



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

**PERFIL DE INFECÇÃO SECUNDÁRIA APÓS ACIDENTES OFÍDICOS
ATENDIDOS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA NA AMAZÔNIA BRASILEIRA**

VIVIANE KICI DA GRAÇA MENDES

**MANAUS - AM
2020**

VIVIANE KICI DA GRAÇA MENDES

**PERFIL DE INFECÇÃO SECUNDÁRIA APÓS ACIDENTES OFÍDICOS
ATENDIDOS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA NA AMAZÔNIA BRASILEIRA**

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

Orientador (a): Prof^a Dra .Jacqueline de Almeida Gonçalves Sachett
Co-orientador (a): Prof^o Dr. Wuelton Marcelo Monteiro

**MANAUS - AM
2020**

DEDICATÓRIA

Aos amores da minha vida, meu esposo e filha. Que foram meu combustível diário, motivo da minha persistência, resiliência e perseverança.

AGRADECIMENTOS

Minha eterna gratidão a todos os meus mestres, os quais colaboraram para construção paulatina do conhecimento acadêmico necessário nesta caminhada chamada Mestrado.

Agradeço imensamente a paciência, generosidade e comprometimento da minha orientadora Prof. Dra. Jacqueline de Almeida Gonçalves Sachett. Agradeço ao meu co-orientador Prof. Dr. Wuelton Marcelo Monteiro, por sua vasta contribuição científica.

À Fundação de Medicina Tropical, local de desenvolvimento deste estudo, ao grupo de pesquisa em animais peçonhentos pelo compromisso e incentivo à pesquisa tendo como foco a melhoria da saúde das comunidades que sofrem com doenças negligenciadas.

À Fundação de Amparo a Pesquisa FAPEAM pela bolsa de estudos, que foi fundamental.

Minha gratidão a Fundação Alfredo da Matta e Universidade do Estado do Amazonas pelo programa de mestrado profissional em Ciências aplicadas a dermatologia.

Muito obrigada!

EPÍGRAFE

“A persistência é o menor caminho do êxito”.
- Charles Chaplin

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Distribuição espacial de ofidismo e escorpiões na Amazônia brasileira em 2013.	13
Figura 2: Algumas espécies de Bothrops envolvidas em acidentes na Amazônia brasileira e nas áreas de cerrado.	17
Figura 3: <i>Crotalus durissus terrificus</i>	17
Figura 4: <i>Lachesis muta</i> , espécie mais envolvida em acidentes no Brasil.	18
Figura 5: Algumas espécies de serpentes do gênero Micrurus (coral verdadeira). ...	18
Figura 6: Complicações locais, resultantes de acidentes botrópicos.	20
Figura 7: Acidentes ofídicos com infecção secundária.	22
Figura 8: Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado	29
Figura 9: Fluxograma da análise dos prontuários.	30
Figura 11: Sazonalidade dos casos de acidente ofídico com infecção secundária. ...	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Distribuição dos casos de acidente ofídico com infecção secundária segundo variáveis sociodemográficas.....	33
Tabela 2: Distribuição dos casos de acidente ofídico com infecção secundária segundo informações específicas do acidente.....	34
Tabela 3: Antibióticos e desfecho cirúrgico utilizados para tratamento da infecção secundária pós acidente ofídico.....	36
Tabela 4: Exames laboratoriais nos pacientes com infecção secundária pós acidente ofídico.....	37

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 ACIDENTE POR SERPENTES	11
1.2 AÇÃO LOCAL E SISTÊMICA DO VENENO	14
1.3 COMPLICAÇÕES DO ACIDENTE OFÍDICO	19
1.4 INFECÇÃO SECUNDÁRIA AO ACIDENTE OFÍDICO	20
1.4.1 MICROBIOTA ORAL DAS SERPENTES	23
1.4.2 PREVENÇÃO E TRATAMENTO DAS INFECÇÕES SECUNDÁRIAS	24
1.5 JUSTIFICATIVA	26
2 OBJETIVOS	27
2.1 GERAL	27
2.2 ESPECÍFICOS	27
3 MATERIAIS E MÉTODOS	28
3.1 TIPO DE ESTUDO	28
3.2 LOCAL DE ESTUDO	28
3.3 AMOSTRA	29
3.3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	30
3.4 DESFECHO	31
3.6 ANÁLISE DE DADOS	31
3.7 QUESTÕES ÉTICAS	31
4 RESULTADOS	33
5 DISCUSSÃO	38
6 CONCLUSÃO	42
REFERÊNCIAS	43
ANEXOS	52
APÊNDICE A	55
APÊNDICE B	58

RESUMO

Envenenamentos ofídicos caracterizam-se como um problema mundial de saúde pública associados a elevado índice de morbimortalidade, principalmente em países tropicais. Na Amazônia brasileira, o gênero *Bothrops* é responsável pela maioria dos acidentes relatados no sistema de notificação. O veneno dessas serpentes, é composto por peptídios e proteínas farmacologicamente ativas e caracterizam três ações fisiopatológicas, sendo elas proteolítica, hemorrágica e coagulante. Manifestações locais e sistêmicas ocorrem pela ação. Esses envenenamentos podem evoluir para complicações a nível local e sistêmicas como necrose, síndrome compartimental, insuficiência renal aguda, sangramento sistêmico e infecção secundária. Investigar fatores associados à infecção secundária é importante por servir de subsídio para a melhoria da prática clínica. Esse estudo tem o objetivo de caracterizar as infecções secundárias locais no acidente ofídico em um centro de referência na Amazônia brasileira. Este estudo é do tipo transversal e retrospectivo, realizado na Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado com dados referentes a acidentes ocorridos entre janeiro de 2017 a dezembro de 2018. Foram incluídos todos os prontuários de pacientes diagnosticados com infecção secundária após acidente ofídico. Foram analisados 127 prontuários incluídos no estudo. Os indivíduos majoritariamente eram do sexo masculino (79,5%) com faixa etária entre 16 a 45 anos alcançando 50,4% (64), além de 22% (28) serem agricultores. Os membros inferiores foram mais afetados com 87,4% (111), a zona com maior quantidade de acidentes foi rural com 81,9% (104) e a maioria (60,9%) dos pacientes foram atendidos dentro de 6 horas após o acidente, 48,8% (62) foram classificados como moderados e maioria (56,8%) recebeu de 5 a 8 ampolas de soro antiofídico. O flictena foi a lesão elementar mais frequente, com 21,3% (27), o tipo de exsudo presente na lesão foram purulento e sanguinolento, ambos alcançando 13,4% (17), o tecido presente na lesão, mais encontrado foi necrose em 32,3% (41) dos pacientes, em relação à perda de tecido na lesão, a maioria (81,9%) teve perda parcial. A clindamicina foi o antibiótico mais empregado como tratamento das infecções, com 82,7% (105) e 24,4% (31) no primeiro e no segundo esquema, respectivamente. Os leucócitos e transaminases apresentaram valores alterados. A infecção secundária é uma complicação importante resultante de acidente ofídico e sua avaliação pode contribuir para o manejo clínico.

ABSTRACT

Envenoming by snakebite are characterized as a worldwide public health problem associated with a high rate of morbidity and mortality, especially in tropical countries. In the Brazilian Amazon, the *Bothrops* genus is responsible for the majority of accidents reported in the notification system. The venom of these snakes is composed of peptides and pharmacologically active proteins and characterizes three pathophysiological actions, namely proteolytic, hemorrhagic and coagulant. Local and systemic manifestations occur through action. These poisonings can evolve to local and systemic complications such as necrosis, compartment syndrome, acute renal failure, systemic bleeding and secondary infection. Investigating factors associated with secondary infection is important because it supports the improvement of clinical practice. This study aims to characterize local secondary infections in snakebites at a referral center in the Brazilian Amazon. This is a cross-sectional and retrospective study, carried out at the Tropical Medicine Foundation Dr. Heitor Vieira Dourado with data referring to accidents that occurred between January 2017 and December 2018. All medical records of patients diagnosed with secondary infection after an snakebite were included. 127 medical records included in the study were analyzed. The majority of the individuals were male (79.5%) aged between 16 and 45 years old reaching 50.4% (64), in addition to 22% (28) being farmers. The lower limbs were more affected with 87.4% (111), the area with the highest number of accidents was rural with 81.9% (104) and the majority (60.9%) of the patients were seen within 6 hours after the accident, 48.8% (62) were classified as moderate and the majority (56.8%) received from 5 to 8 ampoules of antibiotic serum. The flictena was the most frequent elementary lesion, with 21.3% (27), the type of exudate present in the lesion was purulent and bloody, both reaching 13.4% (17), the tissue present in the lesion, the most found was necrosis in 32.3% (41) of the patients, in relation to the loss of tissue in the lesion, the majority (81.9%) had partial loss. Clindamycin was the antibiotic most used to treat infections, with 82.7% (105) and 24.4% (31) in the first and second regimens, respectively. Leukocytes and transaminases showed altered values. Secondary infection is an important complication resulting from an snakebite and its evaluation can contribute to clinical management.

1 INTRODUÇÃO

1.1 ACIDENTE POR SERPENTES

1.2

Os acidentes com serpentes peçonhentas constituem-se como um problema de saúde pública em função das expressivas taxas de morbimortalidade e pouca visibilidade à magnitude do problema como um agravo (1)(2). Esses acidentes são mais emergentes em países tropicais subdesenvolvidos como África, Ásia, América Latina e Oceania(3).

Globalmente, estima-se que 421.000 envenenamentos e 20.000 mortes ocorrem a cada ano devido a picada de cobra, embora a incidência possa ser tão alta quanto 1.841.000 envenenamentos e 94.000 mortes(4). Populações com a carga mais alta (em áreas rurais do Sul da Ásia, Sudeste Asiático e África Subsaariana) apresentam alta morbidade e mortalidade por causa do acesso insuficiente a serviços de saúde frequentemente abaixo do ideal. A escassez de antiveneno, que é o único tratamento específico existente para picada de cobra, também contribui para este agravo.

Em 1986, foi implantado no Brasil um sistema destinado à notificação de acidentes ofídicos, iniciando assim um ensaio para o processo de controle de acidentes por animais peçonhentos e tornando-o de notificação obrigatória(5). Desde 1997 as informações são repassadas ao Ministério da Saúde (MS) e Secretaria de Vigilância Epidemiológica (SVS) por meio de quatro sistemas que devem atuar de forma integrada: Sistema de Notificação de Agravos de Notificação Compulsória (SINAN), Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX), Sistema de Internação Hospitalar (SIH) e o Sistema de Informação de Mortalidade (SIM)(6). No entanto, não se observa consonância nos dados quando comparados entre os diferentes sistemas(7).

Em todo o país, em 2015 foram notificados 15.454 casos de acidentes ofídicos com envenenamento, sendo a maioria causados por *Bothrops* (86,7%), seguido por *Crotalus* (9,2%), *Lachesis* (3,4%) e *Micrurus* (0,89%). A taxa de letalidade nacional estimada foi de 0,52%, e quando analisado por tipo de acidente, os óbitos mostraram-se mais frequentes no acidente crotálico (1,54%), seguido do laquétrico (1,33%) e botrópico (0,38%)(8).

Entretanto, o registro destes acidentes baseia-se em dados não tão confiáveis sendo reportados de maneira subestimada pela maioria dos países(9). Assim, a real magnitude do problema é desconhecida, visto que além da subnotificação muitos pacientes ainda recorrem à medicina tradicional ou residem em locais distantes dos centros de saúde principalmente em áreas rurais(10). Desta forma, há uma dificuldade no atendimento precoce nos serviços de saúde nestas localidades(4). O envenenamento e a assistência tardia culminam em casos graves e até mesmo mortalidade(11). Portanto, para o reconhecimento da carga global de acidentes faz-se necessária a realização de pesquisas em áreas remotas com inquéritos comunitários(12).

Em sua maioria, os casos notificados ocorrem em indivíduos adultos residentes em áreas rurais, do sexo masculino, em idade produtiva entre 15 e 45 anos, que possuem a agricultura como atividade de trabalho, sendo a região anatômica mais atingida os membros inferiores(13). Estas características são similares as demais regiões brasileiras onde a maior frequência dos acidentes é observada em homens na faixa etária entre 10 e 60 anos(14). As crianças também são vitimadas, requerendo maior atenção por possível repercussão grave no quadro clínico.

Estudos comprovam que fatores ambientais também influenciam para o aumento da incidência dos acidentes ofídicos a saber as condições climáticas com chuvas, umidade e altas temperaturas(15)(10). Nos períodos de chuva ocorre redução de áreas de terra firme propiciando a migração de serpentes para áreas ocupadas por trabalhadores que desenvolvem atividades agrícolas como o plantio e colheita(13). A sazonalidade apresentada pelos agravos, mostra que os meses de novembro a maio apresentam registros de ocorrências mais elevados em todas as regiões geográficas do país(11)(14).

No estado do Amazonas são notificados a cada ano cerca de 1.500 acidentes ofídicos, resultando em uma proporção de incidência de 52,8 casos/100.000 habitantes ao ano. Esses acidentes ocorrem principalmente no sexo masculino (79%), na faixa etária entre 16-45 anos (54,6%) e na zona rural (70,2%). Os acidentes ofídicos estão relacionados às atividades do trabalho em 55% dos casos, demonstrando assim um perfil ocupacional. As serpentes *Bothrops* causam 73,9% desses acidentes, seguido por provável *Lachesis* (23,9%), *Crotalus* (0,5%) e *Micrurus* (0,4%). A proporção de letalidade estimada nos acidentes ofídicos é de 0,6%, em que a idade \geq

65 anos e o intervalo de assistência no serviço de saúde > 6 horas estão associados independentemente com o risco de morte(16).

Na região Amazônica os acidentes são consideravelmente altos, e se estendem e ocorrem em todos os estados da região (Figura 1).

