

**UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS – UEA
FUNDAÇÃO HOSPITALAR ALFREDO DA MATTA – FUHAM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS APLICADAS A DERMATOLOGIA
MESTRADO PROFISSIONAL EM CIÊNCIAS APLICADAS A
DERMATOLOGIA**

**Protocolo de Cuidados das lesões de pele no
paciente vítima de acidentes ofídicos**

JÉSSICA TEREZA SOUZA DE OLIVEIRA

**MANAUS – AM
2022**

JÉSSICA TEREZA SOUZA DE OLIVEIRA

**Protocolo de Cuidados das lesões de pele no
paciente vítima de acidentes ofídicos**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas a Dermatologia da Universidade do Estado do Amazonas em Convênio com a Fundação Hospitalar Alfredo da Matta, para conclusão do curso de Mestrado Profissional afim da obtenção do título de mestre em Ciências Aplicadas à Dermatologia. o do título de Mestre.

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

**MANAUS – AM
2022**

DEDICATÓRIA

À Deus, razão de toda existência. Aos meus pais Antônio (*in memoriam*) e Dilza (*in memoriam*) os quais carrego no mais íntimo do coração. Às minhas filhas Giovanna e Isabella, minha maior alegria e motivo do meu sacrifício diário. À minha orientadora Prof.^a Dra. Jacqueline Sachett, profissional ímpar nas suas atribuições. Em especial ao meu marido Aldo, melhor amigo e amor da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo cuidado diário e por me oferecer o caminho de resiliência.

Agradeço aos meus pais (*in memoriam*) pelo exemplo de labuta, perseverança e fé.

Agradeço aos amores da minha vida – Aldo, Giovanna e Isabella, pelos melhores momentos vividos até aqui, sem vocês nada faz sentido.

Agradeço a minha generosa orientadora Prof.^a Dra. Jacqueline de Almeida Gonçalves Sachett pela paciência e confiança. Sua dedicação quase sacerdotal à pesquisa científica e na formação de profissionais qualificados é um dos motivos da minha admiração. As exigências foram necessárias. Muito obrigada.

Agradeço à Prof.^a Me. Érica Silva Carvalho por ter sido luz nos momentos de dificuldades na execução desse trabalho. Sua generosidade, sem dúvida é transcendente. Você foi essencial. Muito obrigada.

Agradeço a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas – FAPEAM pela contemplação da bolsa de estudos.

Agradeço a Universidade do Estado do Amazonas – UEA por me permitir mais uma conquista.

Agradeço a Fundação Hospitalar Alfredo da Matta – FUHAM pelo Programa de Mestrado Profissional em Ciências Aplicadas a Dermatologia, especialmente aos Doutores pesquisadores que compõem o quadro de docentes, os servidores em geral e funcionários terceirizados.

EPÍGRAFE

“Cada descoberta da ciência é uma porta nova pela qual encontro mais uma vez Deus, o autor dela.”
– Albert Einstein

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Base de dados e termos de busca utilizados na pesquisa de estudos da revisão.....	26
Figura 2: Fluxograma para seleção dos artigos incluídos na revisão - Manaus, Brasil, 2022.....	27
Figura 3: Representação da categorização dos efeitos locais de acordo com os estudos incluídos na Revisão Sistemática.....	33

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Distribuição das referências incluídas na revisão sistemática de acordo com base de dados, título do artigo, objetivo, ano de publicação e periódico da publicação.....	29
Quadro 2: Representação dos achados quanto aos tratamentos e conclusões das pesquisas dos artigos analisados.....	31
Quadro 3: Protocolo de Cuidado proposto – Produto da Dissertação. Manaus, Brasil 2022.....	34

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
1.1. Acidentes ofídicos.....	11
1.1.1. Epidemiologia e Incidência	11
1.1.2. Classificação dos acidentes ofídicos.....	13
1.1.3. Manifestações clínicas.....	14
1.2. Fisiopatologia do acidente ofídico.....	18
1.2.1. Ativação da resposta imune no envenenamento por cobras.....	18
1.3. Cuidados nas lesões ofídicas.....	20
1.4. Justificativa.....	22
2. OBJETIVOS.....	24
2.1. Geral.....	24
2.2. Específico.....	24
3. METODOLOGIA.....	25
3.1. Estratégia de pesquisa de literatura.....	25
4. RESULTADO.....	28
4.1. Produto da dissertação.....	34
5. DISCUSSÃO.....	37
6. CONCLUSÃO.....	42
REFERÊNCIAS.....	43

RESUMO

As manifestações locais causadas pelo envenenamento ofídico apresentam várias características que dependem, além do veneno da serpente envolvida, infecções que ocorrem pela presença de bactérias gram-positivas e gram-negativas presentes no aparelho inoculador do animal. As complicações podem ser extensas devido à ação de citotoxinas presentes no veneno da serpente. As lesões ofídicas causam dores leve, moderada ou intensa. O aparecimento de sinais flogísticos, edema e sangramento, podem ocorrer nas primeiras horas, além de bolhas e equimose. Nas vinte e quatro horas após o acidente podem ocorrer agravos como celulite ou abscesso, necrose e a síndrome compartimental, que mesmo incomum possui potencial risco para a vítima, resultantes de uma infecção secundária. O conhecimento sobre as complicações sistêmicas e locais que podem ocorrer no acidente ofídico é essencial para que se estabeleça um plano de cuidados. A avaliação da lesão deve ser contínua, considerando a sua peculiaridade, classificação da ferida, e o processo de evolução cicatricial durante a assistência, por isso os cuidados às lesões ofídicas devem ser avaliados pela equipe de saúde diariamente. Este estudo tem por objetivo construir uma tecnologia educacional para profissionais de saúde que atuam em prontos socorros, hospitais, serviços de pronto atendimentos e unidades da atenção primária, como ferramenta que os auxiliará no manejo adequado e cuidado das lesões em paciente vítima de acidente por animais ofídicos. Este estudo trata de uma revisão sistemática de literatura realizada nos bancos de dados PubMed e Biblioteca Virtual da Saúde – BVS. Todos os estudos consideraram os ferimentos por picada de cobra e/ou local da picada e/ou tratamento das lesões ofídicas, sendo estes de alta qualidade para desenvolver os objetivos que foram propostos nesta pesquisa. Os vinte e quatro artigos selecionados foram considerados de alta qualidade metodológica após serem avaliados de acordo com o Protocolo PRISMA. Os estudos incluídos abordaram tratamentos locais ou efeitos locais; uso de medicamentos e/ou soro antiveneno e os primeiros socorros ministrados às vítimas por animais ofídicos com foco nas lesões de pele causadas pelo envenenamento. A lesão ofídica necessita de cuidados relevantes e peculiares, e as evidências apresentadas nas pesquisas deste estudo, são necessárias para o cuidado dessas lesões. A avaliação do local da lesão deve ser contínua, considerando as características e o processo de evolução da ferida durante a permanência hospitalar. O protocolo de cuidado – resultado dessa revisão sistemática, é uma tecnologia educativa que se mostra efetiva no cuidado das lesões locais que ocorrem após picadas de cobras, é um documento construído a partir de evidências científicas que pode contribuir para eficiência da assistência e segurança do paciente, podendo sofrer alterações, caso novas evidências sejam encontradas.

Descritores: Mordeduras de serpentes; ferimentos e lesões; tratamento.

ABSTRACT

The local manifestations caused by snakebite envenomation have several characteristics that depend, in addition to the venom of the snake involved, infections that occur due to the presence of gram-positive and gram-negative bacteria present in the inoculation apparatus of the animal. Complications can be extensive due to the action of cytotoxins present in snake venom. Snake lesions cause mild, moderate, or severe pain. The appearance of phlogistic signs, edema and bleeding may occur in the first hours, in addition to blisters and ecchymosis. In the twenty-four hours after the accident, injuries such as cellulitis or abscess, necrosis and compartment syndrome can occur, which, although uncommon, have potential risk for the victim, resulting from a secondary infection. Knowledge about the systemic and local complications that can occur in the snakebite is essential to establish a care plan. The evaluation of the lesion must be continuous, considering its peculiarity, classification of the wound, and the healing process during care, so the care of snake lesions must be evaluated by the health team daily. This study aims to build an educational technology for health professionals who work in emergency rooms, hospitals, emergency services and primary care units, as a tool that will help them in the proper management and care of injuries in patients who are victims of accidents by animals. snakes. This study is a systematic literature review carried out in the PubMed and Virtual Health Library – VHL databases. All studies considered snakebite wounds and/or bite site and/or treatment of snakebite lesions, which are of high quality to develop the objectives that were proposed in this research. The twenty-four selected articles were considered of high methodological quality after being evaluated according to the PRISMA Protocol. Included studies addressed local treatments or local effects; use of drugs and/or antivenom serum and first aid given to victims by snakes with a focus on skin lesions caused by poisoning. Ophidian injury needs relevant and peculiar care, and the evidence presented in the research of this study is necessary for the care of these injuries. The evaluation of the wound site must be continuous, considering the characteristics and the process of evolution of the wound during the hospital stay. The care protocol – the result of this systematic review, is an educational technology that proves to be effective in the care of local injuries that occur after snakebites, it is a document built from scientific evidence that can contribute to the efficiency of care and patient safety , which may change if new evidence is found.

Keywords: Snake bites; wounds and injuries; treatment.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Acidentes ofídicos

1.1.1 Epidemiologia e Incidência

Os acidentes causados por animais peçonhentos apresentam relevante causa de morbimortalidade mundial, afetando principalmente pessoas do campo, floresta e águas, sendo ainda um problema negligenciado pela saúde pública. (1)

Animais peçonhentos são aqueles que possuem glândulas de veneno que se comunicam com dentes ocos, ou ferrões, ou agulhões, por onde o veneno passa ativamente. Portanto, peçonhentos são os animais que injetam veneno com facilidade e de maneira ativa. Ex.: Serpentes, aranhas, escorpiões, lacraias, abelhas, vespas, marimbondos e arraias. Já os animais venenosos são aqueles que produzem veneno, mas não possuem um aparelho inoculador (dentes, ferrões), provocando envenenamento passivo por contato (Lonomia ou taturana), por compressão (sapo) ou por ingestão (peixe baiacu). (2)

No ano de 2010 foi publicado pelo Ministério da Saúde através do Guia de bolso de doenças infecciosas e parasitárias uma estimativa de que ocorrem, anualmente, no Brasil cerca de 20.000 casos de acidentes com serpentes, 5.000 com aranhas e 8.000 com escorpiões, podendo estar relacionados à ocorrência de óbitos ou produção de sequelas. Em menor escala, também são citadas as lacraias (quilópodes), alguns himenópteros (abelhas, vespas e formigas), coleópteros (besouros conhecidos como potós) e larvas de lepidópteros urticantes (lagartas-de-fogo). (3)

Segundo o boletim epidemiológico do ministério da Saúde no Brasil a incidência no ano de 2018 é igual a 105,9 /100.000 habitantes e nos últimos cinco anos a incidência média foi de 99,58/100.000 habitantes/ano. Nos últimos 10 anos 2.598 pessoas morreram em decorrência de acidentes por animais peçonhentos e destes 115 ocorreram no Estado do Amazonas. O Amazonas está na 2ª posição no ranking de casos notificados de ofidismo entre os Estados da região Norte do

Brasil, o que em números totalizam 17.625 casos ocorridos no período 2009 a 2018.
(4)

