered⁽²⁸⁾.

The use of antivenom is the only effective treatment for neutralizing circulating venom and its early implementation, as well as the proper use of the antivenom, is directly associated with the victim's favorable prognosis⁽¹⁷⁾. Even though overdose did not show an association with local complications in this study, it is not recommended to indicate vials antivenom indiscriminately beyond what the health authority indicates. In addition, cases of underdosing have also been identified, and even if they have not shown an association in victims who had their fingers stung, this subtherapeutic jeopardizes the safety of the victim.⁽²⁹⁾

Different parts of the body are affected by the snake bite. However, emphasis should be given to the extremity regions in view of the immediate contact with surfaces where the snake is found. The location of the bite can influence the classification of the case, since, in this study, accidents considered moderate or severe had a protection factor from finger bites, exposing them to lower risks for systemic signs and complications^(12,13). Although there is rich vascularization in the extremities of the body, the injected toxin seems to suffer a

slower and limited absorption with little appearance of systemic signs of envenoming and considerable complication in the extremity affected by the concentration in limited anatomical compartments⁽³⁰⁾. The limited effect of antivenom on the site of the bite is already known, which further aggravates tissue damage.⁽³⁰⁻³²⁾

Thus, the results obtained indicate that overdose does not show a beneficial effect in neutralizing the toxin, nor does it affect the speed with which it reaches extreme anatomical sites in the body. The amount recommended by the Ministry of Health satisfies the purpose of the treatment and opposes the concept that giving more antivenom to the victim, the faster the antivenom will reach the extremity, increasing its effectiveness, an idea that permeates clinical practice.^(16,29)

The Bothrops toxin constitutes one of the most complex compounds in nature that, when inoculated into the victim, triggers a very deleterious effect on the tissues reached⁽⁷⁾. More than 90% of the toxin consists of proteins whose enzymatic and non-enzymatic particles are responsible for tissue degeneration. Bothrops toxin components are intrinsically related to the clinical signs presented by the victim, generating local and/or systemic manifestations. In the present study, manifestations of envenoming in the extremities indicate a degree of protection in which finger pricks reduce the chance of manifestations appearing compared to bites in other parts of the body^(32,33).

The evolution to an unfavorable prognosis is associated with the development of complications resulting from the accident⁽²²⁾. The development of tissue damage is seen as a case to be prevented with the early implantation of antivenom. Our study identified a greater chance of developing necrosis followed by amputation in extremity bites. Although they have rich vascularization, the fingers have limited anatomical compartments, which favors the concentration of

the venom in a limited space, enhancing its deleterious effect regardless of the number of administered antivenom vials.^(13,22).

As a limitation for this study, we assume that the use of databases may have a low number of variables and even inaccurate information. However, with the expressive number of patients in the sample, it reduces the information biases and allows for more reliability of the results.

4. Conclusion

The Bothropic accident has a high incidence in Brazil. Many factors contribute to the occurrence of this condition. Male individuals of working age and residents of rural areas are the main targets in this accident. The indication of antivenom, as well as its adequate amount, remains a challenge in the country, even in endemic areas, with cases of underdosing and overdosing. Therefore, the number of vials beyond that recommended for the severity attributed in accidents involving the body's extremities did not show an association with the unfavorable outcome. However, indicating the amount of antivenom vials empirically is not indicated, as it may favor the occurrence of adverse effects.

5. References

1. DATASUS. Acidente Ofídico [Internet]. Ministerio Da Saude. 2022 [citado 12 de fevereiro de 2022]. p. 1. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/animaisbr.def>
2. Alcântara JA, Bernarde PS, Sachett J, da Silva AM, Valente SF, Peixoto HM, et al. Stepping into a dangerous quagmire: Environmental determinants of human-lancehead pit vipers (*Bothrops* genus) contact resulting in injuries, Brazilian Amazon. *bioRxiv*. 2018;0065:1–15.
3. Fox JW, Serrano SMT. Timeline of key events in snake venom metalloproteinase research. *J Proteomics*. 2009;72(2):200–9.