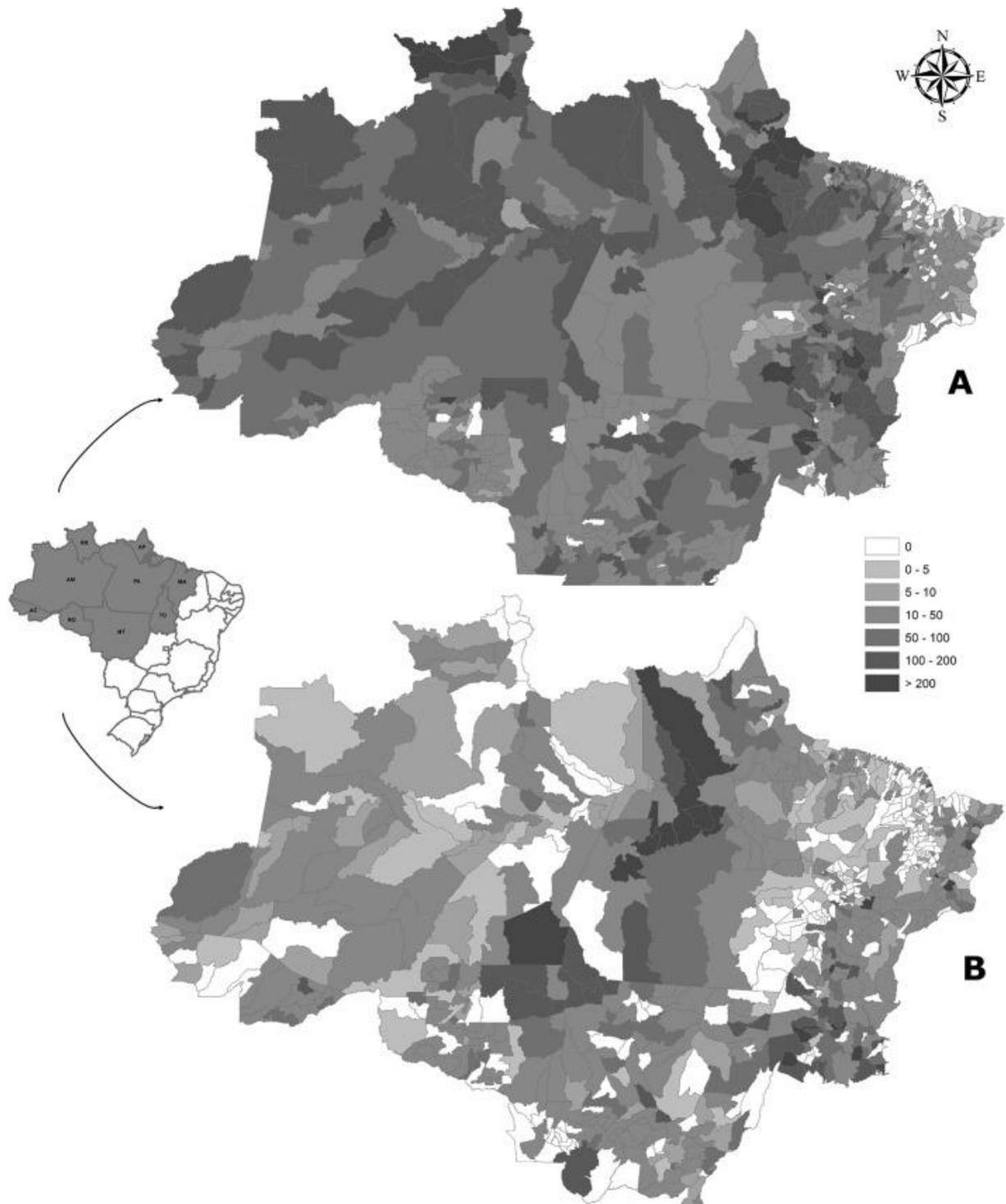


Figura 1: Distribuição espacial de ofidismo e escorpiões na Amazônia brasileira em 2013. Os mapas foram criados usando a incidência por 100.000 habitantes. a) Os acidentes ofídicos são amplamente distribuídos nos estados amazônicos, com vários municípios apresentando incidências

acima de 100 casos por 100.000 habitantes, especialmente no norte de Roraima, leste do Pará e Amapá, e em municípios distribuídos desigualmente em todos os estados. b) Grandes pontos de picada de escorpião são observados no oeste do estado do Pará e sudeste do Amazonas. Vários outros municípios apresentam incidências acima de 100 casos por 100.000 habitantes nos estados do Mato Grosso, Tocantins e Maranhão(17).

1.3 AÇÃO LOCAL E SISTÊMICA DO VENENO

A ação do veneno das serpentes do gênero *Bothrops* (Figura 2) inclui atividades proteolítica, podendo causar edema, bolhas e necrose; coagulante produzindo distúrbios na coagulação sanguínea; e hemorrágica, causando alterações na coagulação e plaquetopenia. O quadro clínico local é caracterizado por dor, edema, flictenas, sangramento no local da picada, equimose e necrose e o sistêmico inclui alterações como gengivorragias, epistaxes, hematêmese e hematúria, náuseas, vômitos, sudorese, hipotensão arterial, etc.(18).

Em relação ao veneno das serpentes do gênero *Crotalus* (Figura 3), também envolve três atividades principais, sendo elas: neurotóxica, causando bloqueio neuromuscular resultando em paralisia motora; miotóxica, produzindo lesões nas fibras musculares esqueléticas; e coagulante, semelhante ao acidente botrópico, pode causar alterações sanguíneas nos acidentados. O quadro clínico local é pouco importante, não há dor ou há dor leve e apresenta parestesia local e as manifestações sistêmicas envolvem sinais locais como mal-estar, prostração, sudorese, náuseas, vômitos, alterações neurológicas importantes, alterações musculares e distúrbios na coagulação(18).

Os acidentes laquéuticos, causados por serpentes do gênero *Lachesis* (Figura 4), incluem quatro atividades principais, três delas (proteolítica, hemorrágica e coagulante) se assemelham ao acidente botrópico, no entanto, este também apresenta ação neurotóxica podendo causar alteração vagal(19). As manifestações locais incluem dor, edema e flictenas e sistêmicas incluem hipotensão arterial, tonturas, escurecimento da visão, bradicardia, cólicas abdominais e diarreia(18).

O veneno das serpentes do gênero *Micrurus* (Figura 5) inclui principalmente ação neurotóxica e as manifestações locais incluem discreta dor local e parestesia e as sistêmicas incluem fraqueza muscular progressiva, ocasionando ptose palpebral, oftalmoplegia e fácies miastênica, neurotóxica(18), paralisia dos músculos bulbar,

respiratório e de outros membros, o que pode levar à insuficiência respiratória e morte(13,20).

Os efeitos locais que vão desde a dor local e edema até a necrose tecidual(21,22) são muito comuns nos acidentes. A lesão tecidual local é causada por uma variedade de componentes miotóxicos e citotóxicos, como miotoxinas não catalíticas de fosfolipase A2(23,24), metaloproteases(24,25) e citotoxinas(24), o que pode levar a extensa necrose tecidual e potencialmente requerer desbridamento e amputação(26).

O veneno é produzido em uma glândula especializada e tipicamente entregue ao organismo alvo por meio de dentes modificados(27,28). As principais funções dos venenos de serpentes são facilitar a captura de presas por imobilização ou morte, ajudar na digestão de presas e atuar como um mecanismo defensivo contra predadores. Como citado anteriormente, esses venenos compreendem uma mistura de proteínas e polipeptídeos biologicamente ativos (compreendendo aproximadamente 90-95% da carga de veneno), juntamente com outros componentes não proteicos, incluindo carboidratos, lipídios, aminas e sais inorgânicos(29,30).

Proteínas e polipeptídeos podem ser classificados em enzimas, por exemplo, fosfolipase A2, metaloproteases, serina proteases e L-aminoácido oxidases e substâncias não enzimáticas, por exemplo, toxinas, peptídeos kunitz e desintegrinas. A composição dos venenos de serpentes varia dependendo de uma variedade de fatores, incluindo a família, gênero e espécie, localização geográfica, tipo de presa típica, idade e tamanho(31). As fosfolipases A2 geralmente predominam em venenos de serpentes Elapidae, enquanto metaloproteases, serina proteases são mais comuns em víboras(31).

A ação do veneno varia de acordo com as proteínas e polipeptídeos que estão atuando. A fosfolipase A2 atua na hidrólise da ligação éster na posição sn-2 dos fosfolipídios, produzindo ácidos graxos livres e lisofosfolipídeos. Efeitos tóxicos podem resultar dessa ação enzimática ou podem ser resultados de atividade não enzimática(32) isso resulta em miotoxicidade, formação de edema, efeitos anticoagulantes, hipotensão, neurotoxicidade pré-sináptica(23,33), presente nas famílias Elapidae e Viperidae(31).

As metaloproteases têm atividades proteolíticas que levam à degradação de estruturas proteicas, por exemplo, membranas basais de vasos sanguíneos e componentes da matriz extracelular(25,34). O domínio semelhante à desintegrina da

metaloprotease também pode contribuir para os efeitos hemorrágicos(25). Isso pode induzir sangramento local e sistêmico e interromper a hemostase através de suas propriedades pró/anticoagulantes causando extravasamento de sangue, inflamação e necrose tecidual(25,34).

As serina proteases atuam com ligações peptídicas hidrolíticas, principalmente em pró-enzimas na cascata de coagulação, causam atividades pró-coagulantes, fibrinolíticas e/ou fibrinogenolíticas. Alguns têm uma atividade calicreína levando à liberação de bradiquinina(35,36), isso causa interrupção da hemostase e hipotensão(36). Os l-aminoácidos oxidases atuam catalisando a desaminação oxidativa estereoespecífica do aminoácido l, resultando na produção de α -cetoácido, amônia e peróxido de hidrogênio(37) causando efeitos na agregação plaquetária, induzindo a apoptose celular e atividades antimicrobianas(38).

As enzimas 5'-nucleotidases atuam no monoéster de fosfato de hidrólise ligado à posição 5' do DNA e RNA(39), inibição da agregação plaquetária, podendo causar hemorragia(40,41). As hialuronidases atuam na hidrólise de oligossacarídeos e N-acetilglucosamina e altera as propriedades estruturais, reológicas e químicas da matriz extracelular(37).

As proteínas secretoras ricas em cisteína atuam bloqueando o canal tipo L de cálcio e de nucleotídeo cíclico causando assim a inibição da contração do músculo liso(42). Já as lectinas do tipo C atuam vinculando, inibindo ou ativando receptores específicos da membrana de plaquetas ou fatores de coagulação do sangue isso promove ou inibe a agregação plaquetária(43), essa atividade é mais abundante em serpente da família Viperidae(31). As desintegrinas por sua vez, se ligam a glicoproteína IIb/IIIa (α IIb β 3 da integrina) expressa em plaquetas ativadas para evitar a interação com o fibrinogênio, inibir a agregação plaquetária também podendo causar hemorragia(44).



Figura 2: Algumas espécies de Bothrops envolvidas em acidentes na Amazônia brasileira e nas áreas de cerrado.

a) *Bothrocophias hyoprora* ; b) *Bothrops atrox* ; c) *Bothrops bilineatus bilineatus* ; d) *Bothrops brazili* (45).



Figura 3: *Crotalus durissus terrificus*.
Fonte: Souza(46).



Figura 4: *Lachesis muta*, espécie mais envolvida em acidentes no Brasil.
Fonte: Rodrigues et al.(47)



Figura 5: Algumas espécies de serpentes do gênero *Micrurus* (coral verdadeira).
a) *Micrurus lemniscatus* b) *Micrurus ibiboboca* c) *Micrurus altirostris* d) *Micrurus surinamensis*.
Fonte: Herpetofauna(48).

1.3 COMPLICAÇÕES DO ACIDENTE OFÍDICO

As manifestações dos acidentes ofídicos variam de acordo com o gênero da serpente envolvida no acidente, no entanto, estes compartilham algumas características em comum. Os acidentes botrópicos são responsáveis pela maioria dos envenenamentos no Brasil e suas complicações envolvem infecções secundárias, necrose, abscesso, choque e insuficiência renal aguda (IRA)(18,49) (Figura 6). Os acidentes causados por cascavéis apresentam menor frequência, no entanto causam taxas mais altas de letalidade associada à incidência de IRA nos pacientes acidentados, dessa forma a IRA constitui a principal complicação acompanhada por necrose tubular com instalação rápida, geralmente nas primeiras 48 horas do acidente(18,50). Acidentes causados por *Lachesis* são muito semelhantes àqueles causados por *Bothrops*, assim, as complicações também se assemelham(18,51).

Complicações como abscessos, erisipela e celulite que surgem no local da picada dessas serpentes resultam de condições propícias ao crescimento de microrganismos, causados devido à ação inflamatória aguda local e microbiota oral das serpentes que é constituída por uma ampla variedade de bactérias, aumentando o risco quando o há prolongamento entre o tempo da picada e o atendimento(52,53). As serpentes das famílias Colubridae e Dipsadidae também apresentam uma flora bucal bastante diversificada, no entanto, não possuem veneno, assim, com menor possibilidade de ocorrer infecções secundárias de relevância médica. Mesmo que a microbiota da cavidades oral dessas serpentes seja um fato importante a ser avaliado quando se trata de infecções, é relevante ressaltar que essa microbiota varia de acordo com a espécie, hábitos alimentares, idade e sazonalidade de cada serpente(54).



Figura 6: Complicações locais, resultantes de acidentes botrópicos.

A) Envenenamento na mão com edema e bolhas sero-hemorrágicas no membro superior esquerdo e sangue incoagulável. B) Envenenamento grave na mão esquerda com síndrome compartimental no membro superior esquerdo, exigindo fasciotomia. C) Envenenamento na mão esquerda com uma extensa área de edema e necrose no membro superior esquerdo e gangrena do quarto dedo. D) O mesmo paciente mostrado em C, após amputação do quarto dedo (na fase de cura)(17).

1.4 INFECÇÃO SECUNDÁRIA AO ACIDENTE OFÍDICO

O acidente ofídico pode acarretar diversas consequências ocasionadas pelo envenenamento, levando à formação de lesões no local da picada, juntamente com extensa necrose tecidual. O tecido morto pode adquirir infecção secundária de bactérias provenientes da boca da serpente inoculadas no momento da picada(55).

Uma pesquisa(56) conduzida em Tocantins com análises de casos de ofidismo demonstrou que a prevalência de infecção secundárias em acidentes botrópicos e laquéticos foi de 15,3%. Outro estudo(57) feito em São Paulo e Minas Gerais, apresentou uma taxa de prevalência de 4,7% e houve 15,7% de incidência de abscessos na região da picada em pacientes de um estudo em Goiânia(58). Sachett et al.(59) em um ensaio clínico randomizado realizado na Amazônia brasileira com 186 pacientes observaram que a incidência de infecção secundária até 48 horas após

a internação foi de 22,6% no grupo de intervenção e de 36,6% no grupo controle e nenhuma infecção secundária tardia (após 7 dias de seguimento) foi observada.

Até recentemente, muito pouco era conhecido sobre o espectro de bactérias responsáveis por infecções de feridas em pacientes com acidente ofídico. A flora diversificada nos abscessos dos acidentes botrópicos no Brasil passou a ser oficialmente documentada em pesquisas realizadas em hospitais de referência como o Hospital Vital Brazil e o Hospital de Doenças Tropicais do Estado de Goiás(58,60). No entanto, estudos deste tipo nunca integraram a rotina desses hospitais, tornando assim, difícil o estabelecimento com relações temporais. Várias bactérias anaeróbias, enterobactérias e *Streptococcus* do grupo D foram isolados de abscessos de acidentes botrópicos(60,61).

Um estudo(62) avaliou abscessos secundários à acidentes botrópicos, indicando os microrganismos mais frequentemente encontrados, em ordem decrescente: *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Enterobacter sp.*, *Escherichia coli*, *Streptococcus do grupo D* e *Bacteroides sp.* Na complementação de antibiograma, todas as espécies relatadas foram sensíveis ao Cloranfenicol, Ampicilina e Penicilina G e as bactérias anaeróbias foram sensíveis à Tetraciclina e ao Cloranfenicol. Assim como em um caso raro de infecção secundária após acidente crotálico relatado no Brasil, onde houve a identificação de *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*(63). Apesar desse último ter sido um caso leve e facilmente tratado, demonstra a importância de estudos anteriores(64) para a possibilidade de infecções secundárias e abscessos com acidentes envolvendo serpentes de outros gêneros além de *Bothrops* e *Lachesis*.