Segundo estudo, só no Brasil em 2018 foram notificados 28.842 casos de acidentes por picadas de cobra, destes 9.523 somente na região amazônica, cerca de 33% dos acidentes ocorridos no país e tendo a maior incidência (52,6/100.000 habitantes/ano). As vítimas são predominantemente do sexo masculino em idade laboral, trabalhadores rurais, indígenas e ribeirinhos. Na Bolívia, o índice de mortes por picadas de cobra é de 0,4/100.000 habitantes/ano, isto é, cerca de 40 mortes anuais. Nas comunidades ameríndias no Equador, a taxa de mortalidade e o índice anual por picadas de ofídicos estimam-se em 130 – 1500/100.000 habitantes/ano, respectivamente. No entanto, na área costeira onde se encontram a maior parte da população do país, a taxa de letalidade foi estimada em 0,05/100.000 habitantes/ano. Na Colômbia, os dados obtidos no sistema de notificação oficial revelam uma média de 4,5/100.000 habitantes/ano de acidentes por picadas de cobra e 35 mortes anuais (0,8%; 0,8/100.000 hab./ano), tendo a área da bacia amazônica como a principal localidade dos acidentes ofídicos. (6)

Tanto no Brasil, como em outras partes do mundo, muitas populações indígenas ainda vivem em áreas rurais de difícil acesso. Apresentam crenças e costumes particulares na forma como se relacionam com o meio ambiente, inserindo-se de diferentes maneiras na sociedade, constituindo um dos segmentos mais desfavorecidos do ponto de vista socioeconômico, educacional e habitacional. Apresentando os resultados mais alarmantes nos indicadores de saúde, como apresentam os censos que avaliam as condições de vida da população brasileira (2-5)

Na região Norte, não distante da realidade geral brasileira, os acidentes por animais peçonhentos são considerados um agravo a saúde, negligenciado e subnotificado e que desponta com magnitude, quando são avaliados a frequência da ocorrência, isto é, a incidência, a prevalência, a morbidade e a mortalidade e relevância considerando que a população atingida, envolve pessoas em idade produtiva e que estão desenvolvendo suas atividades laborais no momento do acidente. Entretanto, estes acidentes podem não serem contemplados nos registros oficiais, gerando assim, a subnotificação contribui negativamente para o conhecimento da realidade acerca da situação dos acidentes por animais

peçonhentos no país, pois apesar do número expressivos de casos notificados eles não retratam a realidade existente. No Amazonas, aspectos ambientais e fatores relacionados a fenômenos naturais como enchente e vazante influenciam na epidemiologia dos acidentes, principalmente em áreas de várzeas da zona rural e sobre influências de fatores econômicos e culturais. Entretanto, em virtude das maiores dificuldades de acesso aos serviços de saúde, é esperado que haja subnotificação dos acidentes, embora haja necessidade de explorar o campo a fim de conhecer as razões e obter melhores informações acerca do que representa os acidentes ofídicos sobre a população local. Por se tratar em parte de áreas longínquas e de difícil acesso, considera-se pontos importantes no que tange a comprometimentos físicos e mortalidade relacionados aos acidentes por animais peçonhentos, principalmente os acidentes ofídicos. (1-6)

Os acidentes por picadas de cobras podem ser evitáveis e ocorrem por falta de uso de equipamentos de proteção individuais pelos moradores que circulam em áreas de incidência desses animais, geralmente trabalhadores rurais, indígenas e ribeirinhos. O uso de torniquete, álcool, extrato de ervas, punção e sucção são medidas comumente utilizadas como crenças culturais da população local que disponibilizam dessas intervenções pela falta do antiveneno em algumas regiões da Amazônia que tem incidência elevada por picadas de cobras, (principalmente pela *Bothrops atrox* responsável por 80 a 90% dos envenenamentos causados) sendo quase todas ineficazes. (2-6)

1.1.2 Classificação dos acidentes ofídicos

Os acidentes ofídicos podem ser classificados quanto à sua gravidade em leve, moderada ou grave, apresentando manifestações clínicas gerais que se diferenciam em sintomatologias sistêmicas e locais e são caracterizadas de acordo com os agentes causais, ou seja, o tipo da serpente causadora. (5)

Assim, os gêneros das serpentes mais relevantes para a notificação e vigilância epidemiológica no Brasil são *Bothrops* e *Bothrocophias* (jararaca, jararacuçu, urutu, cruzeira e caiçaca), *Crotalus* (cascavel), *Lachesis* (surucucu-

pico-de-jaca) e *Micrurus* (coral-verdadeira), sendo eles de maior importância médica, por apresentarem maiores quadros de agravamento. (2,3,5,10)

O acidente botrópico é responsável por cerca de 85% a 90% dos acidentes com serpentes peçonhentas no Brasil. A toxina pós-inoculação tem ação proteolítica, coagulante e hemorrágica, as manifestações locais caracterizam-se por dor, edema e equimose. Nos casos mais graves podem ocorrer a síndrome compartimental, abscesso e necrose, além de infecção secundária. (2,5,11)

O acidente crotálico no Brasil ocorre cerca de 7,7% dos casos. As ações das toxinas têm efeito neurotóxico, miotóxico e coagulante. Os acidentes causados pelas serpentes do gênero *Crotalus* possuem maior letalidade por desenvolver insuficiência renal aguda (IRA) com maior frequência. As alterações locais como dor e edema geralmente são leves, eritema e parestesia são comuns. O acidente laquétrico apresenta as mesmas manifestações locais que a do acidente botrópico, porém a toxina da serpente do gênero *Lachesis*, além de manifestar ação proteolítica, coagulante e hemorrágica, possui efeito neurotóxico, causando estimulação vagal. O acidente elapídico é mais raro, contudo, o veneno possui neurotoxinas (NTX) de ação pós-sináptica e pré-sináptica que bloqueiam a ação da acetilcolina (Ach), podendo causar fraqueza muscular progressiva com possível evolução para flacidez da musculatura respiratória, levando ao quadro de insuficiência respiratória aguda. As manifestações locais incluem dor leve e parestesia. (2,5)

1.1.3 Manifestações clínicas

As picadas de cobra ocorrem principalmente nos pés (70-75%) e mãos (20-25%) e a maioria dos acidentes atingem jovens saudáveis em áreas rurais. O envenenamento por *Bothrops* pode causar distúrbio hemodinâmico pela anormalidade no mecanismo de coagulação sanguínea, podendo elevar o quadro para uma hemorragia sistêmica, além de ser responsável por manifestações locais (dor local, edema, bolhas, hemorragia e mionecrose) e sistêmicas (hemorragia, choque circulatório e insuficiência renal). (6)

As manifestações clínicas gerais que ocorrem nos acidentes ofídicos têm tratamento com o soro antiveneno específico para cada gênero de serpentes, sendo a soroterapia: soro antiofídico (SAB), soro antiofídico e antilaquético (SABL), soro antiofídico e anticrotálico (SABC), soro anticrotálico (SAC) e soro antielapídico (SAEla). (5)

Contudo, nas manifestações locais, os cuidados das lesões ofídicas têm peculiaridades que exigem especificidade nas condutas durante a abordagem ao paciente acidentado, visto que as toxinas presentes no veneno das serpentes peçonhentas podem causar alterações nos locais da mordedura. (2,5)

Os acidentes causados pelas serpentes dos gêneros *Bothrops* e *Lachesis* são os que mais causam manifestações locais que podem sofrer agravamento no decorrer de algumas horas após o evento, e a composição do veneno, rico em substâncias tóxicas, além de proteínas e enzimas, proporciona as reações inflamatórias típicas das lesões ofídicas. O estudo de Silva (2017), mostrou a predominância de algumas dessas complicações no local da picada: dor (95,6%), edema (95,4%), equimose (56,1%), bolha (13,8%), necrose (16,5%) e abscesso (11,0%). (11,13, 14)

Os venenos de *Bothrops sp.* causam indução de dano tecidual significativo. A hemorragia ocasionada pela ação das metaloproteinases dependentes de zinco, também são responsáveis pela formação das bolhas, levando à destruição da derme e epiderme. A ação das miotoxinas fosfolipases A2 e A2 homólogas degradam a membrana plasmática de forma irreversível, causa da mionecrose. Os danos locais apresentados causam isquemia tecidual. O edema é uma consequência da liberação dos mediadores inflamatórios, e aparece logo após a degradação do tecido. (6)

Há consenso que o torniquete ou garrote não deve ser utilizado como procedimento no cuidado às vítimas, apesar da técnica ser eficiente para compressão e hemostasia local em alguns tipos de traumas, em acidentes com ofídicos peçonhentos não é recomendado por proporcionar estase e diminuição do fluxo sanguíneo no membro afetado, o que pode acarretar gravidade nas lesões

pela concentração de substâncias tóxicas presentes no veneno das serpentes. (2,11)

As manifestações cutâneas das lesões ofídicas apresentam várias características que dependem, além do de veneno da serpente envolvida, infecções que ocorrem pela presença de bactérias gram-positivas e gram-negativas no aparelho inoculador do animal. As complicações podem ser extensas devido à ação de citotoxinas e podem desenvolver abscesso, bolhas com conteúdo seroso ou sero-hemorrágico, edema, equimose, seguidos de dor leve ou intensa, e em casos mais graves, celulite, síndrome compartimental e necrose cutânea. (2,5,7)

Entretanto, ainda não existe um protocolo específico que tenha sido preconizado no Brasil para o direcionamento das ações dos profissionais de enfermagem nos cuidados gerais com o paciente acidentado e com as lesões ofídicas. Hoje, as instituições utilizam protocolos próprios com uso de técnicas baseadas no conhecimento e na prática clínica adaptados para esse fim. No primeiro momento, avaliar a condição clínica geral do paciente é essencial para identificação de risco para saúde como hemorragias, choques, insuficiência renal aguda, síndrome compartimental e concomitantemente avaliar o local da picada para a decisão de uma conduta eficaz, direcionando as ações do enfermeiro e os cuidados que devem ser realizados. O uso da técnica asséptica visa diminuir os riscos de infecções. (8,9)

É importante que a avaliação inicie com a anamnese do paciente, com exame físico detalhado, incluindo possíveis diagnósticos e/ou comorbidades que possam interferir no processo de cicatrização. Ao avaliar o local da lesão, é imprescindível destacar as características da pele, presença de exsudato, extensão do edema, presença de sinais flogísticos, sangramento e marca de inoculação da presa da serpente. As substâncias presentes nos venenos de serpentes, além de atingir sistemas importantes do organismo da vítima, causam gravidades de acordo com a quantidade de veneno inoculado, local da mordida, o tamanho da vítima e o tempo para início do tratamento. É relevante avaliar o grau de intoxicação de acordo com os sintomas apresentados: não intoxicação, intoxicação leve, moderada e grave. (13)

Os efeitos tóxicos do veneno ofídico causam: a) atividade inflamatória aguda, pois a substância contém moléculas heterogêneas como histamina, proteínas, estearases, proteases, as calicreínas e cininogenases, além de liberar autacóides, que são peptídeos endógenos dos tipos bradicina, leucotrienos, prostaciclina e prostaglandinas; b) atividade coagulante, do tipo direta, que ocorre pela conversão do fibrinogênio em fibrina e do tipo indireta que se dá pelas enzimas que agem sobre o fator X ou II da cascata de coagulação, ambos resultam em incoagulabilidade sanguínea; c) atividade hemorrágica, onde há o rompimento da membrana basal dos vasos sanguíneos causado pelas hemorraginas; d) atividade edematogênica, presente nas manifestações locais, ocorre pela ação da bradicinina, histamina e prostaglandinas, associados às toxinas do veneno, agem nos vasos sanguíneos aumentando o volume de líquido intersticial, causando o intumescimento do tecido.(12-15)

As lesões causam dores leve, moderada ou intensa. Nos primeiros minutos após o acidente, podem ocorrer o aparecimento de sinais flogísticos, edema e sangramento, nas primeiras horas podem aparecer bolhas com conteúdo seroso, serossanguinolento ou sanguinolento e equimose. Nas vinte e quatro horas após o evento podem ocorrer agravos como celulite ou abscesso, necrose e a síndrome compartimental, que mesmo incomum possui potencial risco para a vítima, resultantes de uma infecção secundária polimicrobiana. (12,13,15)