4. Levine M, Ruha AM, Wolk B, Caravati M, Brent J, Campleman S, et al. When It Comes to Snakebites, Kids Are Little Adults: a Comparison of Adults and Children with Rattlesnake Bites. *J Med Toxicol.* 2020;16(4):444–51.
5. Burin SM, Menaldo DL, Sampaio SV, Frantz FG, Castro FA. An overview of the immune modulating effects of enzymatic toxins from snake venoms. *Int J Biol Macromol.* abril de 2018;109:664–71.
6. Santos Barreto GNL, de Oliveira SS, dos Anjos IV, Chalkidis H de M, Mourão RHV, Moura-da-Silva AM, et al. Experimental Bothrops atrox envenomation: Efficacy of antivenom therapy and the combination of Bothrops antivenom with dexamethasone. *Calvete J, organizador. PLoS Negl Trop Dis.* 17 de março de 2017;11(3):e0005458.
7. Mamede CCN, de Sousa BB, Pereira DF da C, Matias MS, de Queiroz MR, de Moraes NCG, et al. Comparative analysis of local effects caused by Bothrops alternatus and Bothrops moojeni snake venoms: enzymatic contributions and inflammatory modulations. *Toxicon.* julho de 2016;117:37–45.
8. Hatakeyama DM, Tasima LJ, Bravo-Tobar CA, Serino-Silva C, Tashima AK, Rodrigues CFB, et al. Venom complexity of Bothrops atrox (common lancehead) siblings. *J Venom Anim Toxins Trop Dis.* 2020;26(September 2020):1–17.
9. Santana CR, Oliveira MG. Avaliação do uso de soros antivenenos na emergência de um hospital público regional de Vitória da Conquista (BA), Brasil. *Ciênc Saúde Coletiva.* março de 2020;25(3):869–78.
10. Roriz KRPS, Zaqueo KD, Setubal SS, Katsuragawa TH, Silva RR da, Fernandes CFC, et al. Epidemiological study of snakebite cases in Brazilian Western Amazonia. *Rev Soc Bras Med Trop.* junho de 2018;51(3):338–46.
11. Jorge MT, Ribeiro LA, O'Connell JL. Prognostic factors for amputation in the case of envenoming by snakes of the Bothrops genus (Viperidae). *Ann Trop Med Parasitol.* 1999;93(4):401–8.
12. Jorge MT, Ribeiro LA, O'Connell JL. Prognostic factors for amputation in the case of envenoming by snakes of the Bothrops genus (Viperidae). *Ann Trop Med Parasitol.* 1999;93(4):401–8.
13. Adrian L, Tank Jorge M, Lticia Lebr M. Prognostic factors for local necrosis in Bothrops jararaca (Brazilian pit viper) bites. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2001;95:630–4.
14. Monteiro, Wuelton Marcelo, Contreras-Bernal, Jorge Carlos, Bisneto, Pedro Ferreira, Sachett, Jacqueline, Silva, Iran Mendonça, Lacerda, Marcus, et al. Bothrops atrox , the most important snake involved in human envenomings in the amazon_ How venomics contributes to the knowledge of snake biology and clinical toxinology. *Toxicon X.* 2020;6:18.