Em outro estudo conduzido por Medeiros et al.(65), com 297 casos de acidentes ofídicos com serpentes não venenosas demonstrou que houve 1% de infecções secundárias leves. No entanto, não foi possível a identificação dos microrganismos possivelmente envolvidos. Estudos iniciais sobre a microbiota oral de serpentes foram realizados em diferentes regiões, incluindo serpentes venenosas e não venenosas, indicando uma grande variedade de microrganismos. Destes, destacam-se espécies Gram-positivas aeróbicas (*Staphylococcus sp.*, *Streptococcus sp.*, e *Citrobacter sp.*), Gram-negativas aeróbicas (*Stenotrophomonas maltophilia*), Gram-positivas anaeróbicas (*Clostridium sp.* e *Serratia sp.*), Gram-negativas aeróbicas (*Acinetobacter sp.*, *Providencia sp.*, *Pseudomonas sp.* e *Salmonella sp.*) e Gram-negativas anaeróbicas (*Edwardsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Klebsiella sp.*,

Proteus sp. e *Shigella sp.*). Todas essas espécies com grande potencial de participação direta nas sequelas de infecções secundárias e abscessos nos acidentes ofídicos(66,67,76–79,68–75).



Figura 7: Acidentes ofídicos com infecção secundária.

- A) Formação de abscesso com drenagem de secreção purulenta em membro superior direito; B) Presença de necrose e secreção sero-purulenta em mão direita; C) Formação de celulite com tecido flutuante e rubor intenso em dorso do pé esquerdo; D) Infecção com associação de celulite e abscesso após colocação de dreno de penrose em tornozelo do membro inferior direito(59).

Ainda não existem critérios estabelecidos para o diagnóstico universal de infecção secundária(80), os estudos chamam a atenção para a presença de sinais clínicos característicos como presença de flictena, necrose, secreção local, celulite, rubor e etc, classificação do acidente onde os acidentes moderados e graves são considerados como candidatos ao desenvolvimento de infecção, além de critérios laboratoriais como: leucograma, bastões, transaminases, proteína C reativa, PCR, urocultura(80–82)(59). Os critérios supracitados são indicativos de processo infeccioso instalado, já o exame de cultura e a hemocultura indicariam categoricamente a presença de processo de infeccioso.

1.4.1 MICROBIOTA ORAL DAS SERPENTES

Vários estudos envolvendo o ofidismo têm analisado a microbiota oral dos gêneros de serpentes envolvidas nos acidentes e por meio deles, uma variedade de bactérias foram isoladas(78,79,83–85). Assim entende-se que a microbiota oral de serpentes compreende uma ampla gama de microrganismos tanto aeróbicos quanto anaeróbicos, incluindo Enterobacteriaceae (*Escherichia coli* e *Morganella*), *Streptococcus spp.*, *Aeromonas spp.*, *Staphylococcus aureus* e *Clostridium spp.* Conforme relatado em vários estudos observacionais de acidente ofídico em todo o mundo(18,86–89). No entanto, os microrganismos predominantes mudam de acordo com a região geográfica e as condições ambientais. Além disso, a suscetibilidade bacteriana aos beta-lactâmicos, os antibióticos mais usados no tratamento de pacientes envenenados por serpentes, varia com possíveis fenótipos resistentes, especialmente após o surgimento de bactérias multirresistentes ao ambiente nos últimos anos(90).

Um estudo realizado em um hospital de Doenças Tropicais em Goiânia com o objetivo de analisar a flora bacteriana em abscessos causados por acidente botrópico, mostrou que uma diversidade de bactérias envolvendo *Morganella morganii*, *Escherichia coli*, *Providencia sp*, *Klebsiella sp*, *Alkaligenes sp*, *Enterobacter sp*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Alkalescens sp*, *Citrobacter sp*, *Enterobacter agglomerans* *Proteus rettgeri* e *Pseudomonas sp* dentre essas, a *M. morganii* e *E. coli* foram as mais isoladas com 44,4% 20,2% dos casos, respectivamente(58). Nesse estudo, os autores procedem com um amplo estudo de antibiograma com a indicação do uso profilático de Cloranfenicol, por ser conhecidamente ativo contra a maioria das bactérias encontradas.

Outra pesquisa conduzida por Goldstein et al.(85) analisando as espécies de bactérias presentes na cavidade oral de serpentes do gênero *Crotalus*, demonstrou que entre as bactérias anaeróbias, as espécies isoladas foram *Bacteroides fragilis*, *Clostridium species*, *Clostridium cadaveris* *Clostridium carnis*, *Clostridium paraputrijicum*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium septicum*, *Clostridium sordellii* e *Propionibacterium acnes* já entre as aeróbias e aeróbias facultativas, as isoladas foram: *Acinetobacter species* *Alcaligenes species* *Bacillus species*, *Citrobacter species*, *Corynebacterium species* *Enterobacter cloacae*, *Micrococcus species*,

Proteus mirabilis, *Proteus morganii*, *Proteus ret/geri*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas maltophilia*, *Arizona hinshawii*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus species*, *Streptococci, a-hemolytic* e *Streptococci, fJ-hemolytic*.

Outra pesquisa realizada em Martinica, com o objetivo de isolar espécies de bactérias da microbiota oral de serpentes do gênero *Bothrops lanceolatus*, mostrou uma ampla diversidade de espécies sendo elas: *Aeromonas hydrophila*, *Morganella morganii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacillus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Shewanella putrefaciens*, *Clostridium bifermentans*, *Proteus penneri*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Chryseomonas violaceum*, e *Pseudomonas pickettii*. Dentre essas, as mais comumente encontradas foram *Aeromonas hydrophila* e *Morganella morganii* em 28,3% e 15,2%, respectivamente(90).

1.4.2 PREVENÇÃO E TRATAMENTO DAS INFECÇÕES SECUNDÁRIAS

Dentre as recomendações de tratamento das infecções secundárias são utilizados antimicrobianos com atividade sobre bacilos gram-negativos, gram-positivos e anaeróbios, tais como cloranfenicol e amoxicilina associada ao ácido clavulânico. Pacientes que evoluem com erisipela devem ser tratados com penicilina, definindo-se dose e via de acordo com a gravidade do caso. Entretanto, não possuem evidência científica para recomendar o uso de antibiótico profilático(18)(57).

No caso de acidente ofídico moderado a grave, a maioria dos autores e diretrizes recomenda o uso de antibióticos para reduzir as complicações, evitando a infecção secundária. No entanto, as declarações da Organização Mundial da Saúde de 2010 não aconselham o uso de antibióticos preventivos em acidente ofídico(91). Um estudo(90) mostrou claramente que os envenenamentos por espécies de *B. lanceolatus* têm uma alta incidência de abscessos de mordida e, portanto, representam um candidato ideal para o uso de antibióticos, se forem administrados quando houver evidência de infecção logo após o incidente e quando apropriado.

O antibiótico mais recomendado para o tratamento do acidente ofídico é a amoxicilina/clavulanato, embora sem fortes evidências que apoiem esta recomendação. As diretrizes da Sociedade de Doenças Infecciosas da América para o diagnóstico e manejo de infecções da pele e dos tecidos moles de 2014 recomendavam a amoxicilina/clavulanato como antibiótico preventivo de escolha para

reduzir complicações, evitando infecções secundárias de mordidas de animais que não sejam cobras(92). No entanto, Sachett et al.(59) relataram que amoxicilina/clavulanato apresenta baixa eficácia na prevenção de infecções secundárias de acidentes ofídicos em serpentes do gênero *Bothrops* na Amazônia Ocidental Brasileira. Da mesma forma, em outro estudo baseado em uma experiência de 10 anos em um centro médico no norte de Taiwan, a amoxicilina/clavulanato por si só não pareceu conveniente para o tratamento empírico ou definitivo de infecções de tecidos moles após mordida de cobra(82). Nesse último estudo, os autores aconselharam usar a combinação de amoxicilina/clavulanato com ciprofloxacina ou escolher piperacilina/tazobactam por via parenteral.

Résièrre et al.(90), indica que os antibióticos de primeira linha mais apropriados eram as cefalosporinas de terceira geração que deveriam ser preferidas em pacientes com *B. lanceolatus* e sinais de infecção local. No entanto, uma vez que o uso sistemático de antibiótico profilático em pacientes vítimas de acidente ofídico ainda é motivo de debate(93), o uso de antibióticos em acidentes causados por *B. lanceolatus* deve ser restrito a casos em que haja evidência de infecção.

Dados de diversidade bacteriana derivada de abscessos e a eficácia do uso de Gentamicina ou Penicilina G para um possível controle foram apresentados(74), bem como, em outro estudo, a sensibilidade das bactérias ao Cloranfenicol, Ampicilina e Penicilina G, associado a Tetraciclina (anaeróbios)(58).

Ao avaliar o uso do cloranfenicol em associação com gentamicina por via intravenosa, no entanto, não apresentaram diferença estatística entre os grupos tratados e não tratados em acidentes ofídicos crotálicos(94). Assim como em outra pesquisa, o uso da amoxicilina como prevenção de infecções secundárias, não teve nenhum benefício(95). Em geral, esses estudos não foram guiados pela investigação dos agentes bacterianos responsáveis pela infecção no local da picada de cobra naquela área. De fato, mesmo para fins de tratamento de rotina, o diagnóstico de infecção secundária é baseado principalmente em características clínicas sem confirmação microbiológica seguida do perfil de resistência antimicrobiana(59).

O controle das infecções secundárias com o uso de antibióticos de amplo espectro, deveria ser observado com a realização de hemocultura (concomitante com a antibioticoterapia) visando um melhor conhecimento das bactérias envolvidas e a possibilidade de se encontrar cepas resistentes aos medicamentos de uso segundo como protocolo. Como um exemplo desse fato, observou-se um caso de abscesso

onde a bactéria isolada (*Morganella morganii*) apresentou uma sensibilidade somente a antibióticos de 3ª e 4ª gerações de cefalosporinas(96).

1.5 JUSTIFICATIVA

As complicações resultantes de acidente ofídico, caracterizam-se como uma questão significativa para a saúde dos pacientes, e o tratamento de infecção secundária, necrose e síndrome compartimental tem sido motivo de controvérsia, em função da falta de padronização sobre conceitos e protocolos de gestão. As mais comuns são alterações cutâneas e ainda não há protocolos para o tratamento. As infecções secundárias ao acidente ofídico parecem oscilar em prevalência nas diferentes regiões, no entanto, na Amazônia brasileira esse índice chega a 44,1%(59).

A possibilidade de reduzir os efeitos locais por meio de medicamentos com atividade anti-inflamatória, antibioticoterapia precoce para infecção secundária e novos tratamentos complementares precisam ser mais bem investigadas, observando as boas práticas clínicas.

Diante do exposto é flagrante a necessidade de avaliar as infecções secundárias resultantes de acidentes ofídicos para subsidiar dados que colaborem para estabelecer condutas clínicas preventivas e curativas que contribuam para a diminuição de agravos e maior resolutividade dos danos à saúde, relacionado à essas infecções.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Caracterizar as infecções secundárias locais no acidente ofídico em um centro de referência.

2.2 ESPECÍFICOS

- Descrever o tratamento com antibiótico empregado.
- Identificar as principais bactérias encontradas no exame de cultura.
- Verificar os desfechos clínicos e cirúrgicos dessas infecções.
- Propor uma nota técnica sobre as condutas diante das infecções secundárias no acidente ofídico.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal e retrospectivo. Segundo Jurema e Queiroz(97), “o método quantitativo justifica seu uso pela facilidade de aplicação dos instrumentos de recolha, pela possibilidade de uso constante de métodos estatísticos, baixo custo operacional e rapidez nos resultados de pesquisa”.

O estudo é do tipo exploratório, pois para Marconi e Lakatos(98), afirmam que no estudo exploratório “uma variedade de procedimentos de coleta de dados pode ser utilizada, como entrevista, observação participante, análise de conteúdo, etc.” (p. 28).

Piovesan e Temporini(99), definem o estudo exploratório como um estudo preliminar cujo o objetivo principal é familiarizar-se com o fenômeno de modo que um estudo maior seja projetado com maior compreensão e precisão, para isso, é necessário que se faça o uso de uma variedade de técnicas de pesquisa.

3.2 LOCAL DE ESTUDO

O estudo foi realizado na Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD) localizada no município de Manaus, Amazonas, Brasil. A unidade foi escolhida por ser considerada centro de referência nacional e internacional para o manejo de doenças tropicais como leishmaniose, malária e arboviroses e agravos ocasionados por animais peçonhentos como acidentes ofídicos, escorpionismo, araneísmo, etc.

A FMT-HVD atende pacientes tanto da cidade de Manaus, quanto oriundos do interior do estado com uma média de 200 acidentes ofídicos por ano, e cerca de 40% desses acidentes evoluem para infecção secundária.



Figura 8: Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado
Fonte: Costa(100).

3.3 AMOSTRA

Os dados para este estudo foram retirados dos prontuários eletrônicos do programa de registro denominado “*i-Doctor*”. Prontuários de pacientes vítimas de acidente ofídico, que desenvolveram infecção secundária atendidos entre janeiro de 2017 a dezembro de 2018.

As variáveis analisadas foram:

- 1) dados epidemiológicos: área de procedência, ocupação, zona de ocorrência, data e hora do acidente, tempo decorrido entre acidente e admissão, se o animal causador foi levado e identificação do gênero da serpente;
- 2) dados clínicos: tipo de acidente, local afetado, classificação e respectivo número de ampolas de SAV, manifestações locais e sistêmicas;
- 3) laboratoriais: hemograma completo e bioquímica;
- 4) manifestações locais: sangramento, edema, inflamação, infecção secundária.

Para informações detalhadas das variáveis avaliadas o protocolo de pesquisa completo pode ser consultado (APÊNDICE A).

No ano de 2017, foram atendidos 288 pacientes vítimas de ofidismo, onde 58 apresentaram infecção secundária. Em 2018 o total de atendimentos com queixa de ofidismo foi 257, dos quais 69 apresentaram diagnóstico de infecção secundária. Totalizando no biênio 545 atendimentos a vítimas de acidente ofídico de pacientes da região amazônica. Foram selecionados prontuários dos pacientes com diagnóstico de infecção secundária, aqueles sem esta informação não entraram no estudo.

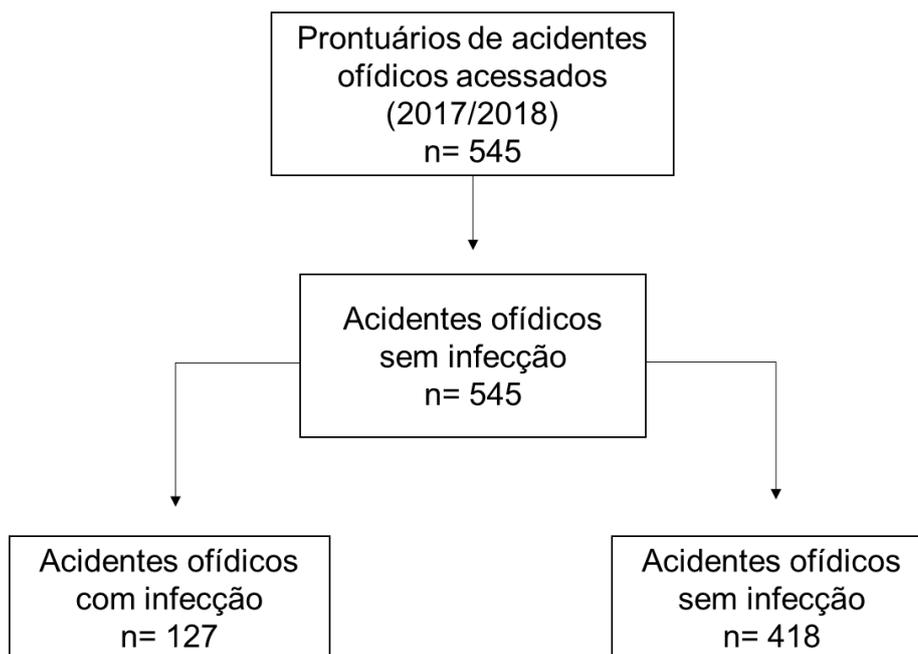


Figura 9: Fluxograma da análise dos prontuários.