Os cuidados às lesões ofídicas devem ser avaliados diariamente e a limpeza local além de relevante, objetiva a remoção de fatores impeditivos para um adequado reparo tissular, utilizando solução fisiológica 0,9%, pode ser usada uma solução antimicrobiana de amplo espectro. Assim, o cuidado adequado e oportuno a vítima de acidente por animais peçonhentos é fator preponderante para a qualidade da assistência e para a notificação, evolução do quadro clínico e a resolução final do caso. A necessidade de profissionais qualificados, um fluxograma que expresse de forma clara o processo de atendimento as vítimas tornam o seguimento com maior possibilidade a ser seguido. (9,13)

1.2. Fisiopatologia do acidente ofídico

1.2.1 Ativação da resposta imune no envenenamento por cobras

O envenenamento ofídico tem como principais características a inflamação e o edema. A inflamação é uma resposta do organismo à injeção de veneno decorrente do acidente ofídico, quer sejam em humanos ou em animais. Além de ser considerado um processo adaptativo onde os tecidos oferecem respostas às lesões, age ainda como um rearranjo do processo homeostático, a partir de estágios que visam o restabelecimento dos tecidos injuriados. (16)

No continente americano, espécies da família Viperidae são as principais responsáveis pelos acidentes ofídicos, no entanto, o gênero *Bothrops* é o maior responsável por envenenamento na América do Sul, e as espécies *Bothrops asper* e *Bothrops atrox* estão como referências epidemiológicas nos acidentes por envenenamento de cobras nesta região, além da espécie *Crotalus durissus*, responsável por envenenamento grave. (17)

Envenenamento por *B. asper* (BaV) e *C. durissus* (CdV) geram padrões fisiopatológicos distintos, o BaV e outros venenos de *Bothrops spp.* induzem manifestações locais como bolhas, edema, dermonecrose, hemorragia e mionecrose. Além das manifestações sistêmicas moderadas e graves, entre elas, coagulopatias, hemorragia, insuficiência renal aguda e choque cardiovascular. Tais manifestações são induzidas principalmente pelas metaloproteinases, fosfolipases A₂ (PLA₂) e homólogos de PLA₂, serinas proteinases, e outros. Contrário ao BaV, o CdV causa menor indução fisiopatológica local, mas elevada indução fisiopatológica sistêmica – neurotoxicidade e miotoxicidade sistêmica (coagulopatias, insuficiência renal aguda e rabdomiólise). (17)

O edema é outra etapa do processo inflamatório onde ocorre alterações nos microvasos do tecido lesionado, com aumento do fluxo de plasma e leucócitos, levando à modificação do calibre dos vasos e no fluxo da vasculatura, ocorrendo aumento da permeabilidade microvascular com escape de líquido para o espaço extravascular do tecido, seguido de dor local. No edema são comuns a compressão neural e a isquemia como sinais clínicos, também conhecidos como síndrome

compartimental, podendo agravar para incapacidade e/ou perda funcional do tecido, além de amputação. (16)

Ao contrário dos efeitos sistêmicos, os efeitos locais não conseguem ser inibidos pela ação da terapia antiveneno convencional, o que é relevante para o manejo das vítimas. (16,18)

A inflamação proveniente do veneno do *Bothrops asper* (BaV), principal espécie de cobra envolvida nos acidentes ofídicos no Brasil, é mediada pela liberação e síntese de diversos mediadores inflamatórios, entre eles, lipídios (eicosanoides), proteínas (citocinas, quimiocinas e componentes do sistema complemento) e células de defesa (leucócitos). (17,18)

Segundo estudo, a via de sinalização mediada pelo fator de diferenciação mieloide da molécula adaptadora MyD88 tem papel relevante na resposta inflamatória inferida pelo BaV, pois ativa as vias de sinalização responsáveis pela produção dos mediadores inflamatórios (COX-2, PGE 2, LTB 4, IL-1 b, IL-6 e CCL2) e leucócitos, além de ser a principal proteína ativada quando os receptores Toll-Like (TLRs) se ligam. (18)

Os TLRs são receptores de reconhecimentos de padrões (PRRs), responsáveis pela produção de proteínas complexas nas respostas inflamatórias e do sistema imune, presentes na membrana celular e vesículas intracelulares. Os TLRs se ligam aos PAMPs – padrões moleculares associados a patógenos, que são expressos pelos agentes invasores (bactérias, vírus, fungos e protozoários) ou se ligam aos agentes endógenos – os DAMPs – padrões moleculares associados ao dano, produzidos nos locais de dano tecidual e executam atividades extra e intracelulares distintamente. (18)

Em 2014 um estudo realizado propôs o uso do termo VAMPs – padrões moleculares associados à veneno. O estudo trouxe a hipótese de que as moléculas do veneno, quando injetadas no hospedeiro, podem ser imediatamente reconhecidas pelos receptores de reconhecimento de padrões – PRRs e iniciar uma resposta inflamatória semelhante ao que acontece aos PAMPs e DAMPs. O estudo de Zornetta, (2012) mostrou que as lesões causadas por traumas provocam liberação de DNA mitocondrial (mtDNA), e por causa da semelhança ao DNA bacteriano reconhecido pela célula humana após infecção, concluiu-se que em ambos os casos, ocorre ativação da resposta imune inata, levando à possibilidade

de que venenos ofídicos podem induzir as mesmas respostas. O mtDNA se tornou um tipo de alarmina e junto às proteínas N-formiladas, se ligam aos receptores TLRs e aos receptores formil-peptídeos, induzindo ativação de neutrófilos que progride com eventos inflamatórios diversos e reparo de dano tecidual. (19)

O envenenamento por ofídicos causa um complexo de eventos patológicos semelhantes ao trauma muscular. Após a lesão tecidual há liberação de moléculas como ATP e K⁺ que são liberadas das células injuriadas e ativam uma resposta orgânica do hospedeiro, as miotoxinas do BaV também induzem a liberação dessas moléculas, elevando os danos causados pelas toxinas presentes no veneno de cobras. (19)

1.3. Cuidados nas lesões ofídicas

Após o acidente por *Bothrops*, o veneno injetado na vítima induz complicações locais como dor local, edema, eritema, hemorragia local e bolhas. Podem ocorrer ainda, complicações locais de maior gravidade: necrose, infecção secundária e síndrome compartimental. O inchaço ocorre em 24h com pico até o segundo e terceiro dia. As bolhas podem ser observadas em 2 a 12 horas após o acidente e sinais de necrose tecidual em 24h. O desbridamento do tecido necrótico deve ser realizado sob anestesia geral, com drenagem dos abscessos. O procedimento para realização da fasciotomia pode ser indicada em caso de emergência, sendo necessário observar possíveis complicações e/ou incapacitação pós-fasciotomia. (6,15)

Um estudo recente com 307 pacientes, buscou identificar os fatores de risco para complicações teciduais severas (CTS), a maioria foram vítimas de envenenamento por *Bothrops* e apresentaram classificação clínica moderada para o envenenamento, Do total, 59 pacientes desenvolveram complicações locais e entre elas podemos citar na ordem do maior para menor acometimento: hematomas, abscesso, bolhas, necrose e síndrome compartimental. (20)

O sexo, classificação da picada de cobra, presença de comorbidades e tempo de internação foram independentemente associados ao desenvolvimento de CTS. Pacientes do sexo feminino e picadas de cobra classificadas como graves apresentaram risco duas vezes maior ($OR: 2,63; p = 0,006$; $OR: 2,40; p = 0,008$,

respectivamente) de desenvolver CTS. Pacientes com comorbidades (diabetes e hipertensão) tiveram 8 vezes mais chance de desenvolver CTS (OR: 8,53; $p = 0,022$). Pacientes com CTS apresentaram risco de maior tempo de internação, isto é, superior a 5 dias (OR: 2,70; $p = 0,003$). (20)

Outro estudo mostrou que a demora do paciente em procurar assistência médica especializada após picada por *Bothrops atrox*, resultou em incapacidade crônica do membro afetado. O paciente de 27 anos, sexo masculino, após realizar atividade ao ar livre foi vítima de picada de cobra, sentido dor imediatamente, além de náuseas e visão turva. Somente após o 2º dia de sintomas progressivos o paciente procurou atendimento especializado, recebeu o soro antiveneno e foi internado em unidade de terapia intensiva após perda de consciência e intubação endotraqueal. No 13º dia após o acidente foi realizado desbridamento cirúrgico em área extensa de necrose e fasciotomia. Foram realizadas cirurgias posteriores e enxertos de pele parcial. O paciente permaneceu internado por 74 dias. O desenvolvimento da síndrome compartimental ocorre após resposta inflamatória local intensa delimitado por áreas anatômicas circundados por tecidos não complacentes (fáscia muscular, ligamentos e ossos). O edema é resultado da elevação da pressão intracompartimental que interrompe o fluxo sanguíneo para o tecido distal, levando a isquemia neurovascular e necrose se não for diagnosticado e tratado rapidamente. (21)

Após a mordida por cobra é necessário retirar joias e relógios para não dificultar a desinfecção local e/ou acelerar o processo de necrose, no caso de edema. Um exame minucioso da área acometida é importante, a sujidade deve ser removida com água pura ou peróxido de nitrogênio, visto que o veneno ofídico é solúvel em água. Não é indicado uso de produtos químicos e álcool, pois podem formar compostos tóxicos. A marcação da área comprometida é relevante e deve ser monitorada a cada hora, registrando o inchaço, hematoma/necrose, pode elevar o membro levemente para não reduzir a perfusão arterial (pode elevar o risco de isquemia intracompartimental) (22)

A administração precoce de antibióticos não é considerada pela literatura, somente no caso de risco para infecções secundárias ou aguda, sinais e sintomas de infecção local (impetigo, erisipela), pele extremamente suja, uso de técnicas

locais inadequadas e não estéreis, no caso de pacientes diabéticos ou imunossuprimidos. A imunização contra tétano deve ser avaliada e prescrita se necessário. (22) No entanto, o estudo de Sachett (2017), mostrou que os pacientes não se beneficiaram de medidas preventivas com uso de clavulanato de amoxicilina na prevenção da infecção secundária de picadas de cobra *Bothrops*, mas, os marcadores laboratoriais como níveis elevados de fibrinogênio, alanina transaminase e proteína C reativa, e a classificação clínica da gravidade de picadas de cobra pode ajudar a diagnosticar infecções com precisão.

O aparecimento de úlcera e/ou necrose ocorre aproximadamente dentro de 24 a 72 horas, sob necrose local a lavagem deve utilizar solução undecilamido propril betaína ou pomada colagenase associada com creme clortetraciclina. A avaliação para possível desbridamento e acompanhamento da ferida, bem como um acompanhamento anual para verificar o restabelecimento do membro afetado devem ser considerados. A amputação só deve ser necessária em caso de necrose maciça e não responsiva, baseada em diagnóstico clínico e por imagem. (22)

Após a picada, o edema que se desenvolve pode elevar a pressão compartimental e aumentar a capacidade vascular, danificando vasos e nervos. Nesse caso, a dermatomia e a descompressão devem ser considerados e ainda, tratamento incluindo manitol para reperfusão isquêmica, oxigênio hiperbárico e esteroides sistêmicos. (22)

Como já visto anteriormente, o acidente por *Bothrops* pode causar complicações locais graves, e a necessidade da realização de procedimentos cirúrgicos podem posteriormente, apresentar sequelas físicas significativas, exigindo atenção das autoridades de saúde e organizações da sociedade civil. (6)

1.4. Justificativa

As atividades inflamatória, coagulante, hemorrágica e edematogênica podem ocorrer no envenenamento por ofídicos e as lesões causam dores de diferentes intensidades, agravos como celulite ou abscesso, necrose e síndrome compartimental, resultantes de uma infecção secundária podem se desenvolver com grave risco para a vítima de envenenamento por ofídicos. A partir da

contextualização sobre as feridas ofídicas, qual a necessidade de um protocolo de cuidado para lesões de pele decorrentes de acidentes ofídicos?