15. Potet J, Beran D, Ray N, Alcoba G, Habib AG, Iliyasu G, et al. Access to antivenoms in the developing world: A multidisciplinary analysis. *Toxicon X*. novembro de 2021;12:100086.
16. Brasil. Acidente Ofídico. Em: *Guia de Vigilância em Saúde*. 5ª edição. Brasília- DF: Ministério da Saúde; 2021. p. 1019–24.
17. Feitosa EL, Sampaio VS, Salinas JL, Queiroz AM, da Silva IM, Gomes AA, et al. Older Age and Time to Medical Assistance Are Associated with Severity and Mortality of Snakebites in the Brazilian Amazon: A Case-Control Study. Gutierrez JM, organizador. *PLOS ONE*. 13 de julho de 2015;10(7):e0132237.
18. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Gross domestic product of municipalities 2010 [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2010 [citado 20 de dezembro de 2021]. Disponível em: https://ww2.ibge.gov.br/english/estatistica/economia/pibmunicipios/2010/default_base.shtm
19. Ministério da Saúde do Brasil. Acidentes por Animais Peçonhentos- Notificações registradas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação [Internet]. Departamento de Informática do SUS; 2022 [citado 3 de janeiro de 2023]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/animaisbr.def>
20. Beck TP, Tupetz A, Farias AS, Silva-Neto A, Rocha T, Smith ER, et al. Mapping of clinical management resources for snakebites and other animal envenomings in the Brazilian Amazon. *Toxicon X*. dezembro de 2022;16:100137.
21. Pucca MB, Knudsen C, S Oliveira I, Rimbault C, A Cerni F, Wen FH, et al. Current Knowledge on Snake Dry Bites. *Toxins*. 22 de outubro de 2020;12(11):20.
22. Silva FS, Ibiapina HNS, Neves JCF, Coelho KF, Barbosa FBA, Lacerda MVG, et al. Severe tissue complications in patients of bothrops snakebite at a tertiary health unit in the brazilian amazon: Clinical characteristics and associated factors. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2021;54:5.
23. Martín G, Yáñez-Arenas C, Rangel-Camacho R, Murray KA, Goldstein E, Iwamura T, et al. Implications of global environmental change for the burden of snakebite. *Toxicon X*. julho de 2021;9–10:100069.
24. Longbottom J, Shearer FM, Devine M, Alcoba G, Chappuis F, Weiss DJ, et al. Vulnerability to snakebite envenoming: a global mapping of hotspots. *The Lancet*. agosto de 2018;392(10148):673–84.
25. Souza LC de A, Michelin A de F. Incidência de acidentes ofídicos na microrregião de Birigui-SP. *J Environ Anal Prog*. 13 de outubro de 2021;6(4):317–25.
26. Souza LA de, Silva AD, Chavaglia SRR, Dutra CM, Ferreira LA. Profile of snakebite victims reported in a public teaching hospital: a cross-sectional study. *Rev Esc Enferm USP*. 2021;55:e03721.

27. Schneider, Maria Cristina, Vuckovic, Myriam, Montebello, Lucia, Sarpy, Caroline, Huang, Quincy, Galan, Deise I., et al. Snakebite in Rural Areas of Brazil by Race: Indigenous the Most Exposed Group. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(1):19.
28. Rocha G dos S, Farias AS, Alcântara JA, Machado VA, Murta F, Val F, et al. Validation of a Culturally Relevant Snakebite Envenomation Clinical Practice Guideline in Brazil. *Toxins*. 28 de maio de 2022;14(6):376.
29. Gómez-Betancur I, Gogineni V, Salazar-Ospina A, León F. Perspective on the therapeutics of anti-snake venom. *Molecules*. 9 de setembro de 2019;24(18).
30. Gutierrez J, Lomonte B, Leon G, Rucavado A, Chaves F, Angulo Y. Trends in Snakebite Envenomation Therapy: Scientific, Technological and Public Health Considerations. *Curr Pharm Des*. 1º de outubro de 2007;13(28):2935–50.
31. Gimenes SNC, Sachett JAG, Colombini M, Freitas-De-sousa LA, Ibiapina HNS, Costa AG, et al. Observation of bothrops atrox snake envenoming blister formation from five patients: Pathophysiological insights. *Toxins*. 1º de novembro de 2021;13(11).
32. Wellmann IAM, Ibiapina HNS, Sachett JAG, Sartim MA, Silva IM, Oliveira SS, et al. Correlating Fibrinogen Consumption and Profiles of Inflammatory Molecules in Human Envenomation's by Bothrops atrox in the Brazilian Amazon. *Front Immunol*. 18 de agosto de 2020;11:12.
33. Rucavado A, Escalante T, Gutiérrez JM. Effect of the metalloproteinase inhibitor batimastat in the systemic toxicity induced by Bothrops asper snake venom: Understanding the role of metalloproteinases in envenomation. *Toxicon*. abril de 2004;43(4):417–24.