3.3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os pacientes elegíveis para o estudo cumpriram os seguintes critérios:

- Prontuários de vítimas de acidente ofídico atendidos entre janeiro de 2017 e dezembro de 2018;
- Prontuários de pacientes com diagnóstico de infecção secundária;

3.3.2 DEFINIÇÃO DE INFECÇÃO SECUNDÁRIA

A infecção secundária ao acidente botrópico, é definida como a presença de celulite e/ou abscesso(101) até 48 horas após a admissão.

Sachett et al.(59) definiram a celulite pela presença de sinais locais de inflamação (eritema, edema, calor e dor) associada à febre, leucocitose, linfangite e/ou linfadenite. Já o abscesso foi caracterizado pela presença de lesão individualizada, flutuante, apresentando secreção purulenta ou sero-purulenta. Por outro lado, Rosiere et al.(102) definiram a infecção secundária em seu estudo como a presença de pelo menos dois sinais sugestivos locais ou a presença de febre e/ou calafrios e um sinal sugestivo local. A febre foi definida como temperatura corporal acima de 38 ° C, medida com termômetro timpânico. Os sinais locais sugestivos de infecção da ferida incluíram dor, eritema, calor local, inchaço, linfangite, purulência, cicatrização retardada, crepitação nos tecidos moles, tecido de granulação descorado e friável e quebra ou deiscência da ferida(103,104).

No entanto, os pacientes incluídos neste estudo, não foram diagnosticados com infecção secundária baseados num protocolo específico. Foram portanto guiados por avaliação médica, por meio de critérios clínicos e laboratoriais.

3.4 DESFECHO

O desfecho foi considerado como surgimento de infecção secundária em pacientes com envenenamento causado por acidente ofídico.

3.6 ANÁLISE DE DADOS

Foi estruturado um banco de dados no Programa Excel 2016 e foi utilizado o software Epi Info 7.2.6 TM. Foi realizada análise descritiva das frequências absolutas e relativas de variáveis epidemiológicas, clínicas e laboratoriais de pacientes vítimas de acidentes ofídicos que desenvolveram infecção secundária.

3.7 QUESTÕES ÉTICAS

O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Estado do Amazonas (Parecer: 713.140 (ANEXO I).

O projeto é parte integrante do projeto intitulado “Acidentes envolvendo animais peçonhentos: avaliação da notificação do agravo na rede de atenção à saúde do Amazonas.”

Por se tratar de uma pesquisa envolvendo prontuários com dados pessoais dos pacientes, foram atendidos os critérios do TCUD com relação ao sigilo de informações e resguardo da identificação dos indivíduos.

4 RESULTADOS

Foram avaliados 545 casos de acidente ofídico atendidos entre 2017 e 2018 na Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado que desenvolveram infecção secundária após acidente, totalizando 23,3% (127) de todos os acidentes ofídicos acessados no período de estudo por apresentarem infecção secundária.

A maioria dos casos era do sexo masculino 79,5% (101), a faixa etária mais acometida foi de 16 a 45 anos 50,4% (64) e os agricultores totalizaram 22,0% (28) dos casos, no entanto, percebeu-se alto número de ocupação não informada no prontuário 52,0% (66) (Tabela 1).

Tabela 1: Distribuição dos casos de acidente ofídico com infecção secundária segundo variáveis sociodemográficas.

Variáveis	Ano do Acidente		Total n (%)
	2017 n (%)	2018 n (%)	
Sexo			
Masculino	50 (86,2)	51 (73,9)	101 (79,5)
Feminino	08 (13,8)	18 (26,1)	26 (20,5)
Faixa etária			
0-15	06 (10,3)	14 (20,3)	20 (15,7)
16-45	28 (48,3)	36 (52,2)	64 (50,4)
46-60	13 (22,4)	12 (17,4)	25 (19,7)
>60	11 (19,0)	07 (10,1)	18 (14,2)
Profissão			
Agricultor	12 (20,7)	16 (23,3)	28 (22,0)
Aposentada	-	01 (1,4)	1 (0,8)
Barqueiro	-	01 (1,4)	1 (0,8)
Domestica	-	01 (1,4)	1 (0,8)
Estudante	02 (3,5)	17 (24,7)	19 (15,0)
Garimpeiro	-	01 (1,4)	1 (0,8)
Motorista	-	02 (3,0)	2 (1,5)
Mototaxista	-	01 (1,4)	1 (0,8)
Pescador	01 (1,7)	03 (4,4)	4 (3,1)
Pedreiro	01 (1,7)	-	1 (0,8)
Soldado	-	01 (1,4)	1 (0,8)
Veterinário	-	01 (1,4)	1 (0,8)
Não informado	42 (72,4)	22 (34,8)	66 (52,0)

A sazonalidade apresentada pelos acidentes, oscilou entre os meses dos anos, com um visível decréscimo no mês de setembro (03 casos) (Figura 9).

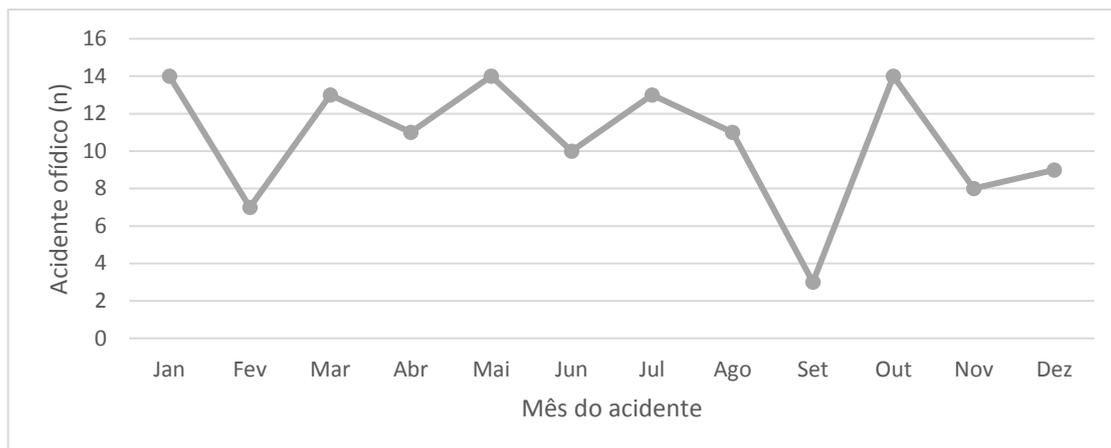


Figura 10: Sazonalidade dos casos de acidente ofídico com infecção secundária.

Os membros inferiores foram o local mais afetados pela picada 87,4% (111), a zona rural apresentou maiores taxas de acidentes 81,9% (104). Em apenas 86,6% (110) dos prontuários havia informação do tempo decorrido entre a picada e o atendimento, e desses, 60,9% (67) foram atendidos em tempo entre 3 e 6 horas pós o acidente, 48,8% (62) dos envenenamentos foram classificados como casos moderados e 90,2% (110) dos pacientes, receberam a soroterapia (Tabela 2).

Tabela 2: Distribuição dos casos de acidente ofídico com infecção secundária segundo informações específicas do acidente.

Variáveis	Ano do Acidente		Total n (%)
	2017 n (%)	2018 n (%)	
Local da picada			
Membros superiores	07 (12,1)	06 (8,7)	13 (10,2)
Membros inferiores	50 (86,2)	61 (88,4)	111 (87,4)
Cabeça	-	02 (2,9)	02 (1,6)
Não informado	01 (1,7)	-	01 (0,8)
Zona de ocorrência			
Rural	44 (75,9)	60 (87,0)	104 (81,9)
Urbana	03 (5,2)	02 (2,9)	05 (3,9)
Periurbana	02 (3,4)	06 (8,7)	08 (6,3)
Não informado	09 (15,5)	01 (1,4)	10 (7,9)
Tempo atendimento (horas)			
0 – 6	22 (53,6)	45 (65,2)	67 (60,9)
7 – 24	15 (36,6)	16 (23,2)	31 (28,2)
>24	04 (9,8)	08 (11,6)	12 (10,9)
Classificação do acidente			
Leve	03 (5,2)	11 (15,9)	14 (11,0)
Moderado	24 (41,4)	38 (55,1)	62 (48,8)
Grave	12 (20,7)	16 (23,2)	28 (22,0)
Não informado	19 (32,7)	04 (5,8)	23 (18,2)
Soroterapia			

Sim	53 (91,4)	62 (89,9)	110 (90,2)
Não	05 (8,6)	07 (10,1)	12 (9,8)
Número de ampolas			
2 – 4	08 (15,1)	07 (12,5)	15 (13,7)
5 – 8	29 (54,7)	33 (58,9)	62 (56,8)
>9	16 (30,2)	16 (28,6)	32 (29,3)

O edema foi o sinal clínico local mais observado, totalizando 95,3% dos pacientes. Em apenas 61,5% (79) dos prontuários havia informação sobre a lesão elementar nos pacientes, e dessas, o flictena totalizou 21,3% (27). Exsudato purulento e sanguinolento foram observados em 13,4% (17) dos pacientes, respectivamente. A necrose foi observada em 32,3% (41) dos pacientes (Tabela 3).

Tabela 3: Sinais clínicos apresentados pelos pacientes com infecção secundária após acidente ofídico.

Variáveis	Ano do Acidente		Total n (%)
	2017 n (%)	2018 n (%)	
Manifestações locais*			
Dor	52 (89,6)	65 (94,2)	117 (92,1)
Edema	54 (93,1)	67 (97,1)	121 (95,3)
Equimose	12 (20,7)	35 (50,7)	47 (37,0)
Inflamação	13 (22,4)	19 (27,5)	32 (25,2)
Manifestações sistêmicas*			
Vômito	06 (10,3)	11 (15,9)	17 (13,4)
Visão turva	-	05 (7,2)	05 (3,9)
Febre	02 (3,4)	03 (4,3)	05 (3,9)
Lesão elementar*			
Celulite	02 (3,4)	04 (5,8)	06 (4,7)
Exoneração	06 (10,3)	11 (15,9)	17 (13,4)
Flictena	13 (22,4)	14 (20,3)	27 (21,3)
Nódulo	01 (1,7)	01 (1,4)	02 (1,6)
Pústula	01 (1,7)	02 (2,9)	03 (2,4)
Úlcera	02 (3,4)	21 (30,4)	23 (18,1)
Exsudato da lesão*			
Purulento	05 (8,6)	12 (17,4)	17 (13,4)
Sanguinolento	09 (15,5)	08 (11,6)	17 (13,4)
Seroso	01 (1,7)	06 (8,7)	07 (5,5)
Seropurulento	03 (5,2)	05 (7,2)	08 (6,3)
Serosanguinolento	07 (12,1)	09 (13,0)	16 (12,6)
Não informado	-	02 (2,9)	02 (1,6)
Tipo de tecido na lesão			
Necrose	14 (24,1)	27 (39,1)	41 (32,3)
Granulação	19 (32,8)	07 (10,2)	26 (20,5)
Não informado	25 (43,1)	35 (50,7)	60 (47,2)
Perda de tecido			
Superficial	15 (25,9)	05 (7,2)	20 (15,7)
Parcial	42 (72,4)	62 (89,9)	104 (81,9)

Total	01 (1,7)	02 (2,9)	03 (2,4)
Uso de produto tópico			
Sim	03 (5,2)	06 (8,7)	09 (7,1)
Não informado	55 (94,8)	63 (91,3)	118 (92,9)

*Para estas manifestações, os pacientes podem apresentar uma ou mais, simultaneamente.

Em apenas 3,9% (05) dos pacientes, realizou-se o exame de cultura, e desses, apenas 01 (um) paciente apresentou crescimento bacteriano de *Proteus mirabilis*.

Para o tratamento da infecção secundária foi empregado o uso de antibióticos. A clindamicina foi o medicamento mais utilizado como primeira escolha 82,7% (105). Naqueles casos em que o antibiótico de primeira escolha não reverteu a infecção, foi empregado o segundo esquema terapêutico em 24,4% (31) dos casos. Neste segundo esquema de tratamento, a clindamicina também foi o medicamento mais utilizado 29,0% (09). Alguns casos necessitaram de intervenção cirúrgica e a drenagem de abscesso que foram realizados em 76,5% (49) dos casos (Tabela 4).

Tabela 4: Antibióticos e desfecho cirúrgico utilizados para tratamento da infecção secundária pós acidente ofídico.

Variáveis	N	%
Antibiótico utilizado		
Amoxicilina + Clavulanato	03	2,3
Ampicilina + Sulbactam	03	2,3
Cefalexina	02	1,6
Cefalotina	04	3,2
Cefalotina + Cefalexina	01	0,8
Ceftriaxona	06	4,7
Ciprofloxacino	01	0,8
Clindamicina	105	82,7
Gentamicina	01	0,8
Metronidazol	01	0,8
Antibioticoterapia (esquema 2)		
Sim	31	24,4
Antibiótico utilizado		
Amoxicilina + Clavulanato	02	6,5
Ampicilina + Sulbactam	02	6,5
Cefalexina	02	6,5
Cefalotina	04	12,9
Ceftriaxona	05	16,1
Ciprofloxacino	02	6,5
Clindamicina	09	29,0
Gentamicina	01	3,2
Metronidazol	01	3,2
Penicilina Benzatina	01	3,2
Piperacilina + Tazobactan	01	3,2
Vancomicina	01	3,2

Desfecho cirúrgico		
Desbridamento	12	18,7
Desbridamento e drenagem de abscesso	02	3,1
Drenagem de abscesso	49	76,5
Fasciotomia	01	1,5

Tabela 5: Exames laboratoriais nos pacientes com infecção secundária pós acidente ofídico.

Exames laboratoriais	Média (±DP)
Eritrócitos (mil/mm ³)	5,9 (±10,5)
Hemoglobina g/dL	13,1 (±2,7)
Hematócrito (%)	39,8 (±5,8)
Leucócitos (mil/mm ³)	12,0 (±7,0)
Bastões (%)	0,5 (±1,5)
Linfócitos (%)	20,0 (±10,3)
Monócitos (%)	4,4 (±2,0)
Plaquetas	250,3 (±171,3)
Creatinina (mg/dL)	1,1 (±1,2)
TGO	52,1 (±52,1)
TGP	50,3 (±71,2)
Ureia (mg/dL)	34,6 (±17,8)
TC (min)	4,1 (±4,1)

Valores de Referência: Eritrócitos: 4.7 a 6.1 milhões/mm³; Hemoglobina: 13,0 a 16,0 g/dl; Hematócrito: 40,0 a 52,0 %; Leucócitos: 4.000 a 10.800/mm³; Bastões: 1 a 5%; Linfócitos: 20,0 a 51,1%; Monócitos: 1,70 a 9,30%; Plaquetas: 130.000 a 400.000/mm³; Creatinina: 0,5 a 1,2 mg/dL; TGO: 2 a 38 IU/L; TGP: 2 a 44 IU/L; Ureia: 10 a 45 mg/dL.