É fato que as avaliações e os cuidados das lesões são de grande importância para assistência do paciente vítima de acidentes com cobras, e no desfecho desses casos. Portanto, leva-se a pertinência que a padronização das ações a serem realizadas nos cuidados das lesões ofídicas é necessário, o que se torna efetivo a construção de um protocolo de cuidados que possa contribuir na reorganização do serviço voltado para uma assistência de qualidade ao indivíduo vítima de envenenamento ofídico. (9, 12, 13, 15).

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

Construir uma tecnologia educacional para profissionais de saúde que atuam na atenção primária e terciária que os auxilie no manejo adequado e cuidado das lesões em paciente vítima de acidente por animais ofídicos.

2.2 Específicos

- Identificar os fatores que influenciam para o cuidado da lesão ofídica;
- Propor uma tecnologia educacional para profissionais de saúde voltada para o cuidado das lesões dos pacientes vítimas de acidentes ofídicos;
- Desenvolver um protocolo de cuidados específico para as lesões ofídicas.

3. MÉTODOS

3.1 Estratégia de pesquisa de literatura

No período que se refere a fevereiro de 2021 a junho de 2021, uma revisão sistemática de literatura foi realizada nos bancos de dados PubMed e Biblioteca Virtual da Saúde – BVS a fim de que fosse pesquisados estudos que trouxessem protocolos utilizados para tratamento de feridas/lesões acometidas por picadas de cobras e suas contribuições na prática clínica.

Não houve restrições na linha do tempo nas buscas das publicações. Foram utilizados os seguintes Descritores de Ciências da Saúde (DeCs): Snake bites (Mordeduras de serpentes); wounds and injuries (ferimentos e lesões); treatment (tratamento) no idioma inglês, de maneira combinada usando a lógica com o operador booleano AND. Os artigos selecionados foram lidos e avaliados na íntegra pelos critérios de inclusão nos estudos completos.

Na pesquisa realizada na base de dados PubMed foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: a) acesso ao conteúdo completo do artigo (full-text); b) ensaio clínico; c) metanálise d) teste controlado e aleatório e) revisão sistemática.

Na pesquisa realizada na base de dados Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: a) acesso ao conteúdo completo do artigo (full-text); b) relato de casos; c) estudo observacional d) fatores de risco e) estudo de incidência; f) ensaio clínico controlado; g) estudo de rastreamento; h) estudo diagnóstico; i) estudo de prognóstico; j) idiomas: inglês e português; k) base de dados: *Lilacs e Medline*.

A exclusão dos outros estudos se deu pelo fato das pesquisas serem voltadas para tipos e ações dos soros antiofídicos, reações sistêmicas dos pacientes vítimas de acidentes por animais ofídicos e estudos específicos da área da medicina veterinária.

BASE DE DADOS	TERMOS DE BUSCA
PubMed	DECS: Snake bites (Mordeduras de serpentes); wounds and injuries (ferimentos e lesões); treatmet (tratamento); idioma inglês; uso operador booleano AND; Não houve limite temporal nas buscas das publicações.
BVS – LILACS e Medline	DECS: Snake bites (Mordeduras de serpentes); wounds and injuries (ferimentos e lesões); treatmet (tratamento); idioma inglês; uso operador booleano AND; Não houve limite temporal nas buscas das publicações.

Figura 1: Base de dados e termos de busca utilizados na pesquisa de estudos da revisão sistemática

Considerando que este estudo trabalhou com pesquisas bibliográficas utilizando meios disponíveis a acesso público e irrestrito, conforme Resolução 466/12, que aprova as “diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas

envolvendo seres humanos”, a pesquisa não foi submetida à apreciação do Sistema CEP/CONEP.

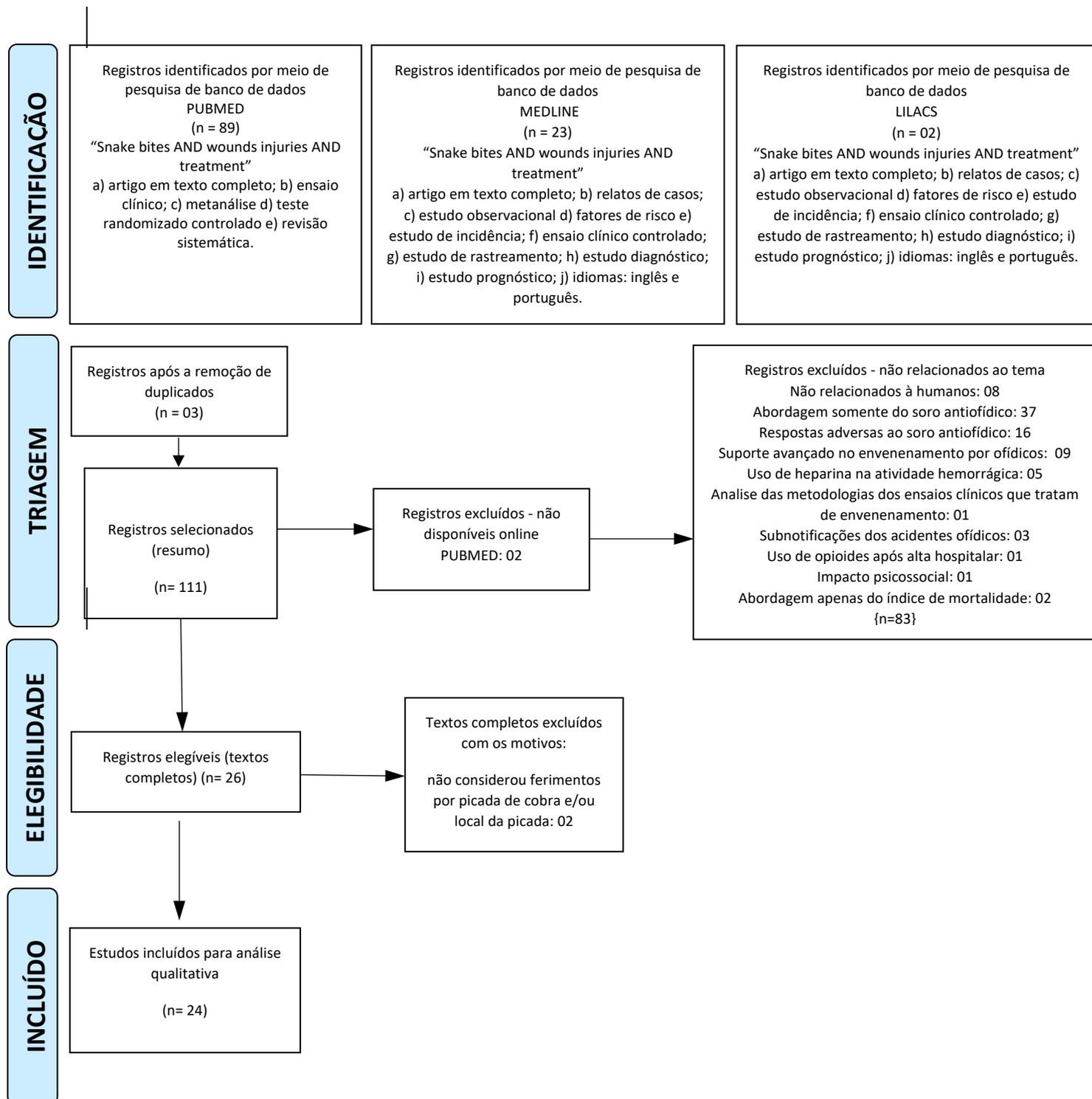


Figure 2 Flowchart for selection of articles included in the review - Manaus, Brazil, 2022.

Foram encontrados cento e catorze estudos correspondentes à nossa pesquisa nos bancos de dados selecionados, oitenta e nove na base PubMed e vinte e cinco na BVS. Posteriormente à triagem utilizando os critérios de inclusão antes mencionados, obteve-se o número de dezenove artigos na base de dados PubMed e cinco artigos na base da BVS. Após a leitura analítica de cada estudo para identificar quais pesquisas não contemplavam a temática proposta, ainda houve exclusão de artigos, a saber: dos vinte e seis estudos analisados, dois foram excluídos por não atenderem aos critérios dessa revisão. Os vinte e quatro artigos restantes foram considerados de alta qualidade metodológica após serem avaliados de acordo com o Protocolo PRISMA, sendo incluídos na análise e triagem finais.

Os estudos incluídos abordaram tratamentos locais ou efeitos locais; uso de medicamentos e/ou soro antiveneno e os primeiros socorros ministrados às vítimas por animais ofídicos com foco nas lesões de pele causadas pelo envenenamento. Sete estudos expuseram formas de tratamentos ou efeitos locais em lesões causadas por ofídicos sendo um deles com veneno simulado em laboratório; doze estudos descreveram a ação do uso de medicamentos e/ou soro antiveneno nos efeitos locais e sistêmicos; dois estudos sugerem a preconização de um protocolo para o manejo das vítimas por animais ofídicos; um estudo abordou tratamento comumente usados fora do ambiente hospitalar e por leigos e dois abordaram uma técnica considerada eficaz no manejo das vítimas.

4. RESULTADOS

Os quadros a seguir mostram como resultados, as principais características dos estudos elegíveis incluídos na pesquisa após a triagem. Todos os estudos consideraram os ferimentos por picada de cobra e/ou local da picada e/ou tratamento das lesões ofídicas, sendo estes de alta qualidade para desenvolver os objetivos que foram propostos nesta pesquisa.

O quadro abaixo dispõe sobre a distribuição das referências incluídas na revisão sistemática de acordo com as bases de dados, o título do artigo, o objetivo do estudo, o ano de publicação e informações sobre o periódico de cada publicação.

Nº	ANO	BASE	TÍTULO	OBJETIVOS	PERIÓDICO
1	2011	PUBMED	Comparative study of the efficacy and safety of two polyvalent, caprylic acid fractionated [IgG and F(ab') ₂] antivenoms, in <i>Bothrops asper</i> bites in Colombia ²⁴	Testar a eficácia e a segurança de dois antivenenos polivalentes em envenenamentos de <i>Bothrops asper</i> .	Toxicon; Vol. 59, ed. 02
2	2001	PUBMED	Systemic cytokine response in children bitten by snakes in Costa Rica ²⁵	Investigar a liberação de citocinas: IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , MIP-1 β e RANTES em pacientes pediátricos que foram mordidos por uma cobra.	Pediatric Emergency Care; Vol.17, ed. 06
3	2005	PUBMED	Routine antibiotic therapy in the management of the local inflammatory swelling in venomous snakebites: results of a placebo-controlled study ²⁶	Avaliar a antibioticoterapia de rotina no manejo do edema local de pacientes com picadas de cobra venenosa.	Ceylon Medical Journal; Vol 50, ed. 04
4	1998	PUBMED	Tourniquet ineffectiveness to reduce the severity of envenoming after <i>Crotalus durissus</i> snake bite in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil ²⁷	Avaliar os efeitos do torniquete aplicado durante o envenenamento após a picada de cobra <i>Crotalus durissus</i> .	Toxicon; Vol. 36, ed. 05
5	2018	PUBMED	Early administration of Fab antivenom resulted in faster limb recovery in copperhead snake envenomation patients ²⁸	Analisar se a administração precoce de antiveneno tem melhores resultados clínicos do que a administração tardia de antiveneno.	Clinical Toxicology; Vol.57, ed. 01
6	2004	PUBMED	Failure of chloramphenicol prophylaxis to reduce the frequency of abscess formation as a complication of envenoming by <i>Bothrops</i> snakes in Brazil: a double-blind randomized controlled trial ²⁹	Avaliar a antibioticoterapia com cloranfenicol na redução da frequência de formação de abscesso no envenenamento por <i>Bothrops</i>	Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene; Vol. 98, ed. 09
7	1997	PUBMED	Antibiotic Prophylaxis for Pit Viper Envenomation: Prospective, Controlled Trial ³⁰	Avaliar a eficácia dos antibióticos profiláticos (gentamicina e cloranfenicol) na prevenção de complicações infecciosas no local do envenenamento por víbora.	World Journal of Surgery; Vol. 21, ed. 04
8	2017	PUBMED	The Efficacy of Crotalidae Polyvalent Immune Fab (Ovine) Antivenom Versus Placebo Plus Optional Rescue Therapy on Recovery from Copperhead Snake Envenomation: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Clinical Trial ³¹	Determinar se a administração de antiveneno melhora a recuperação de lesões nos membros em pacientes envenenados.	Annals of Emergency Medicine; Vol. 70, ed. 02
9	2017	PUBMED	Poor efficacy of preemptive amoxicillin clavulanate for preventing secondary infection from <i>Bothrops</i> snakebites in the Brazilian Amazon: A randomized controlled clinical trial ³²	Estimar a eficácia do clavulanato de amoxicilina na redução da incidência de infecção secundária em pacientes picados por serpentes <i>Bothrops</i> .	Plos Neglected Tropical Diseases. Vol. 11, ed. 07
10	2005	PUBMED	A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antivenom for local effects of green pit viper bites ³³	Avaliar o tratamento específico com antiveneno para pacientes com picadas de cobra com efeitos locais graves.	Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene; Vol. 100, ed. 09
11	2011	PUBMED	A pharmacological approach to first aid treatment for snakebite ³⁴	Testar uma pomada contendo trinitrato de gliceril e doador de NO (0,2%)	Nature Medicine; Vol.17, ed.07