4. LIMITAÇÕES DA PESQUISA

A dissertação possui algumas limitações. A principal está relacionada à origem dos dados utilizados que são secundários e aglomerados em sistema de notificação, não havendo possibilidade de obter informações caso a caso. Deve-se salientar ainda a possibilidade subnotificação dos casos e, além disso, há o viés de preenchimento da ficha de notificação responsável por alimentar o sistema, podendo ocorrer preenchimentos equivocados ou deficitários que comprometem a disponibilidade de informações.

5. CONCLUSÃO

Foram observados 203.024 casos de acidentes botrópicos, no período de 2010 a 2019, dos quais 13,6% correspondeu a acidentes em extremidades. Os homens foram os mais afetados, na faixa etária de 16 a 45 anos, provenientes da área rural. Uma menor proporção (34,9%) sofreu acidente enquanto realizava atividades laborais e 84,7% recebeu assistência especializada em menos de 6 horas.

Com relação as manifestações locais, 94,5% apresentaram tais reações após o ataque, sendo a dor e o edema comumente apontadas. Em 30,6% ocorreram manifestações sistêmicas, sendo a ação hemorrágica ocorrida em 30,4% dos casos e sintomas gastrointestinais (vômito e diarreia) em 40,4%. Além disso, o tempo de coagulação prolongado foi identificado em 42,1% dos casos.

A maioria dos casos foram considerados leves e 4,7% apresentaram complicações locais. Com relação às complicações sistêmicas a lesão renal aguda (LRA) foi a mais apontada e foram registrados 737 óbitos.

As análises demonstraram que em vítimas de extremidades a prescrição de superdosagem ou subdosagem não apresentou associação com o desenvolvimento de complicações locais. Ademais, indivíduos que tiveram complicações apresentaram 68% mais chance de receber atendimento especializado em menos de 6 horas. As etnias branca, parda e indígena apresentaram menor probabilidade de desenvolver complicações por mordidas localizadas nos dedos das mãos e dos pés.

6. REFERÊNCIAS

1. Brasil. DATASUS. Acidente Ofídico [Internet]. Ministério da Saúde; 2022 [citado 12 de fevereiro de 2022]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/animaisbr.def>
2. Alcântara JA, Bernarde PS, Sachett J, da Silva AM, Valente SF, Peixoto HM, et al. Stepping into a dangerous quagmire: Macroecological determinants of Bothrops envenomings, Brazilian Amazon. Gutiérrez JM, organizador. PLOS ONE. 6 de dezembro de 2018;13(12):e0208532.
3. Goñi M, Fabian C. Variaciones de caracteres morfológicos dentro de la especie *Bothrops alternatus* Morphological characters variations within the *Bothrops alternatus* species. 2021;3.
4. Brasil. Acidente Ofídico. Em: Guia de Vigilância em Saúde. 5ª edição. Brasília- DF: Ministério da Saúde; 2021. p. 1019–24.
5. Gutiérrez JM, Calvete JJ, Habib AG, Harrison RA, Williams DJ, Warrell DA. Snakebite envenoming. Nat Rev Dis Primer. 14 de setembro de 2017;3:17063.
6. Gutierrez, José Maria, Lomonte, Bruno. Local Tissue Damage Induced by *Bothrops* Snake Venoms. A Review. Mem Inst Butantan. 1989;4(51):211–23.
7. Ministério da saúde do Brasil. Manual de Diagnóstico e Tratamento de Acidentes por Animais Peçonhentos. FUNASA, organizador. Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos. Brasília- DF: FUNASA; 2001. 120 p.
8. Adrian L, Tank Jorge M, Leticia Lebr M. Prognostic factors for local necrosis in *Bothrops jararaca* (Brazilian pit viper) bites. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2001;95:630–4.
9. Jorge MT, Ribeiro LA, O'connell JL. Prognostic factors for amputation in the case of envenoming by snakes of the *Bothrops* genus (Viperidae). Ann Trop Med Parasitol. 1999;93(4):401–8.
10. Santana CR, Oliveira MG. Avaliação do uso de soros antivenenos na emergência de um hospital público regional de Vitória da Conquista (BA), Brasil. Ciênc Saúde Coletiva. março de 2020;25(3):869–78.
11. Monteiro, Wuelton Marcelo, Contreras-Bernal, Jorge Carlos, Bisneto, Pedro Ferreira, Sachett, Jacqueline, Silva, Iran Mendonça, Lacerda, Marcus, et al. *Bothrops atrox*, the most important snake involved in human envenomings in the amazon_ How venomics contributes to the knowledge of snake biology and clinical toxinology. Toxicon X. 2020;6:18.
12. Bochner R, José Struchiner C. Epidemiologia dos acidentes ofídicos nos últimos 100 anos no Brasil: uma revisão. Cad Saúde Pública. 2003;19(1):7–16.
13. Melgarejo, Aníbal Rafael. Serpentes peçonhentas do Brasil. Em: Animais Peçonhentos no Brasil. 2º ed SARVIER; 2009. p. 42–71.
14. World Health Organization. Snakebite envenoming [Internet]. WHO; [citado