A relação de exames laboratoriais solicitados na rotina hospitalar revela a inexistência de marcadores como VHS, PCR e fibrinogênio, importantes para o diagnóstico e acompanhamento de infecção secundária. Dos exames laboratoriais realizados na admissão dos pacientes, os leucócitos e as transaminases (TGO e TGP) apresentaram valores alterados (Tabela 5).

5 DISCUSSÃO

A infecção secundária constitui uma das principais complicações resultantes do acidente ofídico, caracterizada principalmente por abscesso e necrose(18) e na Amazônia brasileira, cerca de 40% dos acidentes botrópicos evoluem para infecção secundária(59). No entanto, ressalta-se que a frequência pode variar de acordo com a região(105).

Nesse estudo, a infecção secundária foi observada em 23,3% (127) dos casos analisados, sendo inferior à frequência encontrada em estudos realizados na região (57,83). Sabe-se que infecção está relacionada também com a microbiota oral de serpentes a qual compreende uma ampla variedade de microrganismos aeróbios e anaeróbios, incluindo Enterobacteriaceae, principalmente *Morganella spp.* e *Escherichia coli*, *Streptococcus*, *Aeromonas spp.*, *Staphylococcus aureus* e *Clostridium spp*(106). Em um estudo mais abrangente(58) realizou-se o isolamento e caracterização bacteriana do material de 99 abscessos de acidentes causados por serpentes do gênero *Bothrops* em Goiás, entre 1984 e 1988. Dos 15 microrganismos isolados prevaleceram *Morganella morganii*, *Escherichia coli* e *Providencia sp*, com 44,4%, 20,2% e 13,1% das amostras, respectivamente. Em outro estudo(106) é descrita a flora bacteriana oral de serpentes *Bothrops jararaca* do Estado de São Paulo, indicando como mais frequentes *Streptococcus* do grupo D, *Enterobacter sp.*, *Providencia rettgeri*, *Providencia sp.*, *Escherichia coli*, *Morganella morganii* e *Clostridium sp*.

A diferença de microrganismo patogênicos encontrados na microbiota oral das serpentes pode ter contribuído para a diferença na frequência das infecções encontrada neste estudo, pois a correlação entre a microbiota oral das serpentes venenosas (especialmente as do gênero *Bothrops*) e as bactérias encontradas nas infecções secundárias e abscessos é sugerida. Entretanto, um estudo(107) mostrou que existe uma diferença quantitativa entre as bactérias da cavidade oral das serpentes e aquelas encontradas em infecções secundárias e abscessos, o que implica em um grande potencial para a contribuição nesse tipo de sequela(107). Contudo, há evidências de que a infecção pode não estar necessariamente associada à flora bucal da serpente, mas também a distúrbios locais induzidos pelo veneno(59).

Os indivíduos do sexo masculino e agricultores foram os mais afetados pelos acidentes, assim como visto em outros estudos(108–110), fato este que contribui

significativamente para o aumento da incidência desses casos, especialmente em zonas rurais onde há maior exposição da população a áreas de risco(110).

Nos acidentes ofídicos, 39,1% foram atendidos a partir de 7 horas após o acidente, podendo contribuir para a incidência de infecção secundária, pois quanto maior o tempo decorrido entre a picada e o atendimento, maiores as chances dessas complicações(111). Assim, o atendimento tardio pode aumentar em até 8 vezes o índice de letalidade no acidente ofídico(112). Na região Amazônica, a distância para instalações médicas torna-se um grande obstáculo, pois as vítimas precisam percorrer longas distâncias até os serviços de saúde, sendo propensas a complicações devido a peculiaridades geográficas(113). Isso resulta em acesso prejudicado aos serviços de saúde para o fornecimento da soroterapia, determinando, portanto, o uso da medicina tradicional como uma opção de tratamento(114), incluindo torniquete(57,105,115,116) e outras diversas práticas tradicionais(117)(118) contribuindo para o surgimento de infecções secundárias.

Nas infecções secundárias, o tratamento primordial ocorre com a utilização de antibioticoterapia. Neste estudo, em poucos pacientes foi realizado o exame cultura e um paciente apresentou crescimento bacteriano para *Proteus mirabilis*. Essa é uma bactéria gram-negativa aeróbica, encontrada tanto no material coletado de feridas causadas por acidente ofídico(104), quanto na cavidade oral da serpente(119).

Os resultados observados demonstraram que a clindamicina foi o antibiótico de primeira e segunda escolha mais utilizado para tratamento das infecções secundárias ao acidente ofídico. As recomendações terapêuticas de antibioticoterapia incluem antimicrobianos com atividade sobre bacilos gram-negativos, gram-positivos e anaeróbios, tais como cloranfenicol e amoxicilina associada ao ácido clavulânico(101). Pacientes que evoluem com outras infecções bacterianas de tecidos moles como a erisipela devem ser tratados com penicilina, definindo-se dose e via de acordo com a gravidade do caso. Dados de diversidade bacteriana derivada de abscessos e a eficácia do uso de Gentamicina ou Penicilina G para um possível controle foram apresentados(104), bem como, em outro estudo, a sensibilidade das bactérias ao Cloranfenicol, Ampicilina e Penicilina G, associado a Tetraciclina (anaeróbios)(58). Inicialmente recomendado em protocolo (120–123), um estudo mais direcionado(57) demonstrou que a eficácia do Cloranfenicol pode ser utilizado, corroborando com outros trabalhos que demonstram uma sensibilidade muito variável dos microrganismos a diversos antibióticos(74).

Um outro estudo procedeu com uma ampla pesquisa de antibiograma em abscessos causados por acidente botrópico e sugeriu o uso profilático de Cloranfenicol no tratamento dessas infecções secundárias, por ser conhecidamente ativo contra a maioria das bactérias aeróbicas e anaeróbicas encontradas(58). Entretanto, um ensaio clínico demonstrou que o cloranfenicol administrado por via oral (500 mg a cada seis horas por cinco dias) não apresentou efeito profilático para infecções locais em 251 pacientes vítimas de acidentes botrópicos(57). Assim como o uso preemptivo da amoxicilina/clavulanato não foi eficaz na prevenção de infecções secundárias por picadas de serpente do gênero *Bothrops na Amazônia brasileira*(59).

Até o momento não existe padronização da conduta médica com relação ao controle e tratamento das infecções secundárias nos acidentes ofídicos com o uso de antibióticos de amplo espectro, porém deve-se atentar para a realização de hemocultura (antes da antibioticoterapia) objetivando um melhor conhecimento das bactérias envolvidas e a possibilidade de se encontrar cepas resistentes aos medicamentos de uso conforme protocolo. Para exemplificar essa necessidade, foi observado um caso de abscesso em que a bactéria isolada (*Morganella morganii*) demonstrou resistência a uma diversidade de antibióticos e sensibilidade apenas a antibióticos de terceira e quarta gerações de cefalosporinas(124).

A administração preventiva de antibióticos em pacientes com acidente ofídico deve ser considerada apenas naqueles com sinais locais graves de envenenamento e empírica naqueles com sinais locais ou gerais de infecção, independentemente do grau de envenenamento(80)

A evolução das infecções secundárias na pele pode se manifestar com celulite e abscesso, sendo este último recomendado a drenagem e o desbridamento que foram os desfechos cirúrgicos mais utilizados nos pacientes analisados nesse estudo. De acordo com as recomendações do ministério da Saúde(125), o desbridamento cirúrgico deve ser realizado nos casos de botulismo por ferimento, referencialmente após o uso do soro antitotrópico, mesmo naqueles casos em que a ferida estiver em bom aspecto. Essas medidas são amplamente utilizadas no manejo dos casos de infecção secundária ao acidente ofídico e são considerados a base do tratamento(53,126).

Na avaliação clínica do paciente, os exames laboratoriais podem colaborar no acompanhamento da evolução do caso. Nos pacientes avaliados, os leucócitos e as transaminases apresentaram valores alterados, entretanto sabe-se que marcadores

laboratoriais como altos níveis de fibrinogênio, alanina transaminase e proteína C reativa, podem estar alterados em casos de infecção secundária ao acidente ofídico sugerindo que tais marcadores possam auxiliar no diagnóstico dessas infecções associadas a sinais clínicos de celulite e abscessos(59).

Esse estudo apresentou algumas limitações ao utilizar a análise por meio de prontuários, como possível omissão de informações importantes da avaliação clínica e laboratorial, por falta de registro dos profissionais de saúde. Outra limitação foi a falta de identificação das bactérias envolvidas na infecção secundária , uma vez que o tratamento na maioria dos casos foi realizado de forma presumível quanto à bactéria.

6 CONCLUSÃO

Os acidentes que evoluíram para infecção secundária foram mais comuns em homens, com idade economicamente ativa, além de serem agricultores ou estudantes. Os locais mais afetados nos acidentes foram os membros inferiores e a maioria dos acidentes ocorreu em área rural. Prevaleram os acidentes classificados como moderados e a maioria dos pacientes recebeu soroterapia antibiótica, o tempo de atendimento foi em média seis horas após acidente. A lesão elementar apresentada pela maioria foi a flictena, com exsudato purulento e tecido necrosado. O antibiótico mais utilizado foi a clindamicina e a drenagem de abscesso e o desbridamento foram os desfechos cirúrgicos mais empregados. Os leucócitos e as transaminases foram os exames laboratoriais que apresentaram valores alterados nos pacientes e possuem relação com o processo infeccioso.

Não foi possível identificar as bactérias envolvidas na infecção, pois o tratamento foi prescrito em sua maioria de forma presumível, sendo assim, sugerimos a realização de hemocultura de rotina no intuito de se esclarecer melhor possíveis espécies envolvidas como agravantes no processo infeccioso e/ou espécies com cepas multirresistentes. Abrindo caminhos para novas pesquisas quanto a interação da microbiota circulante da pele e da cavidade oral da serpente.

Um protocolo específico para tratamento de infecções cutâneas locais em casos de acidente ofídico não foi identificado, e os resultados do nosso estudo demonstram a importância da implementação de diretrizes específicas destinadas à padronizar o manejo clínico dessas vítimas. Para isso, sugere-se a utilização da nota técnica (APENDICE B) construída através dos resultados deste estudo, a qual contém critérios importantes para colaborar na assistência prestada pelos profissionais da saúde.

REFERÊNCIAS

1. Barbosa A, Silva J, Cardoso M, Meneses J, Cunha M, Haddad J, et al. Distribuição espacial de acidentes escorpiônicos em Belo Horizonte, Minas Gerais, 2005 a 2009. *Arq Bras Med Vet Zootc*. 2014;66(3):721–30.
2. Pinho FMO, Oliveira ES, Faleiros F. Acidente ofídico no estado de Goiás. *Rev Assoc Med Bras*. 2004;50(1):93–6.
3. Temprano G, Aprea P, Dokmetjian JC. La producción pública de antivenenos en la Región de las Américas como factor clave en su accesibilidad. *Rev Panam Salud Publica*. 2017;41(1):1–7.
4. Kasturiratne A, Wickremasinghe AR, de Silva N, Gunawardena NK, Pathmeswaran A, Premaratna R, et al. The Global Burden of Snakebite: A Literature Analysis and Modelling Based on Regional Estimates of Envenoming and Deaths. Winkel K, editor. *PLoS Med*. 2008 Nov 4;5(11):e218.
5. Cardoso J. Acidentes por Animais Peçonhentos na Coordenação de Zoonoses e Animais Peçonhentos. Saúde M da, editor. Brasília; 1993.
6. Hess PL, Squaialla-Baptista CC. Toxinas animais: Serpentes da família Colubridae e seus venenos. *Estud Biol Ambient Divers*. 2012;34(421):135.
7. Bochner R, Struchiner CJ. Acidentes por animais peçonhentos e sistemas nacionais de informação. *Cad Saude Publica*. 2002;18(3):735–46.
8. Brasil Ministério da Saúde. DATASUS - Acidentes por animais peçonhentos [Internet]. Secretaria Executiva. 2017 [cited 2019 May 22]. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203&id=29878153&VObj=http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinannet/cnv/animais>
9. Chippaux JP. Snake-bites: Appraisal of the global situation. *Bull World Health Organ*. 1998;76(5):515–24.
10. Warrell DA. Venomous Bites, Stings, and Poisoning. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2012;26(2):207–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2012.03.006>
11. Feitosa EL, Sampaio VS, Salinas JL, Queiroz AM, 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. *PLoS One*. 2015;10(7):1–15.
12. Habib AG, Kuznik A, Hamza M, Abdullahi MI, Chedi BA, Chippaux JP, et al. Snakebite is Under Appreciated: Appraisal of Burden from West Africa. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(9):4–11.
13. Gutiérrez JM, Theakston RDG, Warrell DA. Confronting the Neglected Problem of Snake Bite Envenoming: The Need for a Global Partnership. *PLoS Med*. 2006;3(6):727–31.
14. Chippaux J. Epidemiology of envenomations by terrestrial venomous animals

in Brazil based on case reporting : from obvious facts to contingencies. ???
[Internet]. 2015;1–17. Available from: ???

15. 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. *PLoS One*. 2018;13(12):1–15.
16. 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. *PLoS One*. 2015;10(7).
17. Hui Wen F, Monteiro WM, Moura da Silva AM, Tambourgi D V., Mendonça da Silva I, Sampaio VS, et al. Snakebites and Scorpion Stings in the Brazilian Amazon: Identifying Research Priorities for a Largely Neglected Problem. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(5):e0003701.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos. Brasília: Ministério da Saúde; 2001. 120 p.
19. Mendonça-da-Silva I, Magela Tavares A, Sachett J, Sardinha JF, Zapparoli L, Gomes Santos MF, et al. Safety and efficacy of a freeze-dried trivalent antivenom for snakebites in the Brazilian Amazon: An open randomized controlled phase IIb clinical trial. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(11):1–21.
20. Ranawaka UK, Laloo DG, de Silva HJ. Neurotoxicity in Snakebite-The Limits of Our Knowledge. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(10).
21. Mehta S, Sashindran V. Clinical Features And Management Of Snake Bite. *Med J Armed Forces India* [Internet]. 2011;58(3):247–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0377-1237\(02\)80140-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0377-1237(02)80140-X)
22. Isbister GK, Brown SGA, Page CB, McCoubrie DL, Greene SL, Buckley NA. Snakebite in Australia: A practical approach to diagnosis and treatment. *Med J Aust*. 2013;199(11):763–8.
23. Kini RM. Excitement ahead: Structure, function and mechanism of snake venom phospholipase A2 enzymes. *Toxicon*. 2003;42(8):827–40.
24. Dimitrova N, Zamudio JR, Jong RM, Soukup D, Resnick R, Sarma K, et al. Snake Venom Cytotoxins, Phospholipase A2 s, and Zn²⁺ - dependent Metalloproteinases: Mechanisms of Action and Pharmacological Relevance. *J Clin Toxicol*. 2014;4(1):736–40.
25. Gutiérrez JM, Rucavado A. Snake venom metalloproteinases: Their role in the pathogenesis of local tissue damage. *Biochimie*. 2000;82(9–10):841–50.
26. Warrell DA. Snake bite. *Lancet*. 2010;375(4):77–88.
27. Vidal N. Colubroid systematics: Evidence for an early appearance of the venom apparatus followed by extensive evolutionary tinkering. *J Toxicol - Toxin Rev*. 2002;21(1–2):21–41.