12	2004	PUBMED	Suction for venomous snakebite: a study of "mock venom" extraction in a human model ³⁵	Determinar a porcentagem de veneno simulado recuperado por um dispositivo de sucção em uma picada de cobra.	Annals of Emergency Medicine; Vol. 43, ed. 02
13	2019	PUBMED	Does This Patient Have a Severe Snake Envenomation? The Rational Clinical Examination Systematic Review ³⁶	Identificar características clínicas que estratificarão o risco de pacientes com envenenamento por cobras: toxicidade sistêmica, lesão tecidual e efeitos hematológicos	JAMA Surgery; Vol. 154, ed. 04
14	2020	PUBMED	<i>Vipera</i> snakebite in Europe: a systematic review of a neglected disease ³⁷	Destacar os principais aspectos clínicos e laboratoriais das picadas de cobra de <i>Vipera spp.</i> na Europa	Journal of The European Academy of Dermatology and Venereology; Vol. 34, ed. 10
15	2016	PUBMED	The Treatment of Snake Bites in a First Aid Setting: A Systematic Review ³⁸	Reunir evidências disponíveis sobre a eficácia e viabilidade de tratamentos de primeiros socorros para picadas de cobra.	Plos Neglected Tropical Diseases. Vol. 10, ed. 10
16	2018	PUBMED	Photobiomodulation therapy on bothrops snake venom-induced local pathological effects: A systematic review ³⁹	Escrever uma revisão sobre a terapia com fotobiomodulação no tratamento para picadas de cobra <i>Bothrops</i> .	Toxicon; Vol. 152
17	2008	PUBMED	The Ebbinghaus retention curve: training does not increase the ability to apply pressure immobilisation in simulated snake bite – implications for snake bite first aid in the developing world ⁴⁰	Avaliar o efeito do treinamento focado na capacidade dos voluntários de aplicar a Pressão por Imobilização.	Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene; Vol. 102, ed. 05
18	2008	PUBMED	Epidemiology of animal bites and stings in Khuzestan, Iran, 1997—2006 ⁴¹	Determinar a incidência e as características dos ferimentos causados por animais.	Journal of Infection and Public Health; Vol 01, ed. 01
19	2008	PUBMED	The Management of Pit Viper Envenomation of the Hand ⁴²	Discutir como minimizar a perda funcional e maximizar a reabilitação das mãos.	Hand (New York; N.Y) Vol.03, ed.04
20	2016	MEDLINE	Management of Tissue Loss After <i>Agkistrodon</i> Snakebite: Appropriate Use of Crotalidae-Fab Antivenin ⁴³	Examinar a perda de tecido em pacientes que receberam Crotalidae-Fab em comparação aos que não receberam.	Journal of Trauma Nursing. Vol. 23, ed.03
21	2021	MEDLINE	Negative pressure wound therapy for skin necrosis prevention after snakebite in the emergency department. A retrospective cohort study ⁴⁴	Comparar a eficácia do tratamento convencional e a aplicação precoce da terapia de pressão negativa em pacientes vítimas de acidentes ofídicos.	Medicine (Baltimore) Vol. 100, ed.03
22	2010	MEDLINE	Challenges in the management of ocular snakebite injuries ⁴⁵	Descrever uma lesão ocular atípica infligida por cobra.	International Ophthalmology. Vol. 30, ed. 06
23	2012	MEDLINE	A rare case of penetrating ocular injury secondary to a boa constrictor bite ⁴⁶	Relatar um caso de lesão penetrante na córnea.	The Journal of the British Contact Lens Association; Vol. 35, ed. 01

24	2012	MEDLINE	Snake bite envenomation in tongue ⁴⁷	Relatar acidente de mordida de cobra na língua.	The Journal of Craniofacial Surgery. Vol. 23, ed.06
----	------	---------	---	---	---

Quadro 1- Distribuição das referências incluídas na revisão sistemática de acordo com base de dados, título do artigo, objetivo, ano de publicação e periódico da publicação.

O quadro a seguir dispõe sobre a representação dos achados quanto aos autores dos estudos incluídos na revisão sistemática, os tratamentos utilizados em cada pesquisa e as conclusões dos estudos dos artigos analisados.

Nº	AUTOR	ESPÉCIE DE COBRA	TRATAMENTO UTILIZADO	CONCLUSÃO DA PESQUISA
1	OTERO-PATIÑO et al. ²⁴	<i>Bothrops asper</i>	Antivenenos polivalentes fracionados com ácido caprílico.	Os antivenenos interromperam o sangramento local e sistêmico dentro de 6–12 horas de tratamento.
2	ÁVILA-AGÜERO et al. ²⁵	<i>Bothrops asper</i> ; <i>Bothrops lateralis</i>	Uso de Gentamicina, clindamicina e penicilina por via intravenosa; Cirurgias.	A determinação de citocinas pode ser usada como um fator prognóstico de envenenamento associado a dano local ao tecido.
3	KULARATNE et al. ²⁶	<i>Daboia russelli</i> ; <i>Hypnale hypnale</i> ; <i>Naja naia</i> ; <i>Bungarus caeruleus</i>	Benzilpenicilina e metronidazol por via intravenosa	O uso de antibióticos não reduziu o edema e inflamação local.
4	AMARAL et al. ²⁷	<i>Bothrops sp.</i> ; <i>Crotalus durissus</i>	Uso de torniquete em pacientes nas áreas rurais.	Não houve benefícios na aplicação do torniquete e complicações locais graves podem ser antecipadas com o uso.
5	ANDERSON et al. ²⁸	Copperhead	Administração precoce de soro antiveneno.	A recuperação da função do membro foi mais rápida com administração precoce do antiveneno.
6	JORGE et al. ²⁹	<i>Bothrops</i>	Uso de cloranfenicol por via oral.	O uso de cloranfenicol oral não diminuiu o risco de infecções locais induzidas por veneno.
7	KERRIGAN et al. ³⁰	<i>Crotalus durissus</i>	Uso de gentamicina e cloranfenicol.	O tratamento não impediu o desenvolvimento de abscessos e nem preveniu a infecção e complicações locais.
8	GERARDO et al. ³¹	<i>Agkistrodon contortrix</i>	Terapia antiveneno na recuperação da função do membro.	Houve melhora na capacidade funcional dos membros.
9	SACHETT et al. ³²	<i>Bothrops sp.</i>	Uso preventivo do clavulanato de amoxicilina.	As medidas preventivas com clavulanato de amoxicilina não trouxeram benefícios na prevenção da infecção secundária.
10	ROJNUCKARIN et al. ³³	<i>Trimeresurus albolabris</i> ; <i>Trimeresurus macrops</i>	Uso de antiveneno em pacientes com edema acentuado.	Houve redução percentual na circunferência do membro e na pontuação da dor. O antiveneno pode acelerar a resolução do edema local.

11	SAUL et al. ³⁴	–	Aplicação tópica do doador de NO – GTNO (pomada com trinitrato de gliceril a 0,2%).	Não houve um efeito local específico na área lesada.
12	ALBERTS et al. ³⁵	–	Uso de veneno simulado.	A sucção não é um tratamento eficaz para reduzir a carga de veneno após uma picada de cobra e não apresenta benefícios locais.
13	GERARDO et al. ³⁶	<i>Viperidae;</i> <i>Crotalus;</i> <i>Sistrurus;</i> <i>Agkistrodon</i>	Avaliação da gravidade de envenenamento.	A monitorização da lesão ofídica mostra eficácia no desfecho do quadro clínico.
14	PAOLINO et al. ³⁷	<i>Vipera spp.</i>	–	O antiveneno é recomendado quando houver sinais de envenenamento sistêmico ou em caso de sintomas locais avançados ou progressivos.
15	AVAU et al. ³⁸	–	Intervenções para o manejo de primeiros socorros aplicadas por leigos.	A aplicação de torniquete deve ser evitada, pois não oferece benefício e pode induzir necrose localizada.
16	SILVA et al. ³⁹	<i>Bothrops</i>	Uso de laser de baixa potência.	Houve aceleração na regeneração tecidual, além da redução do edema local, hiperalgesia e mionecrose associada à miotoxicidade.
17	SIMPSON et al. ⁴⁰	–	Treinamento da técnica de Imobilização por Pressão.	Houve falha na técnica com risco para necrose local.
18	ALAVI et al. ⁴¹	–	Análise de prontuários de pacientes acidentados por mordidas de animais	As mordidas de cobras ocorreram com maior frequência nos pés e mãos e as lesões apresentaram complicações teciduais, seguidas de infecção secundária.
19	BOZKURT et al. ⁴²	<i>Vipera</i>	Cirurgia de reconstrução de membro	Houve a necessidade de cirurgias – fasciotomia e amputação de falange distal, além da diminuição da sensibilidade, deformidades e comprometimento da função motora.
20	LARSON et al. ⁴³	<i>Agkistrodon contortrix;</i> <i>Agkistrodon piscivorus</i>	Uso do soro antiveneno; Cirurgias.	Melhoras dos sintomas locais (bolhas, equimose e/ou hemorragia, edema e dor local) e apenas um desbridamento de vesícula associada à picada foi realizado.
21	KIM et al. ⁴⁴	<i>Viperidae;</i> <i>Elapidae</i>	Uso da terapia de ferida com pressão negativa.	Efetividade na redução do edema, na cicatrização de feridas e prevenção da necrose tecidual.
22	ASHWIN et al. ⁴⁵	<i>Python molurus</i>	Cirurgia, retopexia com laser de argônio, antibioticoterapia intravenosa e tópica.	Não houve perda da aderência da retina e o processo de cicatrização das feridas cirúrgicas foi satisfatório.
23	MUTHUSAMY et al. ⁴⁶	<i>Boa constrictor</i>	Vacinação antitetânica, irrigação de emergência, reparo da córnea e antibioticoterapia oral e tópica.	O tratamento foi eficaz na recuperação da lesão oftálmica, não houve infecção e nem perda da acuidade visual.
24	MEDEIROS JÚNIOR et al. ⁴⁷	<i>Philodryas</i>	Remoção cirúrgica da necrose do tecido sublingual	Houve o desenvolvimento de edema e infarto do gânglio cérvico-facial, disfonia, disfagia e odinofagia.

Quadro 2 - Representação dos achados quanto aos autores, tratamentos e conclusões das pesquisas dos artigos analisados.