- 1º de junho de 2022]. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/snakebite#tab=tab_1
15. World Health Organization. Ninth report of the Strategic and Technical Advisory Group for Neglected Tropical Diseases (STAG-NTDs) [Internet]. WHO; 2021 [citado 1º de junho de 2021]. Disponível em: [https://www.who.int/publications/m/item/ninth-report-of-the-strategic-and-technical-advisory-group-for-neglected-tropical-diseases-\(stag-ntds\)](https://www.who.int/publications/m/item/ninth-report-of-the-strategic-and-technical-advisory-group-for-neglected-tropical-diseases-(stag-ntds))
 16. Schneider MC, Min KD, Hamrick PN, Montebello LR, Ranieri TM, Mardini L, et al. Overview of snakebite in Brazil: Possible drivers and a tool for risk mapping. *PLoS Negl Trop Dis*. 25 de janeiro de 2021;15(1):1–18.
 17. Maciel Salazar GK, Saturnino Cristino J, Vilhena Silva-Neto A, Seabra Farias A, Alcântara JA, Azevedo Machado V, et al. Snakebites in “Invisible Populations”: A cross-sectional survey in riverine populations in the remote western Brazilian Amazon. Gawarammana I, organizador. *PLoS Negl Trop Dis*. 9 de setembro de 2021;15(9):e0009758.
 18. Magalhães SFV, Peixoto HM, De Almeida Gonçalves Sachett J, Oliveira SS, Alves EC, Dos Santos Ibiapina HN, et al. Snakebite envenomation in the Brazilian Amazon: A cost-of-illness study. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1º de setembro de 2020;114(9):642–9.
 19. Brasil. DATASUS. Acidente Ofídico [Internet]. Notificações segundo UF de Notificação. Bothrops. 2022. Ministério da Saúde; 2022 [citado 12 de fevereiro de 2022]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinanet/cnv/animaisbr.def>
 20. Souza LA de, Silva AD, Chavaglia SRR, Dutra CM, Ferreira LA. Profile of snakebite victims reported in a public teaching hospital: a cross-sectional study. *Rev Esc Enferm USP*. 2021;55:e03721.
 21. Silva FS, Ibiapina HNS, Neves JCF, Coelho KF, Barbosa FBA, Lacerda MVG, et al. Severe tissue complications in patients of Bothrops snakebite at a tertiary health unit in the Brazilian Amazon: clinical characteristics and associated factors. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2021;54:e0374-2020.
 22. Resiere D, Monteiro W, Houcke S, Pujo JM, Mathien C, Mayence C, et al. Bothrops Snakebite Envenomings in the Amazon Region. *Curr Trop Med Rep*. 1º de junho de 2020;7(2):48–60.
 23. Roriz KRPS, Zaqueo KD, Setubal SS, Katsuragawa TH, Silva RR da, Fernandes CFC, et al. Epidemiological study of snakebite cases in Brazilian Western Amazonia. *Rev Soc Bras Med Trop*. junho de 2018;51(3):338–46.
 24. de Oliveira LP, Moreira JGDV, Sachett J de AG, Monteiro WM, Meneguetti DU de O, Bernarde PS. Snakebites in Rio Branco and surrounding region, Acre, western Brazilian Amazon. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020;53:1–8.
 25. Rocha G dos S, Farias AS, Alcântara JA, Machado VA, Murta F, Val F, et al. Validation of a Culturally Relevant Snakebite Envenomation Clinical Practice Guideline in Brazil. *Toxins*. 28 de maio de 2022;14(6):376.