28. Fry BG, Vidal N, van der Weerd L, Kochva E, Renjifo C. Evolution and diversification of the Toxicofera reptile venom system. *J Proteomics* [Internet]. 2009;72(2):127–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jprot.2009.01.009>
29. Bon C. Pharmacokinetics of venom toxins and their modification by antivenom therapy. *J Toxicol - Toxin Rev.* 2003;22(1):129–38.
30. Tasoulis T, Isbister GK. A review and database of snake venom proteomes. *Toxins (Basel)*. 2017;9(9).
31. Chippaux JP. Review Article Snake Venom Variability: Methods of Study. *North.* 1991;(11):1279–303.
32. Manley G. Phospholipase A2 Biochemistry. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2009;23(1):233–6.
33. Arni RK, Ward RJ. Phospholipase A2 - A structural review. *Toxicon.* 1996;34(8):827–41.
34. Takeda S, Takeya H, Iwanaga S. Snake venom metalloproteinases: Structure, function and relevance to the mammalian ADAM/ADAMTS family proteins. *Biochim Biophys Acta - Proteins Proteomics* [Internet]. 2012;1824(1):164–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbapap.2011.04.009>
35. Matsui T, Fujimura Y, Titani K. Snake venom proteases affecting hemostasis and thrombosis. *Biochim Biophys Acta - Protein Struct Mol Enzymol.* 2000;1477(1–2):146–56.
36. Serrano SMT, Maroun RC. Snake venom serine proteinases: Sequence homology vs. substrate specificity, a paradox to be solved. *Toxicon.* 2005;45(8):1115–32.
37. Fox JW. A brief review of the scientific history of several lesser-known snake venom proteins: L-amino acid oxidases, hyaluronidases and phosphodiesterases. *Toxicon* [Internet]. 2013;62:75–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxicon.2012.09.009>
38. Guo C, Liu S, Yao Y, Zhang Q, Sun MZ. Past decade study of snake venom l-amino acid oxidase. *Toxicon* [Internet]. 2012;60(3):302–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxicon.2012.05.001>
39. Iwanaga S, Suzuki T. Enzymes in snake venom. In: Springer, editor. *Snake Venoms*. Berlin/Heidelberg, Germany; 1979. p. 61–158.
40. Aird SD. Ophidian envenomation strategies and the role of purines. *Toxicon.* 2002;40(4):143–56.
41. Ouyang C, Huang T. Inhibition of platelet aggregation by 5' - nucleotidase purified from *Trimeresurus gramineus* snake venom. *Toxicon.* 1983;21(4):491–501.
42. Yamazaki Y, Morita T. Structure and function of snake venom cysteine-rich secretory proteins. *Toxicon.* 2004;44(3):227–31.

43. Ogawa T, Chijiwa T, Oda-Ueda N, Ohno M. Molecular diversity and accelerated evolution of C-type lectin-like proteins from snake venom. *Toxicon*. 2005;45(1):1–14.
44. Kamiguti AS, Zuzel M, Theakston RDG. Snake venom metalloproteinases and disintegrins: Interactions with cells. *Brazilian J Med Biol Res*. 1998;31(7):853–62.
45. Se P, Sachett J, Mota A, Valente SF, Peixoto HM, Lacerda M, et al. Stepping into a dangerous quagmire : Macroecological determinants of *Bothrops* envenomings , Brazilian Amazon. 2018;0065:1–15.
46. Souza IADE. CARACTERIZAÇÃO DAS MICROVESÍCULAS PRESENTES NO VENENO DE *Crotalus durissus terrificus* CARACTERIZAÇÃO DAS MICROVESÍCULAS PRESENTES NO VENENO DE *Crotalus durissus terrificus*. 2012;
47. Rodrigues R, Albuquerque R, Santana D, Laranjeiras DO, Protázio A, França FGR, et al. Record of the occurrence of *Lachesis muta* (Serpentes, Viperidae) in an Atlantic Forest fragment in Paraíba, Brazil, with comments on the species' preservation status. *Biotemas*. 2013;26(2):283–6.
48. Herpetofauna. Corais (Falsas & Verdadeiras) do Brasil [Internet]. [cited 2019 Jun 25]. Available from: <http://www.herpetofauna.com.br/Corais.htm>
49. Cardoso JLC. Animais Peçonhentos no Brasil: Biologia, Clínica e Terapêutica dos Acidentes. Sarvier, editor. São Paulo; 2003. 456–457 p.
50. Azevedo-Marques MM, Cupo P, Hering SE. Acidente crotálico. In: Sarvier, editor. Plantas Venenosas e Animais Peçonhentos. 2ª. São Paulo,; 1982. p. 161–7.
51. França FOS, Wen FH. Acidente laquélico. In: Sarvier, editor. Plantas Venenosas e Animais Peçonhentos. 2ª. São Paulo; 1982. p. 170–2.
52. França FOS, Malaque CMA. Acidente botrópico. In: Sarvier, editor. Animais Peçonhentos no Brasil – Biologia, Clínica e Terapêutica dos Acidentes. São Paulo; 2006. p. 540.
53. Garg A, Sujatha S, Garg J, Acharya NS, Parija SC. Wound infections secondary to snakebite. *J Infect Dev Ctries*. 2009;3(3):221–3.
54. Fonseca MG, Moreira WMQ, Cunha KC, Ribeiro ACMG, Almeida MTG. Oral microbiota of Brazilian captive snakes. *J Venom Anim Toxins incl Trop Dis*. 2009;15(1):54–60.
55. Warell DA. Animal toxins. In: Saunders, editor. Manson's Tropical Diseases. 21ª. London; 2003.
56. Paula RCMF. Perfil Epidemiológico Dos Casos De Acidentes Ofídicos Atendidos No Hospital De Doenças Tropicais De Araguaína-To (Triênio 2007-2009). Dissertação. 2010;104.
57. Jorge MT, Malaque C, Ribeiro LA, Fan HW, Cardoso JLC, Nishioka SA, et al.

- Failure of chloramphenicol prophylaxis to reduce the frequency of abscess formation as a complication of envenoming by Bothrops snakes in Brazil: Q double-blind randomized controlled trial. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2004;98(9):529–34.
58. Andrade J o G s de. Estudo Bacteriológico De a B S C E S S O S Causados Por Picada De Serpentes Do. 1989;31(6):363–7.
 59. 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. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11(7):1–21.
 60. Jorge MT, Ribeiro LA, Silva MLR, Kusano EJU, Mendonça JS. Bacteria isolated from abscesso caused by Bothrops sp. bites. *Abstr Int Congr Infect Dis e Congr da Soc Bras Infectologia Rio Janeiro.* 1988;48:671.
 61. Jorge MT, Mendonça JS, Ribeiro LA, Cardoso JLC, Silva MLR. Bacilos Gram-negativos aeróbios em abscessos por acidente botrópico (resumo). *Rev Soc Bras Med Trop.* 1980;20(suppl):55.
 62. Jorge MT, Ribeiro LA, Da Silva MLR, Kusano EJU, de Mendonça JS. Microbiological studies of abscesses complicating Bothrops snakebite in humans: A prospective study. *Toxicon.* 1994;32(6):743–8.
 63. Nishioka SDA, Jorge MT, Silveira PVP, Ribeiro LA. South American rattlesnake bite and soft-tissue infection : report of a case Acidente crotálico e infecção de partes moles : relato de um caso. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2000;33(4):401–2.
 64. Arroyo O, Bolaños R, Muñoz G, others. The bacterial flora of venoms and mouth cavities of Costa Rican snakes. *Bull Pan Am Heal Organ [Internet].* 1980;14(3):280–285. Available from: http://hist.library.paho.org/English/BUL/ev14n3p280.pdf?origin=publication_detail
 65. Medeiros CR, Hess PL, Nicoleti AF, Sueiro LR, Duarte MR, Almeida-Santos SM, et al. Bites by the colubrid snake *Philodryas patagoniensis*: A clinical and epidemiological study of 297 cases. *Toxicon.* 2010;56(6):1018–24.
 66. Bruncker T, Fernandez B. Clostrídios aislados de culebras costarricenses. *Acta Med Costarric.* 1974;17:147-152.
 67. Draper CS, Walker RO, Lawler HE. Patterns of oral bacterial infection in captive snakes. *J Am Vet Med Assoc.* 1981;179:1223–6.
 68. Soveri T. Observations of bacterial diseases of captive snakes in Finland. *Nord Vet Med.* 1986;36:38–42.
 69. Soveri T, Seuna ER. Aerobic oral bacteria in healthy captive snakes. *Acta Vet Scand.* 1986;27:172–81.
 70. Quiroga M, Avila Aguero ML, Faingezich I. Abscess secondary to facial snakebite. *J Venom Anim Toxins.* 2000;6:261–70.

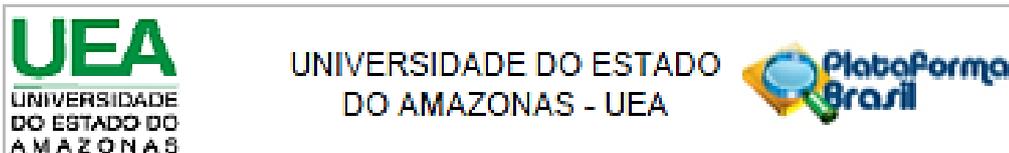
71. Hejnar P, Bardoň J, Sauer P, Kolář M. *Stenotrophomonas maltophilia* as a part of normal oral bacterial flora in captive snakes and its susceptibility to antibiotics. *Vet Microbiol.* 2007;121(3–4):357–62.
72. Blaylock RS. Normal oral bacterial flora from some southern African snakes. *Onderstepoort J Vet Res* [Internet]. 2001;68(3):175–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11769348>
73. Talan DA, Citron DM, Overturf GD, Singer B, Froman P, Goldstein EJC. Antibacterial activity of crotalid venoms against oral snake flora and other clinical bacteria. *J Infect Dis.* 1991;164(1):195–8.
74. Theakston RDG, Phillips RE, Looareesuwan S, Echeverria P, Makin T, Warrell DA. Bacteriological studies of the venom and mouth cavities of wild Malayan pit vipers (*Calloselasma rhodostoma*) in southern Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1990;84(6):875–9.
75. Bolaños R, Brunker T. Bacteriología del veneno y de las glándulas veneníferas de *Bothrops asper* y *Crotalus durissus durissus* de Costa Rica*. :27–9. Available from: <https://www.binasss.sa.cr/revistas/rccm/v4s1/art5.pdf>
76. Division ID, Biology C. Aerobic Bacterial Oral Flora of Garter Snakes: Development of Normal. *Chem Senses.* 1981;13(5):954–6.
77. Ledbetter EO, Kutscher AE. The Aerobic and Anaerobic Flora of Rattlesnake Fangs and Venom. *Arch Environ Health.* 1969;19(6):770–8.
78. Williams FE, Freeman M, Kennedy E. The bacterial flora of the mouths of Australian venomous snakes in captivity. *Med J Aust.* 1954;2:190–3.
79. Parrish HM, Maclaurin AW, Tuttle RL. North American pit vipers; bacterial flora of the mouths and venom glands. *Virg Med Mon.* 1956;83:383–5.
80. Resiere D, Gutiérrez JM, Névière R, Cabié A, Hossein M, Kallel H, et al. Antibiotic therapy for snakebite envenoming. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis.* 2020;26:e201900:1–2.
81. Wagener M, Naidoo M, Aldous C. Wound infection secondary to snakebite. *South African Med J.* 2017;107(4):315–9.
82. 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):456–60.
83. Parrish HM. Incidence of Treated Snakebites in the United States. *Public Heal Reports.* 2010;81(3):269.
84. Garcia-Lima E, Laure CJ. A study of bacterial contamination of rattlesnake venom. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1987;20(1):19–21.
85. Goldstein EJC, Citron DM, Gonzalez H, Russell FE, Fineonld SM. Bacteriology of rattlesnake venom and implications for therapy. *J Infect Dis.* 1979;140(5):818–21.

86. Bastos HM, Lopes LFL, Gattamorta MA, Matushima ER. Prevalence of enterobacteria in bothrops jararaca in São Paulo State: Microbiological survey and antimicrobial resistance standards. *Acta Sci - Biol Sci.* 2008;30(3):321–6.
87. Garg A, Sujatha S, Garg J, Acharya NS, Parija SC. Wound infections secondary to snakebite. *J Infect Dev Ctries.* 2009;3(3):221–3.
88. Goldstein EJC. Bite Wounds and Infection. *Clin Infect Dis.* 1992;14(3):633–40.
89. Thomas L, Tyburn B, Ketterlé J, Biao T, Mehdaoui H, Moravie V, et al. Prognostic significance of clinical grading of patients envenomed by *Bothrops lanceolatus* in Martinique. Members of the Research Group on Snake Bite in Martinique. *Trans R Soc Trop Med Hyg [Internet].* 1998;92(5):542–5. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0035920398909075%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9861375>
90. Résière D, Olive C, Kallel H, Cabié A, Névière R, Mégarbane B, et al. Oral Microbiota of the Snake *Bothrops lanceolatus* in Martinique. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(10):2122.
91. World Health Organization. Guidelines for the Prevention and Clinical Management of Snakebite in Africa. [Internet]. [cited 2019 Jun 23]. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s17810en/s17810en.pdf> (accessed
92. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJC, Gorbach SL, et al. Executive summary: Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis.* 2014;59(2):147–59.
93. Blaylock RS. Antibiotic use and infection in snakebite victims. *S Afr Med J.* 1999;89:874–876.
94. Kerrigan K, Mertz B, Nelson S, Dye J. Antibiotic prophylaxis for pit viper envenomation: prospective, controlled trial. *World J Surg.* 1997;21:369–373.
95. Boels D, Hamel JF, Deguigne MB, Harry P. European viper envenomings: Assessment of ViperfavTM and other symptomatic treatments. *Clin Toxicol.* 2012;50(3):189–96.
96. Valsan C, Rao T, Sathiavathy A. A case of Snakebite complicated by *Morganella morganii* subspecies *morganii* Biogroup I infection. *Internet J Infect Dis.* 2012;6(2):3–5.
97. Jurema J, Queiros W. Metodologia Científica: seu conteúdo na melhor forma. 1st ed. Manaus: UEA Edições; 2012. 105–130 p.
98. Markoni M, Lakatos E. Fundamentos de Metodologia Científica. 8ª. Atlas, editor. São Paulo; 2017.
99. Piovesan A, Temporini E. Pesquisa exploratória: procedimento metodológico para o estudo de fatores humanos no campo da saúde pública. *Rev Saúde Pública.* 1995;29(4):318–25.