A figura a seguir mostra a categorização dos efeitos locais de acordo com os estudos inseridos nessa revisão sistemática.

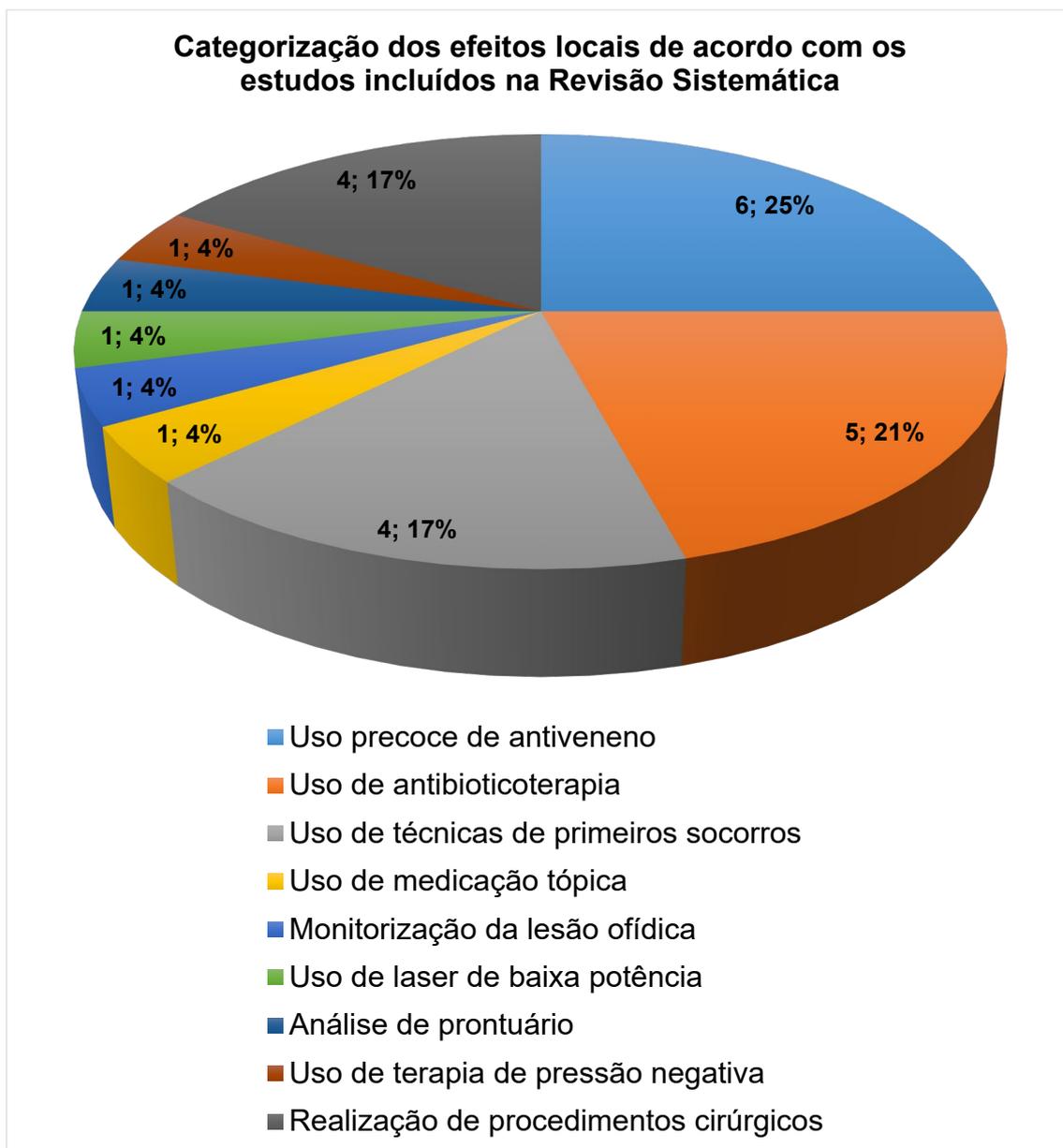


Figura 3: Representação da categorização dos efeitos locais de acordo com os estudos incluídos na Revisão Sistemática.

4.1 Produto da Dissertação

Através da revisão sistemática foi percebido a necessidade de construir um protocolo de cuidados específicos para as lesões ofídicas que servirá como um guia

educacional para os profissionais de saúde para auxiliar no manejo dos pacientes vítimas de acidentes ofídicos. O protocolo de cuidado proposto servirá para que os profissionais de saúde sejam norteados durante suas ações na assistência ao paciente vítima de acidente ofídico, com intuito de oferecer atendimento técnico-científico, e buscar a promoção da integridade física do paciente.

O Protocolo de cuidado é uma tecnologia que servirá como guia para assistência, tendo como fundamento as evidências científicas extraídas a partir dos estudos incluídos nesta revisão sistemática. Se houver evidências novas que colaborem para a melhora da prática e atendimento do paciente vítima de animal ofídico, este poderá sofrer atualizações que contribuam para segurança do paciente. Este estudo será submetido para publicação em forma de artigo científico.

PROTOCOLO DE CUIDADO DAS LESÕES OFÍDICAS	
Procedimentos	Justificativa
Avaliar a classificação numérica da escala de dor (0 a 10). ^{29;31;32;33}	A avaliação da dor é necessária para que um tratamento terapêutico adequado seja oferecido ao paciente.
Medir a temperatura local. ^{32;36;37}	A temperatura elevada da pele circundante no local da lesão ofídica ocorre devido a resposta inflamatória e indica alteração do fluxo sanguíneo.
Observar se há ou não presença de sinais flogísticos no local da lesão. ²⁸	As lesões locais ocasionadas por picadas de cobra são comumente apresentadas por rubor, dor local, calor e edema.
Observar os sinais de infecção local e a presença de celulite e abscessos. ^{24;28;29;32;37;41}	Sinais de infecção local podem ser definidos pela presença de dor, vermelhidão local, febre e exsudato purulento; a celulite pode apresentar sinais inflamatórios locais como eritema, edema, equimose e dor; o

	abscesso tem características distintas como lesões individuais, flutuantes, com secreção purulenta ou secreção sero-purulenta. A antibioticoterapia é necessária nos primeiros sinais de infecção local.
Observar a presença de sangramento em pele e mucosas e/ou sinais de equimose. ^{24;25;27;32;35;36;37}	O veneno de serpentes do gênero <i>Bothrops</i> apresenta ação antiplaquetária, podendo a vítima desenvolver trombocitopenia, resultando em sangramento. A ineficácia do torniquete e/ou sucção do local da picada são comprovadamente ineficazes.
Realizar limpeza do local da lesão com soro fisiológico 0,9%. ^{30;32;37}	A limpeza diária realizada com irrigação de solução salina permite a remoção de sujidades no local da lesão.
Não utilizar produtos ou técnicas nos quais não tiveram sua eficácia comprovada e/ou os estudos mostraram baixa qualidade das evidências encontradas. ^{34;35;38;40}	O uso de técnicas e/ou produtos sem eficácia comprovada e evidências que corroboram para seu uso pode comprometer a efetividade do tratamento e colocar em risco a segurança do paciente.
Observar nas primeiras horas a evolução do edema e medir a circunferência do local da lesão, extensão e a quantidade de segmentos acometidos. ^{26;31;32;33;37;43}	O edema localizado por envenenamento de <i>Bothrops</i> apresenta sinais de vermelhidão da pele no membro afetado. É necessário que a avaliação seja feita a fim de classificar adequadamente a gravidade da lesão, a função e capacidade motora do membro.

Observar o desenvolvimento de bolhas. ^{30;32;43}	As bolhas indicam sinais de gravidade por englobar veneno em seu interior e devem ser drenadas.
Observar a presença adenopatia loco regional. ³⁷	A adenopatia localizada é resultado da resposta inflamatória causada pelo envenenamento por ofídico e pode indicar maior disseminação do veneno.
Observar o desenvolvimento da síndrome compartimental (SC). ^{24;25;30}	A SC apresenta dor intensa e área cianótica com necessidade de intervenção cirúrgica.
Observar sinais de necrose. ^{24;25;29;30}	Dor intensa, escurecimento na área da lesão e odor fétido são características de tecido necrosado presentes nas infecções locais que devem ser imediatamente avaliadas para intervenção cirúrgica.
Avaliar o uso precoce da terapia por pressão negativa (TPN) no tratamento de feridas. ⁴⁴	A TPN aumenta a perfusão vascular, reduz a resposta inflamatória local, promove a formação de tecido de granulação e a remoção de bactérias, além de reduzir o edema e exsudato em pacientes vítimas de envenenamento por cobras.
A técnica da fototerapia de laser de baixa frequência não apresenta parâmetros de tratamento ideais para aplicação clínica em humanos. ³⁹	Estudos que confirmem a eficácia da fototerapia nas lesões ofídicas em humanos e apresentem evidências de alta qualidade são necessários.
Avaliar a necessidade de intervenção cirúrgica nas lesões mais comuns causadas pelo envenenamento e em lesões consideradas atípicas. ^{42;45;46;47}	Técnicas cirúrgicas comumente utilizadas nas manifestações locais causadas por picadas de cobras como desbridamento, fasciotomia,

	reconstrução de membros, enxertos, cirurgias reparadoras devem ser avaliadas pela equipe de saúde.
--	--

Quadro 3: Protocolo de Cuidado proposto – Produto da Dissertação. Manaus, Brasil, 2022.

5. DISCUSSÃO

A comparação entre antivenenos polivalentes fracionados com ácido caprílico em picadas de *Bothrops asper* na Colômbia e não houve nenhuma diferença significativa na eficácia entre eles, ambos interromperam o sangramento local dentro de 6–12 horas de tratamento em 100% dos casos, além da coagulação sanguínea restaurada. Não houve diferença significativa na incidência de reações adversas precoces à administração de antivenenos nos grupos A e B, sendo a maioria das reações leves, principalmente cutâneas. As complicações mais frequentes foram celulite, formação de abscesso, insuficiência renal aguda e síndrome compartimental (24).

Na análise secundária dos dados do ensaio de um estudo, a recuperação da função do membro foi mais rápida quando o antiveneno foi administrado logo após o envenenamento, em oposição à administração tardia (28). Essa análise corrobora com o estudo com resultado onde o tratamento com FabAV reduziu a incapacidade dos membros sendo a medida realizada pela escala funcional específica do paciente 14 dias após o envenenamento por víbora cabeça de cobre (31).

Uma pesquisa apresentou duas explicações possíveis para o efeito do antiveneno no dano ao tecido local são: a) o antiveneno neutraliza o veneno intravascular, acelerando sua eliminação e permitindo redistribuição do veneno no espaço intravascular para depuração ou b) extravasamento do antiveneno inibe a toxicidade do veneno. O estudo mostrou que o antiveneno pode melhorar modestamente a resolução do membro edemaciado e pode ser útil em casos com efeitos locais graves como edema maciço ou síndrome compartimental iminente (33).

No estudo de Larson et al. (2016) não foram observadas diferenças nas perdas teciduais entre os grupos em que antivenenos foram administrados às vítimas de cobra *Agkistrodon*. Esses achados apoiam a literatura anterior que não mostrou benefício adicional do tratamento com *Crotalidae*-Fab para picadas de *Agkistrodon* além do conforto do paciente e controle da dor. Os autores ainda sugerem que a educação sobre feridas de mordida de cobra para médicos e enfermeiros de trauma pode diminuir o uso desnecessário de medicamentos antivenenos (43)

Algumas pesquisas abordaram as ações de alguns medicamentos nos pacientes picados por cobras, mostrando a indução nas complicações sistêmicas e locais. Os pacientes que receberam administração de gentamicina e clindamicina ou gentamicina e penicilina por via intravenosa, segundo o estudo, não houve diferenças estatísticas entre eles e nem elevação de citocinas ou complicações. No entanto, os pacientes que apresentaram elevadas concentrações de citocinas tiveram que ser submetidos à fasciotomia precoce (25)

Outro estudo utilizou benzilpenicilina e metronidazol por infusão intravenosa no manejo do edema local. Neste, os autores concluíram que o uso desses antibióticos na rotina hospitalar não mostrou valor significativo na redução do edema local ocasionado por picadas de cobras venenosas; o que corrobora com o estudo que usou cloranfenicol oral em pacientes vítimas de animais ofídicos e não houve diminuição do risco de infecções locais. E ainda, um estudo mostrou que a associação do cloranfenicol e gentamicina não diminuiu as complicações locais, especificamente os abscessos decorrentes do envenenamento (26, 29, 30).