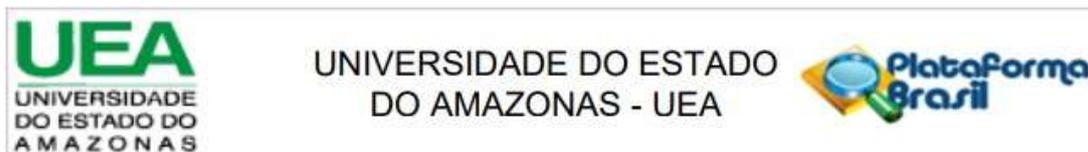
26. Barnes K, Ngari C, Parkurito S, Wood L, Otundo D, Harrison R, et al. Delays, fears and training needs: Perspectives of health workers on clinical management of snakebite revealed by a qualitative study in Kitui County, Kenya. *Toxicon X*. 1º de setembro de 2021;11:9.
27. Mendes VK da G, Pereira H da S, Elias IC, Soares GS, Santos M, Talhari C, et al. Secondary infection profile after snakebite treated at a tertiary referral center in the Brazilian Amazon. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2022;55:4.
28. Junqueira, José Carneiro. *Histologia Básica: Texto e atlas*. 13ª. Guanabara Koogan; 2017. 568 p.
29. Netter, Frank H. *Atlas de Anatomia Humana*. 6ª. Elsevier Editora Ltda;2015. 624 p.
30. Costa MKB da, Fonseca CS da, Navoni JA, Freire EMX. Snakebite accidents in Rio Grande do Norte state, Brazil: Epidemiology, health management and influence of the environmental scenario. *Trop Med Int Health*. abril de 2019;24(4):432–41.
31. Dorooshi G, Javid ZN, Meamar R, Farjzadegan Z, Nasri M, Eizadi-Mood N. Evaluation of The effects of Anti-Inflammatory Drugs on Local and Systemic manifestations of snakebite: A cross-sectional study. *J Venom Res*. 2021;11:21–5.
32. Potet J, Beran D, Ray N, Alcoba G, Habib AG, Iliyasu G, et al. Access to antivenoms in the developing world: A multidisciplinary analysis. *Toxicon X*. novembro de 2021;12:100086.
33. Gonçalves JCR. PROTOCOLO DE ACOLHIMENTO COM CLASSIFICAÇÃO DE RISCO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS) HOSPITAIS MUNICIPAIS/ SÃO LUÍS/MA [Internet]. Secretaria Municipal do Maranhão; Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_acolhimento_classificacao_risco.pdf
34. Bhardwaj A, Muthu R, Soundravally R, Pillai AB, Bammigatti C, Kadhiravan T. Circulating Secretary Phospholipase A2 Activity following Snakebites and Its Relationship with Envenomation Status and Progression of Local Swelling. *Am J Trop Med Hyg*. 14 de dezembro de 2020;104(3):1142–8.
35. Gimenes SNC, Sachett JAG, Colombini M, Freitas-De-sousa LA, Ibiapina HNS, Costa AG, et al. Observation of bothrops atrox snake envenoming blister formation from five patients: Pathophysiological insights. *Toxins*. 1º de novembro de 2021;13(11).
36. Rucavado A, Escalante T, Gutiérrez JM. Effect of the metalloproteinase inhibitor batimastat in the systemic toxicity induced by Bothrops asper snake venom: Understanding the role of metalloproteinases in envenomation. *Toxicon*. abril de 2004;43(4):417–24.