100. Costa J. Campanha busca 'desafogar' atendimentos de HIV/Aids da Fundação de Medicina Tropical [Internet]. *Acrítica*. 2018 [cited 2019 Jun 26]. Available from: <https://www.acritica.com/channels/manaus/news/campanha-e-lancada-para-desafogar-atendimentos-de-hiv-aids-da-fundacao-tropical>
101. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJC, Gorbach SL, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2014;59(2):147–59.
102. Resiere D, Mehdaoui H, Névière R, Olive C, Severyns M, Beaudoin A, et al. Infectious Complications following Snakebite by *Bothrops lanceolatus* in Martinique: A case series. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;102(1):232–40.
103. Huang LW, Wang J Der, Huang JA, Hu SY, Wang LM, Tsan YT. Wound infections secondary to snakebite in central Taiwan. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*. 2012;18(3):272–6.
104. Mao YC, Liu PY, Hung DZ, Lai WC, Huang ST, Hung YM, et al. Bacteriology of *Naja atra* snakebite wound and its implications for antibiotic therapy. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;94(5):1129–35.
105. Oliveira SS de, Sampaio V de S, Sachett J de AG, Alves EC, Silva VC da, Lima JAA de, et al. Clinical Toxinology. In: IUPAC Compendium of Chemical Terminology. 2017. p. 1–22.
106. Jorge MT, Mendonça JS, Ribeiro LA, Silva MLR, Kusano EJU, Cordeiro CLS. Flora bacteriana da cavidade oral, presas de *Bothrops jararaca*: possível fonte de infecção no local da picada. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1990;33:6–10.
107. Silva PRGV de F, Vilela RVR, Possa AP. Infecções secundárias em acidentes ofídicos: uma avaliação bibliográfica. *Estudos*. 2016;43(1):17.
108. Soares FGS, Sachett JAG. Caracterização dos acidentes com animais peçonhentos: as particularidades do interior do Amazonas. *Sci Amaz*. 2019;8(3):29–38.
109. Lima ACSF, Campos CEC RJ. Perfil epidemiológico de acidentes ofídicos do Estado do Amapá. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009;42(3):329–35.
110. Tavares AV, Araújo KAM, Marques MR de V, Vieira AA, Leite R de S. The epidemiology of snakebite in the Rio Grande do Norte State, Northeastern Brazil Aluska. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2017;59(52):1–10.
111. Saraiva M, Oliveira D, Filho G, Coutinho L, Guerreiro J. Perfil epidemiológico dos acidentes ofídicos no Estado da Paraíba, Brasil, 2005 a 2010. *Epidemiol e Serviços Saúde*. 2012;21(3):449–56.
112. Oliveira HFA, Costa CF, Sassi R. Relatos de acidentes por animais peçonhentos e medicina popular em agricultores de Cuité, região do Curimataú, Paraíba, Brasil. *Rev Bras Epidemiol*. 2013;16(3):633–43.
113. BORGES CC et al. Aspectos epidemiológicos e clínicos dos acidentes ofídicos ocorridos nos municípios do Estado do Amazonas. *Rev Soc Bras Med Trop*.

- 1999;32(6):637–46.
114. Moura VM de, Mourão RHV. Aspectos do ofidismo no Brasil e Plantas medicinais utilizadas como complemento à soroterapia. *Sci Amaz.* 1910;1(3):17–26.
 115. Oliveira SS, Alves EC, Santos AS, Pereira JPT, Sarraff LKS, Nascimento EF, et al. Factors Associated with Systemic Bleeding in Bothrops Envenomation in a Tertiary Hospital in the Brazilian Amazon. *Toxins (Basel).* 2019;11(1).
 116. Avau B, Borra V, Vandekerckhove P, Buck E De. The Treatment of Snake Bites in a First Aid Setting : A Systematic Review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;1(1):1–20.
 117. Moura VM de, Mourão RHV, Dos-Santos MC. Acidentes ofídicos na Região Norte do Brasil e o uso de espécies vegetais como tratamento alternativo e complementar à soroterapia. *Sci Amaz.* 2015;1(4):73–84.
 118. Oliveira HFA, Costa CF, Sassi R. Relatos de acidentes por animais peçonhentos e medicina popular em agricultores de Cuité , região do Curimataú, Paraíba, Brasil. *Rev Bras Epidemiol.* 2013;16(3):633–43.
 119. Jho Y-S, Park D-H, Lee J-H, Cha S-Y, Han JS. Identification of bacteria from the oral cavity and cloaca of snakes imported from Vietnam. *Lab Anim Res.* 2011;27(3):213.
 120. Jorge MT, Ribeiro LA, Silva MLR, Kusana EJU, Mendonça JS. Microbiological studies of abscesses complicating Bothrops snakebites in humans: a prospective study. *Toxicon.* 1994;32(1):743–8.
 121. Jorge MT, Nishioka SA, Oliveira RB, Ribeiro LA, Silveira PVP. *Aeromonas hydrophila* soft-tissue infection as a complication of snakebite: report of three cases. *Ann Trop Med Parasitol.* 1998;92(1):213–7.
 122. Gibbs HL, Mackessy SP. Functional basis of a molecular adaptation: Prey-specific toxic effects of venom from *Sistrurus rattlesnakes*. *Toxicon.* 2009;53(6):672–9.
 123. Pinto RNL, Queiroz BBQ, Naldandiar HA, Souza MN, Souza LCS, Andrade JG. Antibiótico como adjuvante no tratamento de abscessos por picada de serpentes do gênero *Bothrops*. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1988;21:122–3.
 124. Valsan C, Rao T V, Sathiavathy A. A case of snakebite complicated by *Morganella morganii* subspecies *morganii* Biogroup I infection. *Internet J Infect Dis.* 2008;6(2):1–3.
 125. Brasil. Ministério da Saúde. Capítulo 5 - Acidentes por animais peçonhentos. In: *Guia de Vigilância Epidemiológica*. 6th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2005. p. 103–26.
 126. Schulz R da S, Queiroz PE, Bastos M de C, Miranda EA, Jesus H dos S, Gatis SMP. Tratamento da ferida por acidente ofídico: caso clínico. *Cuid Enferm.* 2016;10(2):172–9.

ANEXOS



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: 30390513.9.0000.5016

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

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo epidemiológico, prospectivo, contemporâneo dos acidentes envolvendo animais peçonhentos na rede de atendimento do município de Manaus e 14 municípios do estado do Amazonas mediados pela tecnologia da Telessaúde/UEA.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Avaliar a notificação dos acidentes com animais peçonhentos agravo na rede de atenção a saúde do Amazonas

Objetivo Secundário:

- Identificar os dados registrados referente a ocorrência dos acidentes envolvendo animais peçonhentos no Estado do Amazonas por meio dos dados contidos na ficha de notificação do SINAN. - Rastrear os acidentes envolvendo animais peçonhentos na atenção básica de municípios do estado do Amazonas utilizando a Telessaúde/UEA; - Avaliar os aspectos sócio-demográficos e clínicos das vítimas de acidentes envolvendo animais peçonhentos atendidos na Rede de atenção à saúde, Atenção Básica e Fundação Medicina Tropical

Endereço: Av. Djalma Batista, nº 3578, Chapéada
Bairro: chapéada CEP: 69.050-030
UF: AM Município: MANAUS
Telefone: (02)3878-4368 Fax: (02)3878-4368 E-mail: cep.uea@gmail.com

Continuação do Parecer: 713.140

Doutor Heltor Vieira Dourado; - Comparar os acidentes ocorridos nas redes de atenção com as notificações ocorridas no SINAN do estado do Amazonas. - Monitorar e identificar os fatores que influenciam para a notificação destes acidentes na Rede de atenção à saúde - Atenção Básica e Fundação Medicina Tropical Doutor Heltor Vieira

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Esta pesquisa possui riscos mínimos por se tratar de levantamentos de dados dos registros de saúde.

Benefícios:

- Contribuição para a qualidade do atendimento às vítimas de animais peçonhentos; - Estimulo e valorização do Sistema de Informação em Saúde. Notificação dos acidentes com animais peçonhentos pelos profissionais de saúde; - Fortalecimento da rede de atenção a saúde e a referência e contra-referência em acidentes com animais peçonhentos do Amazonas Fundação de Medicina Tropical Doutor Heltor Vieira Dourado - Produção de cunho científico referente as avaliações e indicadores observados durante a execução das ações do propostas pelo projeto; - Transformação da percepção dos profissionais da área da saúde, diante dos acidentes. - Articulação Interdisciplinar na prevenção dos eventos relacionados a animais peçonhentos, como ponto mediador para a qualificação da assistência a saúde do indivíduo. - Mecanismos de acompanhamento e avaliação, Indicadores: A avaliação ocorrerá de forma continuada com a participação dos atores envolvidos nos projetos, tanto da área acadêmica quanto da assistencial. Diante dos achados, será avaliado o alcance dos objetivos propostos em cada projeto, bem como a necessidade de intervenção. A partir desta premissa, será realizado oficinas com os pesquisadores e profissionais assistenciais para fomentar discussões e construir propostas para transformação e qualificação do serviço prestado. Propõe-se avaliar a situação, com a utilização de indicadores de avaliação, como: número de acidentes notificados; número de acidentes não notificados; número de reuniões realizadas; número de pesquisadores e profissionais atuantes no desenvolvimento das atividades, bem como adesão dos mesmos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto relevante para a formação acadêmica e para avaliação da notificação do agravo na rede de atenção a saúde do Amazonas.

Endereço: Av. Djalma Batista, nº 3578, Chapada
Bairro: chapada CEP: 69.050-030
UF: AM Município: MANAUS
Telefone: (02)3878-4388 Fax: (02)3878-4388 E-mail: cep.uea@gmail.com

Continuação do Parecer: 713.140

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram apresentados.

Recomendações:

Ajustar o cronograma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado.

MANAUS, 09 de Julho de 2014

Assinado por:
Manoel Lutz Neto
(Coordenador)

Endereço: Av. Djalma Batista, nº 3578, Chapada
Bairro: chapada CEP: 69.050-030
UF: AM Município: MANAUS
Telefone: (02)3878-4388 Fax: (02)3878-4388 E-mail: cep.uea@gmail.com

APÊNDICE A

Nº:

APENDICE A – QUESTIONÁRIO

PERFIL DE INFECÇÃO CAUSADA POR ACIDENTES OFÍDICOS ATENDIDOS EM UM CENTRO DE REFERENCIA DA AMAZONIA BRASILEIRA

DADOS DO PACIENTE

SEXO:	<input type="checkbox"/> Masculino	<input type="checkbox"/> Feminino		
DATA DE NASCIMENTO:	___/___/___	IDADE: _____		
ESTADO CIVIL:	<input type="checkbox"/> Casado	<input type="checkbox"/> Solteiro	<input type="checkbox"/> Viúvo	<input type="checkbox"/> União Estável
OCUPAÇÃO:	<input type="checkbox"/> Agricultor	Outra: _____		
PROCEDÊNCIA:	<input type="checkbox"/> Manaus	Interior	Especificar: _____	
COMORBIDADES:	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	Especificar: _____	

DADOS DO ACIDENTE

L. OCORRENCIA:	<input type="checkbox"/> Manaus	<input type="checkbox"/> Interior	Especificar: _____		
DATA DO ACIDENTE:	___/___/___	HORA DO ACIDENTE:	____:____		
DATA DA ADMISSÃO:	___/___/___	HORA DA ADMISSÃO:	____:____		
ZONA DE OCORRÊNCIA:	<input type="checkbox"/> Rural	<input type="checkbox"/> Urbana	<input type="checkbox"/> Periurbana	<input type="checkbox"/> Ignorado	
LOCAL DA PICADA:	<input type="checkbox"/> Cabeça	<input type="checkbox"/> Braço	<input type="checkbox"/> Perna	<input type="checkbox"/> Tronco	
	<input type="checkbox"/> Pescoço	<input type="checkbox"/> Mão	<input type="checkbox"/> Coxa	<input type="checkbox"/> Antebraço	<input type="checkbox"/> Pé
LADO DO CORPO AFETADO:	<input type="checkbox"/> Direito	<input type="checkbox"/> Esquerdo	<input type="checkbox"/> Central		
ATENDIMENTO PRÉ FMT:	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não			
FEZ SOROTERAPIA:	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	Especificar: _____		
CONDUTAS APÓS ACIDENTE:	<input type="checkbox"/> Torniquete	<input type="checkbox"/> Sucção Labial	Outros: _____		
TROUXE A SERPENTE:	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não			
IDENTIFICAÇÃO DA SERPENTE:	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não			

DADOS DA INTERNAÇÃO

PRÉ SOROTERAPIA:	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim	
USO DE SOROTERAPIA:	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim	Especificar: _____
Número de Ampolas: _____			
CLASSIFICAÇÃO DO ACIDENTE:	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim	
<input type="checkbox"/> Leve	<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Grave	
ANTIBIOTICOTERAPIA1:	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim	Especificar: _____
DURAÇÃO:	<input type="checkbox"/> 7 dias	<input type="checkbox"/> 8 a 14 dias	<input type="checkbox"/> 15 a 21 dias <input type="checkbox"/> > 21 dias
ANTIBIOTICOTERAPIA2:	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim	Especificar: _____
DURAÇÃO:	<input type="checkbox"/> 7 dias	<input type="checkbox"/> 8 a 14 dias	<input type="checkbox"/> 15 a 21 dias <input type="checkbox"/> > 21 dias
PRODUTO TÓPICO:	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim	Especificar: _____
DURAÇÃO:	<input type="checkbox"/> 7 dias	<input type="checkbox"/> 8 a 14 dias	<input type="checkbox"/> 15 a 21 dias <input type="checkbox"/> > 21 dias
REALIZADO EXAME DE CULTURA:	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim	
Bactéria identificada: _____			
DESFECHO CIRÚRGICO:	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim	
<input type="checkbox"/> Desbridamento <input type="checkbox"/> Fasciotomia <input type="checkbox"/> Amputação <input type="checkbox"/> Drenagem de Abscesso			

MANIFESTAÇÕES

LOCAIS:	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim
<input type="checkbox"/> Sangramento de pele ou mucosa	<input type="checkbox"/> Equimoses evidentes	<input type="checkbox"/> Celulite
<input type="checkbox"/> Abscesso	<input type="checkbox"/> Síndrome Compartimental	<input type="checkbox"/> Edema
<input type="checkbox"/> Dor	<input type="checkbox"/> Calor	<input type="checkbox"/> Flogose
SISTÊMICAS:	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim
<input type="checkbox"/> Sangramento Gengival		
<input type="checkbox"/> Hipertensão _____ x _____ mmhg	Hipotensão _____ x _____ mmhg	
<input type="checkbox"/> Bradicardia _____ bpm	Taquicardia _____ bpm	
<input type="checkbox"/> Rebaixamento do nível de consciência		
<input type="checkbox"/> Colúria	<input type="checkbox"/> Hematúria	<input type="checkbox"/> Alterações neurológicas
<input type="checkbox"/> Manifestações vagas	Especificar: _____	
Outras: _____		

CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DE LESÃO CUTÂNEA

PRESENÇA DE LESÃO ELEMENTAR: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
TIPO DE LESÃO ELEMENTAR: <input type="checkbox"/> Úlcera <input type="checkbox"/> Exoneração <input type="checkbox"/> Nódulo <input type="checkbox"/> Bolha <input type="checkbox"/> Pústula <input type="checkbox"/> Outros Especificar: _____
INFECÇÃO SECUNDÁRIA: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
NECROSE: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
TAMANHO DA LESÃO (CM): <input type="checkbox"/> Entre 1 e 3cm <input type="checkbox"/> 3 a 5cm <input type="checkbox"/> >5cm
EXSUDATO NA LESÃO: <input type="checkbox"/> Seroso <input type="checkbox"/> Purulento <input type="checkbox"/> Sanguinolento <input type="checkbox"/> Com odor <input type="checkbox"/> Sem odor
TIPO DE TECIDO NA LESÃO: <input type="checkbox"/> Granulação <input type="checkbox"/> Necrose (esfacelo) <input type="checkbox"/> Necrose(úlceras/enegrecida)
PERDA DE TECIDO NA LESÃO: <input type="checkbox"/> Superficial (comprometimento da derme sem ruptura da pele) <input type="checkbox"/> Parcial (comprometimento da derme e epiderme com ruptura da pele) <input type="checkbox"/> Total (comprometimento da derme, epiderme e atingindo outros tecidos)

EXAMES LABORATORIAIS

EXAMES LABORATORIAIS	VALORES
ERITROCITOS	
LEUCOCITOS	
HEMOGLOGINA	
HEMATOCRITO	
UREIA	
CREATININA	
TAP	
SEGMENTADOS	
TGO	
TGP	
BASTÕES	
PCR	
VHS	

APENDICE B - NOTA TÉCNICA SOBRE AS CONDUTAS DIANTE DAS INFECÇÕES SECUNDÁRIAS NO ACIDENTE OFÍDICO

Esta nota tem o objetivo de chamar a atenção para a necessidade iminente de padronizar a prescrição de antibiótico na Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD) para infecção secundária ao acidente ofídico. Por meio de um estudo realizado sobre o tratamento antibiótico prescrito aos pacientes com infecção secundária não foi observado um padrão de conduta, além de o exame de cultura não ser realizado como rotina na prática clínica. Sugerimos que seja realizado exame de hemocultura como critério de seleção antibiótica quando for inviável a realização de exame de cultura.