Diferentemente dos estudos que abordaram o uso de antibióticos, outra pesquisa mostrou que o uso preventivo do clavulanato de amoxicilina não teve eficácia na prevenção de infecções secundárias nos acidentes causados por *Bothrops*, desconsiderando seu uso preemptivo (32).

Os estudos que trataram o uso rotineiro de antibióticos não obtiveram nenhum valor significativo quanto à diminuição das complicações locais ou lesões de pele em suas amostras, mostrando que um protocolo para manejo dos pacientes vítimas de animais ofídicos com abordagem nas complicações locais seja necessário, além dos possíveis tratamentos locais que foram mencionados por outros artigos dessa revisão sistemática. O uso da pomada contendo trinitrato de gliceril com doador de NO a 0,2% não mostrou eficácia na área acometida (34).

Uma pesquisa realizou a indução de veneno simulado (1 mL de solução salina normal, 5,0 mg de albumina, 2,5 mg de albumina agregada) em modelo humano e posteriormente utilizada a bomba extratora Sawyer para sucção do fluido, no entanto não houve extração do veneno simulado, sugerindo que a sucção provavelmente não é um tratamento eficaz para reduzir a carga de veneno corporal (34).

A terapia de fotobiomodulação mostrou benefício como uma técnica promissora para efeitos do tratamento local causados por picada de cobra, redução do edema local, hiperalgesia, influxo de leucócitos e mionecrose e acelerando a regeneração de tecidos relacionadas à miotoxicidade. No entanto, esse mecanismo necessita de mais estudos adicionais (39).

A terapia de feridas com pressão negativa para prevenção de necrose cutânea em pacientes com picadas de cobra, pode induzir a retenção da toxina, impedindo que a necrotoxina se espalhe ainda mais pela lesão; pode ser que o efeito ocorra apenas focalmente, evitando a difusão da necrotoxina para os tecidos circundantes. O estudo mostrou também que a terapia por pressão negativa pode promover a cicatrização de feridas por meio da regulação de citocinas ou perfis anti-inflamatórios e por sinalização celular mediada por mecanorreceptores e quimiorreceptores, angiogênese, remodelamento da matriz extracelular e a formação de tecido de granulação, sendo esta técnica promissora se utilizada precocemente (44).

Os artigos que abordaram tratamentos locais para complicações locais por mordidas de cobra como uso de pomada com doador de NO, terapia de fotobiomodulação e terapia de feridas com pressão negativa associadas às técnicas clássicas utilizadas nos cuidados de feridas podem ser relevantes, mas necessitam de mais pesquisas. No entanto, qualquer ato de sucção de fluido venenoso não é recomendado.

No manejo do paciente vítima de acidentes por animais ofídicos, os primeiros socorros são de extrema relevância para um bom prognóstico. No entanto, há técnicas ainda utilizadas por leigos que não têm recomendação científica.

Um estudo mostrou a ineficácia da aplicação do torniquete, o que não influenciou na gravidade do envenenamento por *Crotalus durissus* e o número de mortes não diferiram entre os pacientes que aplicaram e não aplicaram torniquetes

após a picada de cobra (27). Evidências corroboram sobre medidas de primeiros socorros, como a aplicação de torniquete, e sugerem evitar o uso dessa técnica. (11).

Um estudo identificou a técnica de imobilização por pressão como a única técnica de primeiros socorros baseada em evidências com eficácia na disseminação do veneno. Mas, estudos adicionais sugerem que a aplicação adequada desta técnica não é viável para leigos. Além disso, a inibição da propagação do veneno por imobilização por pressão pode não ser benéfico para venenos que induzem necrose localizada e edema (38).

Um estudo com quarenta voluntários, ministrou instruções padrões por escrito na aplicação da imobilização por pressão em sessões de treinamento. No entanto, nem as instruções escritas nem o treinamento intenso com feedback prepararam adequadamente os voluntários para aplicar o a técnica de imobilização por pressão com as pressões corretas, sugerindo que essa capacitação tenha caráter permanente (40).

Evidências mostraram um padrão de referência de mordida de cobra grave. Definindo-o como diferente entre os estudos analisados, baseado no efeito do veneno do estudo avaliado, sugerindo também um consenso sobre escalas clínicas com medidas de desfecho padronizadas, o que para os autores podem facilitar o atendimento clínico e pesquisas futuras. A pesquisa ainda enfatiza que as manifestações dermatológicas são os primeiros sintomas de envenenamento e podem predizer o desfecho do paciente (36). Uma pesquisa abordou essa necessidade de um protocolo que agrupe informações necessárias para o manejo desses pacientes, corroborando com outra pesquisa que mostrou a necessidade urgente de testes de controle randomizado multicêntrico robusto, protocolo padronizado para gerenciamento de picada de cobra e administração de antiveneno (37).

Um estudo analisou os prontuários de pacientes em um hospital do Cazaquistão que foram mordidos por animais e no caso do acidente por mordida de cobra, as lesões apresentaram complicações locais, além do desenvolvimento de infecções secundárias (41), corroborando com outras pesquisas (7, 12, 13, 15).

Um estudo mostrou que houve a necessidade de reconstrução da mão, além da fasciotomia e amputação de falange distal, resultando em casos em que houve perda da sensibilidade, a permanência de deformidades e comprometimento da função motora do membro, tais evidências mostram a importância da reabilitação desses pacientes (42), assim como evidenciou outro estudo (21).

Acidentes ofídicos podem ocorrer em locais mais raros, mas não incomum e podem necessitar de tratamentos cirúrgicos mais específicos (45). O acidente acometeu a região oftálmica sendo necessário o tratamento cirúrgico, uso de antibioticoterapia intravenosa e tópica. Nesse caso, a lesão cicatrizou de forma satisfatória e não houve perda da aderência da retina. Outro estudo mostrou que o tratamento na lesão oftálmica foi eficaz, não houve infecção e nem perda da acuidade visual (46). Ambos os estudos mostram que o desfecho positivo só foi possível por causa da precocidade no atendimento às vítimas.

Uma lesão na língua acometida por picada de cobra foi objeto de estudo de e apesar do tratamento convencional ter sido estabelecido no manejo a vítima, a remoção da área de necrose no tecido sublingual permitiu que o paciente desenvolvesse sequelas permanentes como disfonia, disfagia e odinofagia (47).

6. CONCLUSÃO

O conhecimento das complicações sistêmicas e locais que podem ocorrer no acidente ofídico é essencial para que se estabeleça um plano de cuidados. A lesão ofídica necessita de cuidados relevantes e peculiares, e as evidências apresentadas nas pesquisas deste estudo, são necessárias para o cuidado dessas lesões. A avaliação do local da lesão deve ser contínua, considerando as características e o processo de evolução da ferida durante a permanência hospitalar. Logo, o protocolo de cuidado – resultado deste estudo, é uma tecnologia educativa que se mostra efetiva no cuidado das lesões locais que ocorrem após picadas de cobras, é um documento construído a partir de evidências científicas que pode contribuir para eficiência da assistência e segurança do paciente, podendo sofrer alterações, caso novas evidências sejam encontradas.

REFERÊNCIAS

1. Leite, RS et al. Epidemiology of snakebite accidents in the municipalities of the state of Paraíba, Brazil. *Ciênc. saúde coletiva*, Rio de Janeiro, v. 18, n. 5, pág. 1463-1471, maio de 2013.
2. Brasil. Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos. 2ª ed. - Brasília: Fundação Nacional de Saúde, 2001.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 8. ed. rev. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
4. Brasil. Boletim Epidemiológico Nº 11 – Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Volume 50. Brasília: março/2019.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde: volume único [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. – 3a. Ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019.
6. Resiere, D., Monteiro, W., Houcke, S. et al. Bothrops Snakebite Envenomings in the Amazon Region. *Curr Trop Med Rep* 7, 48–60 (2020). <https://doi.org/10.1007/s40475-020-00203-4>.
7. Chen CM, Wu KG, Chen CJ, Wang CM. Bacterial infection in association with snakebite: a 10-year experience in a northern Taiwan medical center. *J Microbiol Immunol Infect.* 2011;44(6):456-460. doi: 10.1016/j.jmii.2011.04.011.
8. Bergamaschi, FPR; Watanabe, EAMT; Sokem, JAS. Guia educativo para o cuidado ao cliente adulto com lesão por pressão e dermatite associada à incontinência: subsídios para atividades educativas. Colaborador Dimitri Beekman – Dourados, MS: UEMS, 2018.
9. Martins, EAP; Meneghin, P. Avaliação de três técnicas de limpeza do sítio cirúrgico infectado utilizando soro fisiológico - doi: 10.4025/ciencuicidsaude.

- v11i5.17077. *Ciência, Cuidado e Saúde*, v. 11, n. 5, p. 204-210, 30 maio 2012.
10. Pinho, FMO; Pereira, ID. Ofidismo. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, São Paulo, v. 47, n. 1, pág. 24-29, março de 2001.
 11. Ribeiro, LA; Jorge, MT. Acidente por serpentes do gênero *Bothrops*: série de 3.139 casos. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, [S.L.], v. 30, n. 6, p. 475-480, dez. 1997. FapUNIFESP (SciELO).
 12. Monteiro, WM; Contreras-Bernal, JC; Bisneto, PF; Sachett, JAG; Silva, IM; Lacerda, M; Costa, AG; Val, F; Brasileiro, L; Sartim, MA. *Bothrops atrox*, the most important snake involved in human envenomings in the amazon: how venomics contributes to the knowledge of snake biology and clinical toxicology. *Toxicon*: X, [S.L.], v. 6, p. 100037, jun. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxcx.2020.100037>.
 13. Schulz, R; Queiroz, P; Bastos, M; Miranda, E; Jesus, H; Gatis, S. Tratamento da ferida por acidente ofídico: caso clínico. *Rev. CuidArte. Enfermagem*, vol. 10, n.2, jul.dez.2016.
 14. Silva, IM; Monteiro, WM. Segurança e eficácia de um soro antiofídico trivalente liofilizado em acidentes ofídicos na Amazônia Brasileira: Um ensaio clínico prospectivo, aberto, controlado, randomizado de fase iib. 2017. 185 f. Tese (Doutorado) - Curso de Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical, Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, 2017.
 15. Barreto GNLS; Oliveira, SSA; Chalkidis, HM; Mourão RHV; Moura, AMS, et al. Experimental *Bothrops atrox* envenomation: Efficacy of antivenom therapy and the combination of *Bothrops* antivenom with dexamethasone. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(3):1–18.
 16. Teixeira, C; Cury, Y; Moreira, V; Picolo, G; Chaves, F. Inflammation induced by *Bothrops asper* venom, *Toxicon*, Volume 54, Issue 7, 2009, Pages 988-997, ISSN 0041-0101, <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2009.05.026>.
 17. Zornetta, I; Caccin, P; Fernandez, J; Lomonte; B, Gutierrez, JM; Montecucco, C. 2012. Envenomations by *Bothrops* and *Crotalus* snakes induce the release of mitochondrial alarmins. *PLoS Negl. Trop. Dis*. 6, e1526.
 18. Moreira, V; Teixeira, C; Silva, HB; Lima, MRI; Santos, MC. The role of TLR2 in the acute inflammatory response induced by *Bothrops atrox* snake venom.