37. Casewell NR, Jackson TNW, Laustsen AH, Sunagar K. Causes and Consequences of Snake Venom Variation. *Trends Pharmacol Sci.* 1º de agosto de 2020;41(8):570–81.
38. Hamza M, Knudsen C, Gnanathasan CA, Monteiro W, Lewin MR, Laustsen AH, et al. Clinical management of snakebite envenoming: Future perspectives. *Toxicon X.* 1º de setembro de 2021;11:12.
39. Gómez-Betancur I, Gogineni V, Salazar-Ospina A, León F. Perspective on the therapeutics of anti-snake venom. *Molecules.* 9 de setembro de 2019;24(18).
40. França, Francisco Oscar de Ciqueira, Málaque, Ceila Maria Sant'Ana. Acidente Botrópico. Em: *Animais Peçonhentos no Brasil.* 2ª. SARVIER; 2009. p. 81–96.
41. Kim YH, Choi JH, Kim J, Chung YK. Fasciotomy in compartment syndrome from snakebite. *Arch Plast Surg.* 1º de janeiro de 2019;46(1):69–74.
42. Sachett JAG, da Silva IM, Alves EC, Oliveira SS, Sampaio VS, do Vale FF, et al. Poor efficacy of preemptive amoxicillin clavulanate for preventing secondary infection from Bothrops snakebites in the Brazilian Amazon: A randomized controlled clinical trial. Chippaux JP, organizador. *PLoS Negl Trop Dis.* 10 de julho de 2017;11(7):21.
43. Alves EC, Sachett J de AG, Sampaio VS, Sousa JD de B, Oliveira SS de, Nascimento EF do, et al. Predicting acute renal failure in Bothrops snakebite patients in a tertiary reference center, Western Brazilian Amazon. Burdmann EA, organizador. *PLOS ONE.* 17 de agosto de 2018;13(8):e0202361.
44. Sachett J de AG, Val FF, Alcântara JA, Cubas-Vega N, Montenegro CS, da Silva IM, et al. Bothrops atrox Snakebite: How a Bad Decision May Lead to a Chronic Disability: A Case Report. *Wilderness Environ Med.* setembro de 2020;31(3):317–23.
45. Cardoso, Diva Ferreira, Yamaguchi, Ivone K., da Silva, Ana M. Moura. Produção de soros antitoxinas e perspectivas de modernização por técnicas de biologia molecular. Em: *Animais Peçonhentos no Brasil.* 2ª. SARVIER; 2009. p. 419–32.
46. Sanhajariya S, Duffull SB, Isbister GK. Pharmacokinetics of snake venom. *Toxins.* 7 de fevereiro de 2018;10(2):21.
47. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua (Brazil). Características gerais dos domicílios e dos moradores. Rio de Janeiro- RJ: IBGE; 2020 p. 1–9.
48. Bucarechi F, Capitani EMD, Hyslop S, Mello SM, Madureira PR, Zanardi V, et al. Compartment syndrome after Bothrops jararaca snakebite: Monitoring, treatment, and outcome. *Clin Toxicol.* 2010;48(1):57–60.

49. Cardoso JLCC; et al. Animais Peçonhentos no Brasil: Biologia, clínica e Terapêutica dos Acidentes. São Paulo: SARVIER; 2009.
50. Pucca MB, Knudsen C, S Oliveira I, Rimbault C, A Cerni F, Wen FH, et al. Current Knowledge on Snake Dry Bites. *Toxins*. 22 de outubro de 2020;12(11):20.
51. Ibiapina HNS, Costa AG, Sachett JAG, Silva IM, Tarragô AM, Neves JCF, et al. An immunological stairway to severe tissue complication assembly in bothrops atrox snakebites. *Front Immunol*. 2019;10(AUG):1–12.

7. ANEXO

7.1 Parecer consubstanciado Comissão Nacional de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Acidentes envolvendo animais peçonhentos: avaliação da notificação do agravo na rede de atenção a saúde do Amazonas

Pesquisador: Jacqueline de Almeida Gonçalves Sachett

Área Temática:

Versão:

CAAE: 30390613.9.0000.5016

Instituição Proponente: Escola Superior de Ciências da Saúde da Universidade do Estado do

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 713.140

Data da Relatoria: 16/05/2014