Toxicon, Volume 118, 2016, Pages 121-128, ISSN 0041-010, <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2016.04.042>.

19. Zoccal, K.F; Bitencourt, CS; Paula, FWS; Sorgi, CA; Castro, Figueiredo, BK; Arantes, EC; Faccioli, LH. 2014. TLR2, TLR4 and CD14 recognize venom-associated molecular patterns from *Tityus serrulatus* to induce macrophage-derived inflammatory mediators. *PLoS One* 9, e88174.
20. Silva, FS. 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.*, Uberaba, v. 54, e0374-2020, 2021.
21. Sachett, JAG; Val, FF; Alcântara, JÁ; Cubas, NV; Montenegro, CS; Silva, IM; Souza, TG; Santana, MF; Ferreira, LCL; Monteiro, WM. *Bothrops atrox* Snakebite: How a Bad Decision May Lead to a Chronic Disability: A Case Report. *Wilderness Environ Med.* 2020 Sep;31(3):317-323. doi: 10.1016/j.wem.2020.03.001. Epub 2020 May 24. PMID: 32456876.
22. Matteo, RDN; Pontara, A; Kass, GEN; Kramer NI; Avella, I; Pampena, R; Santo, RM; Dorne, JLCM; Paolino, G. Vipers of Major clinical relevance in Europe: Taxonomy, venom composition, toxicology, and clinical management of human bites. *Toxicology*, Volume 453, 2021, 152724. ISSN 0300-483X.
23. Sachett, JAG; Silva, I; Alves, E; Oliveira, S; Sampaio, V; Francesconi, F; Adolfo, G; Romero, G; Santos, MC; Marques, H; Colombini, M; Silva, A; Fan, H; Lacerda, M; Monteiro, W; Luiz, C; Ferreira, M. (2017). Poor efficacy of preemptive amoxicillin clavulanate for preventing secondary infection from *Bothrops* snakebites in the Brazilian Amazon: A randomized controlled clinical trial. *PLOS Neglected Tropical Diseases.* 11. 10.1371/journal.pntd.0005745.
24. Otero-Patiño, R; Segura, A; Herrera, M; Ângulo, Y; León, G; Gutiérrez, JM; Barona, J; Estrada, S; Pereañez, A; Quintana, JC; Vargas, LJ; Gómez, JP; Díaz, A; Suárez, AM; Fernández, J; Ramírez, P; Fabra, P; Perea, M; Fernández, D; Arroyo, Y; Betancur, D; Pupo, L; Córdoba, EA; Ramírez, CE; Arrieta, AB; Rivero, A; Mosquera, DC; Conrado, NL; Ortiz, R. Comparative study of the efficacy and safety of two polyvalent, caprylic acid fractionated [IgG and F(ab')₂] antivenoms, in *Bothrops asper* bites in Colombia. *Toxicon.* 2012 Feb;59(2):344-55. doi: 10.1016/j.toxicon.2011.11.017. Epub 2011 Nov 29. PMID: 22146491.

25. Avila-Agüero, ML; París, MM; Hu, S; Peterson, PK; Gutiérrez, JM; Lomonte, B; Faingezicht, I. Snakebite Study Group. Systemic cytokine response in children bitten by snakes in Costa Rica. *Pediatr Emerg Care*. 2001 Dec;17(6):425-9. doi: 10.1097/00006565-200112000-00006. PMID: 11753186.
26. Kularatne, SA; Kumarasiri, PV; Pushpakumara, SK; Dissanayaka, WP; Ariyasena, H; Gawarammana, IB; Senanayake, N. Routine antibiotic therapy in the management of the local inflammatory swelling in venomous snakebites: results of a placebo-controlled study. *Ceylon Med J*. 2005 Dec;50(4):151-5. doi: 10.4038/cmj.v50i4.1405. PMID: 16538909.
27. Amaral, CF; Campolina, D; Dias, MB; Bueno, CM; Rezende, NA. Tourniquet ineffectiveness to reduce the severity of envenoming after *Crotalus durissus* snake bite in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. *Toxicon*. 1998 May;36(5):805-8. doi: 10.1016/s0041-0101(97)00132-3. PMID: 9655642.
28. Anderson, VE; Gerardo, CJ; Rapp-Olsson, M; Bush, SP; Mullins, ME; Greene, S; Toschlog, EA; Quackenbush, E; Rose, SR; Schwartz, RB; Charlton, NP; Lewis, B; Kleinschmidt, KC; Sharma, K; Lavonas, EJ. Early administration of Fab antivenom resulted in faster limb recovery in copperhead snake envenomation patients. *Clin Toxicol (Phila)*. 2019 Jan;57(1):25-30. doi: 10.1080/15563650.2018.1491982. Epub 2018 Sep 3. PMID: 30175628.
29. Jorge, MT; Malaque, C; Ribeiro, LA; Fan, HW; Cardoso, JL; Nishioka, AS; Sano-Martins, IS; França, FO; Kamiguti, AS. Theakston RD, Warrell DA. Failure of chloramphenicol prophylaxis to reduce the frequency of abscess formation as a complication of envenoming by Bothrops snakes in Brazil: a double-blind randomized controlled trial. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2004 Sep;98(9):529-34. doi: 10.1016/j.trstmh.2003.12.009. PMID: 15251401.
30. Kerrigan, KR; Mertz, BL; Nelson, SJ; Dye, JD. Antibiotic prophylaxis for pit viper envenomation: prospective, controlled trial. *World J Surg*. 1997 May;21(4):369-72; discussion 372-3. doi: 10.1007/pl00012255. PMID: 9143566.
31. Gerardo, CJ; Quackenbush, E; Lewis, B; Rose, SR; Greene, S; Toschlog, EA; Charlton, NP; Mullins, ME; Schwartz, R; Denning, D; Sharma, K; Kleinschmidt, K; Bush, SP; Ryan, S; Gasior, M; Anderson, VE; Lavonas, EJ. The Efficacy of Crotalidae Polyvalent Immune Fab (Ovine) Antivenom Versus Placebo Plus Optional Rescue Therapy on Recovery From Copperhead Snake Envenomation: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled,

- Clinical Trial. *Ann Emerg Med.* 2017 Aug;70(2):233-244.e3. doi: 10.1016/j.annemergmed.2017.04.034. Epub 2017 Jun 13. PMID: 28601268.
32. Sachett, JAG; Silva, IM; Alves, EC; Oliveira, SS; Sampaio, VS; Vale, FF; Romero, GAS; Santos, MC; Marques, HO; Colombini, M; Silva, AMM; Wen, FH; Lacerda, MVG; Monteiro, WM; Ferreira, LCL. 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.* 2017 Jul 10;11(7):e0005745. doi: 10.1371/journal.pntd.0005745. PMID: 28692641; PMCID: PMC5519217.
33. Rojnuckarin, P; Chanthawibun, W; Noiphrom, J; Pakmanee, N; Intragumtornchai, T. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antivenom for local effects of green pit viper bites. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2006 Sep;100(9):879-84. doi: 10.1016/j.trstmh.2005.10.006. Epub 2006 Feb 8. PMID: 16466758.
34. Saul, ME; Thomas, PA; Dosen, PJ; Isbister, GK; O'Leary, MA; Whyte, IM; McFadden, SA; Helden, DF. A pharmacological approach to first aid treatment for snakebite. *Nat Med.* 2011 Jun 26;17(7):809-11. doi: 10.1038/nm.2382. PMID: 21706027.
35. Alberts, MB; Shalit, M; LoGalbo, F. Suction for venomous snakebite: a study of "mock venom" extraction in a human model. *Ann Emerg Med.* 2004 Feb;43(2):181-6. doi: 10.1016/S0196064403008138. PMID: 14747805.
36. Gerardo, CJ; Vissoci, JRN; Evans, CS; Simel, DL; Lavonas, EJ. Does This Patient Have a Severe Snake Envenomation?: The Rational Clinical Examination Systematic Review. *JAMA Surg.* 2019 Apr 1;154(4):346-354. doi: 10.1001/jamasurg.2018.5069. PMID: 30758508.
37. Paolino, G; Di Nicola, MR; Pontara, A; Didona, D; Moliterni, E; Mercuri, SR; Grano, M; Borgianni, N; Kumar, R; Pampena, R. Vipera snakebite in Europe: a systematic review of a neglected disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Oct;34(10):2247-2260. doi: 10.1111/jdv.16722. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32530549.
38. Avau, B; Borra, V; Vandekerckhove, P; De Buck, E. The Treatment of Snake Bites in a First Aid Setting: A Systematic Review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016 Oct 17;10(10):e0005079. doi: 10.1371/journal.pntd.0005079. PMID: 27749906; PMCID: PMC5066967.

39. Silva, LMG; Zamuner, LF; David, AC; Santos, AS; Carvalho, PTC; Zamuner, SR. Photobiomodulation therapy on bothrops snake venom-induced local pathological effects: A systematic review. *Toxicon*. 2018 Sep 15;152:23-29. doi: 10.1016/j.toxicon.2018.07.006. Epub 2018 Jul 17. PMID: 30025889.
40. Simpson, ID; Tanwar, PD; Andrade, C; Kochar, DK; Norris, RL. The Ebbinghaus retention curve: training does not increase the ability to apply pressure immobilisation in simulated snake bite--implications for snake bite first aid in the developing world. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2008 May;102(5):451-9. doi: 10.1016/j.trstmh.2008.01.014. Epub 2008 Mar 12. PMID: 18339412.
41. Alavi, SM; Alavi, L. Epidemiology of animal bites and stings in Khuzestan, Iran, 1997-2006. *J Infect Public Health*. 2008;1(1):51-5. doi: 10.1016/j.jiph.2008.08.004. Epub 2008 Oct 27. PMID: 20701846.
42. Bozkurt, M; Kulahci, Y; Zor, F; Kapi, E. The management of pit viper envenomation of the hand. *Hand (N Y)*. 2008 Dec;3(4):324-31. doi: 10.1007/s11552-008-9114-2. Epub 2008 May 28. PMID: 18780013; PMCID: PMC2584225.
43. Larson, KW; Schaefer, KR; Austin, C; Norton, R; Finley, PJ. Management of Tissue Loss After Agkistrodon Snakebite: Appropriate Use of Crotalidae-Fab Antivenin. *J Trauma Nurs*. 2016 May-Jun;23(3):169-72. doi: 10.1097/JTN.0000000000000207. PMID: 27163225.
44. Kim, KJ; Min, JH; Yoo, I; Kim, SW; Lee, J; Ryu, S; You, YH; Park, JS; Jeong, WJ; Cho, YC; Oh, SK; In YN; Ahn, HJ; Kang, CS; Kyung, H; Lee, BK; Lee, DH. Negative pressure wound therapy for skin necrosis prevention after snakebite in the emergency department: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Jan 22;100(3):e24290. doi: 10.1097/MD.00000000000024290. PMID: 33546055; PMCID: PMC7837876.
45. Ashwin, PT; Mehta, P; Tailor, R; McDonnell, PJ. Challenges in the management of ocular snake-bite injuries. *Int Ophthalmol*. 2010 Dec;30(6):633-5. doi: 10.1007/s10792-009-9341-8. Epub 2010 Jan 10. PMID: 20063177.

46. Muthusamy, K; Flynn, TH; Mearza, AA. A rare case of penetrating ocular injury secondary to a boa constrictor bite. *Cont Lens Anterior Eye*. 2012 Feb;35(1):46-7. doi: 10.1016/j.clae.2011.08.002. Epub 2011 Aug 31. PMID: 21885327.
47. Medeiros Júnior, R; Santos, TS; Catunda, IS; Queiroz, IV; Filho, JP; Dourado, E. Snake bite envenomation in tongue. *J Craniofac Surg*. 2012 Nov;23(6):e652-4. doi: 10.1097/SCS.0b013e3182710590. PMID: 23172515.