Além da padronização do tratamento faz-se necessário ações precoces de monitoramento ao paciente ofídico, com alerta de toda a equipe de saúde para os sintomas de infecção secundária.

A infecção secundária pode ser definida pelo surgimento local de celulite e/ou abscesso. Sachett et al.(1) definiram a celulite pela presença de sinais locais de inflamação (eritema, edema, calor e dor) associada à febre, leucocitose, linfangite e/ou linfadenite. Já o abscesso foi caracterizado pela presença de lesão individualizada, flutuante, apresentando secreção purulenta ou sero-purulenta. Por outro lado, Rosiere et al.(2) definiram a infecção secundária em seu estudo como a presença de pelo menos dois sinais sugestivos locais ou a presença de febre e/ou calafrios e um sinal sugestivo local. A febre foi definida como temperatura corporal acima de 38 ° C, medida com termômetro timpânico. Os sinais locais sugestivos de infecção da ferida incluíram dor, eritema, calor local, inchaço, linfangite, purulência, cicatrização retardada, crepitação nos tecidos moles, tecido de granulação descolorado e friável e quebra ou deiscência da ferida(3,4).

Para tanto, recomenda-se atentar para os seguintes critérios de risco: paciente admitido com tempo igual ou superior a 6hs pós acidente e sinais flogísticos intensos no local da picada. Atentar-se também para a solicitação de exames laboratoriais como hemograma completo, fibrinogênio, transaminases, proteína C reativa(1) e hemocultura(4).

Dentre os percalços existentes, que embargam esta padronização pode existir diferenciação curricular dos profissionais da saúde, onde cada escola formadora tem uma conduta característica. Assim o paciente ofídico pode ser atendido conforme a percepção profissional individual. Para tanto, sugerimos que sejam promovidas oficinas e cursos internos afim de que a equipe seja capacitada para o atendimento padronizado e baseado em evidências.

Ao prescrever o tratamento para infecções relacionados ao acidente ofídico, devem ser considerados, aqueles antibióticos com ação sobre as bactérias gram-negativas e positivas, devido à vasta gama de bactérias encontradas tanto na cavidade oral das serpentes quanto em abscessos nesses acidentes(4–9)

Dentre os esquemas antibióticos mais prescritos na prática clínica estão:

Antibiótico	Classe	Espectro de Ação
Amoxicilina + Clavulanato	Penicilina	Gram-positivas > Aeróbias: <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus coagulase</i> negativos (incluindo <i>Staphylococcus epidermidis</i>), <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Streptococcus</i> spp., <i>Corynebacterium</i> spp, <i>Bacillus anthracis</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> . Anaeróbias: <i>Clostridium</i> spp., <i>Peptococcus</i> spp., <i>Peptostreptococcus</i> spp. Gram-negativas > Aeróbias: <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Salmonella</i> spp., <i>Shigella</i> spp., <i>Bordetella pertussis</i> , <i>Brucella</i> spp., <i>Vibrio cholerae</i> , <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Heliobacter pylori</i> , <i>Legionella</i> spp., <i>Yersinia enterocolitica</i> . Anaeróbias: <i>Bacteroides</i> spp. (incluindo o <i>B. fragilis</i>) e <i>Fusobacterium</i> spp.
Ampicilina + Sulbactam	Penicilina	Apresenta amplo espectro de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas incluindo: <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>epidermidis</i> (incluindo cepas penicilino-resistentes e algumas metilino-resistentes); <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus faecalis</i> e outros <i>Streptococcus</i> spp.; <i>Haemophilus influenzae</i> e <i>parainfluenzae</i> (tanto cepas beta-lactamases positivas como negativas); <i>Branhamella catarrhalis</i> ; anaeróbios, incluindo <i>Bacteroides fragilis</i> e espécies relacionadas; <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Proteus</i> spp. (tanto indol-positivos como indol-negativos), <i>Morganella morganii</i> , <i>Citrobacter</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Neisseria meningitidis</i> e <i>Neisseria gonorrhoeae</i> .
Cefalotina	Cefalosporina (primeira geração)	<i>Staphylococcus aureus</i> (incluindo cepas produtoras de penicilinase); <i>Staphylococcus epidermidis</i> ; <i>Estreptococos</i> beta-hemolíticos do Grupo A e outras cepas de estreptococos (muitas cepas de Enterococos são resistentes); <i>Streptococcus pneumoniae</i> ; <i>Klebsiella</i> spp.; <i>Escherichia coli</i> ; <i>Enterobacter aerogenes</i> ; <i>Proteus mirabilis</i> ; <i>Haemophilus influenzae</i>
Cefalexina	Cefalosporina (primeira geração)	São muito ativas contra cocos gram-positivos e têm atividade moderada contra <i>E. coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> e <i>K. pneumoniae</i> adquiridos na comunidade. Não têm atividade contra <i>H. influenzae</i> e não agem contra estafilococos resistentes à oxacilina, pneumococos resistentes à penicilina, <i>Enterococcus</i> spp. e anaeróbios.
Ceftriaxona	Cefalosporina (terceira geração)	Ativo contra grande parte dos cocos gram-positivos; boa atividade contra gram-negativos

Ciprofloxacino	Quinolona	<p>Gram-positivos aeróbios: <i>Bacillus anthracis</i>, <i>Enterococcus faecalis</i> (muitas cepas são somente moderadamente sensíveis), <i>Staphylococcus spp.</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i>.</p> <p>Gram-negativos aeróbios: <i>Burkholderia cepacia</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Providencia spp.</i>, <i>Campylobacter spp.</i>, <i>Klebsiella oxytoca</i>, <i>Pseudomonas spp.</i>, <i>Citrobacter freundii</i>, <i>Moraxella catarrhalis</i>, <i>Enterobacter spp.</i>, <i>Morganella morganii</i>, <i>Serratia marcescens</i>, <i>Neisseria gonorrhoeae</i>, <i>Shigella spp.</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Proteus mirabilis</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Proteus vulgaris</i></p>
Clindamicina	Lincosaminas	<p>Cocos Aeróbicos Gram-positivos: <i>Staphylococcus sp.</i> (cepas produtoras de penicilinase e não-penicilinase); estreptococo (exceto <i>Streptococcus faecalis</i>) e pneumococo. Bacilos Anaeróbicos Gram-negativos: <i>Bacteroides spp.</i>; <i>Fusobacterium spp.</i> Bacilos Anaeróbicos Gram-positivos não formadores de esporos: <i>Propionibacterium</i>, <i>Eubacterium</i>, <i>Actinomyces spp.</i> Cocos Anaeróbicos e Microaerófilos</p> <p>Gram-positivo: <i>Peptococcus spp.</i>; <i>Peptostreptococcus spp.</i> e <i>Microaerophilic sp</i></p>
Gentamicina	Aminoglicosídeos	Bacilos gram-negativos aeróbios, como <i>Serratia sp</i> , <i>Proteus sp</i> , <i>Pseudomonas sp</i> , <i>Klebsiella sp</i> , <i>Enterobacter sp</i> e <i>Escherichia coli</i> . É ativa contra <i>Staphylococcus aureus</i> .
Metronidazol	Nitroimidazólicos	Ativo contra a maioria dos anaeróbios; apresenta atividade também contra <i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Giardia lamblia</i> , <i>Trichomonas vaginalis</i> , <i>Helicobacter pylori</i> e <i>Gardnerella vaginalis</i> .
Penicilina Benzatina	Penicilina	Desempenha elevada atividade in vitro contra estafilococos (exceto as cepas produtoras de penicilase), estreptococos (grupos A, C, G, H, L e M) e pneumococos. Outros microrganismos sensíveis à benzilpenicilina são: <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Actinomyces bovis</i> , <i>Streptobacillus moniliformis</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> e <i>Leptospira</i> , <i>Treponema pallidum</i> . Em níveis séricos elevados pode atuar contra <i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Salmonella</i> e <i>Shigella</i> , e algumas cepas de <i>Enterobacter aerogenes</i> (<i>Aerobacter aerogenes</i>) e <i>Alcaligenes faecalis</i> e alguns estreptococos do grupo D.
Piperacilina + Tazobactam	Penicilina	<p>Gram-negativas: <i>Escherichia coli</i>, <i>Citrobacter spp.</i>, <i>Klebsiella spp.</i>, <i>Enterobacter spp.</i>, <i>Proteus vulgaris</i>, <i>Proteus mirabilis</i>, <i>Providencia rettgeri</i>, <i>Providencia stuartii</i>, <i>Plesiomonas shigelloides</i>, <i>Morganella morganii</i>, <i>Serratia spp.</i>, <i>Salmonella spp.</i>, <i>Shigella spp.</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e outras <i>Pseudomonas spp.</i>, <i>Xanthomonas maltophilia</i>, <i>Neisseria gonorrhoeae</i>, <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Moraxella spp.</i>, <i>Acinetobacter spp.</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>H. parainfluenzae</i>, <i>Pasteurella multocida</i>, <i>Yersinia spp.</i>, <i>Campylobacter spp.</i>, <i>Gardnerella vaginalis</i>.</p> <p>Gram-positivas: estreptococos (<i>S. pneumoniae</i>, <i>S. pyogenes</i>, <i>S. bovis</i>, <i>S. agalactiae</i>, <i>S. viridans</i>, Grupo C, Grupo G), enterococos (<i>E. faecalis</i>, <i>E. faecium</i>), <i>Staphylococcus aureus</i> (<i>S.aureus</i> não resistente à</p>

		<i>meticilina</i>), <i>S. saprophyticus</i> , <i>S. epidermidis</i> (<i>estafilococos coagulase-negativo</i>), <i>orynebacteria</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Nocardia spp.</i> Anaeróbicas: <i>Bacteroides spp.</i> , <i>Peptostreptococcus spp.</i> , <i>Fusobacterium spp.</i> , grupo <i>Eubacterium</i> , <i>Clostridia spp</i> , <i>Veillonella spp.</i> e <i>Actinomyces spp</i>
Vancomicina	Glicopeptídeos	Cocos gram-positivos (<i>Streptococcus sp</i> , <i>Staphylococcus sp</i> e <i>Enterococcus sp</i> . Boa atividade contra <i>Clostridium difficile</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> e <i>Corynebacterium jeikeium</i> . Ativa contra <i>Chriseobacterium meningosepticum</i> e <i>Rhodococcus sp</i> .

Quadro 1: Antimicrobianos utilizados na prática clínica da Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado(10).

Algumas Enterobacteriaceae isoladas após infecção por acidente ofídico mostrou 69% de resistência à penicilinas como a ampicilina, 60% de resistência à amoxicilina/clavulanato e 66% de resistência às cefalosporinas de segunda geração(8). Assim também, um estudo experimental recente, examinou as bactérias da cavidade oral de 26 espécimes de *B. lanceolatus* e mostrou que 67% das bactérias isoladas eram resistentes à amoxicilina/clavulanato. O mesmo estudo demonstrou que a maioria das bactérias isoladas era suscetível às cefalosporinas de terceira geração(7). Outro estudo clínico realizado com pacientes diagnosticados com infecção secundária após acidente por *Bothrops atrox*, mostrou que a amoxicilina/clavulanato apresentou baixa eficácia no uso preventivo dessas infecções(1).

A administração preventiva de antibióticos em pacientes com acidente ofídico deve ser considerada apenas naqueles com sinais locais graves de envenenamento e empírica naqueles com sinais locais ou gerais de infecção, independentemente do grau de envenenamento(11).

O acompanhamento da infecção é tão importante quanto o tratamento, sendo crucial que toda a equipe esteja atenta nos indicadores de infecção, tanto os clínicos quanto os laboratoriais como a dor moderada e grave, edema moderado e grave, acidentes classificados como moderados, fibrinogênio, transaminases e proteína C reativa.

As condutas de cuidado com as lesões ofídicas também devem ser realizadas e padronizadas por meio de educação permanente, onde os profissionais possam ter acesso a informações recentes a respeito das novas tecnologias de coberturas e uso de produtos tópicos para tratamento das lesões. Além do cuidado padronizado, os profissionais precisam ainda seguir a orientação de registrar no prontuário eletrônico as informações detalhadas quanto à lesão, como caracterização da pele perilesional, bordas e leito, presença de exsudato, tipo de tecido e perda tecidual e material utilizado.

REFERÊNCIAS

1. 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. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(7):1–21.
2. Resiere D, Mehdaoui H, Névière R, Olive C, Severyns M, Beaudoin A, et al. Infectious Complications following Snakebite by *Bothrops lanceolatus* in Martinique: A case series. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;102(1):232–40.
3. Huang LW, Wang J Der, Huang JA, Hu SY, Wang LM, Tsan YT. Wound infections secondary to snakebite in central Taiwan. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*. 2012;18(3):272–6.
4. Mao YC, Liu PY, Hung DZ, Lai WC, Huang ST, Hung YM, et al. Bacteriology of *Naja atra* snakebite wound and its implications for antibiotic therapy. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;94(5):1129–35.
5. Jorge MT, de Mendonça JS, Ribeiro LA, da Silva ML, Kusano EJ, Cordeiro CL. Bacterial flora of the oral cavity, fangs and venom of *Bothrops jararaca*: possible source of infection at the site of bite. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1990;32(1):6–10.
6. Wagener M, Naidoo M, Aldous C. Wound infection secondary to snakebite. *South African Med J*. 2017;107(4):315–9.
7. Résière D, Olive C, Kallel H, Cabié A, Névière R, Mégarbane B, et al. Oral microbiota of the snake *Bothrops lanceolatus* in martinique. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(10):1–6.
8. Lam KK, Crow P, Ng KHL, Shek KC, Fung HT, Ades G, et al. A cross-sectional survey of snake oral bacterial flora from Hong Kong, SAR, China. *Emerg Med J*. 2011;28(2):107–14.
9. 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):456–60.
10. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Antimicrobianos - Bases teóricas e uso clínico [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. 2020 [cited 2020 Feb 13]. p. 1–2. Available from: http://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/conceitos.htm
11. Resiere D, Gutiérrez JM, Névière R, Cabié A, Hossein M, Kallel H, et al. Antibiotic therapy for snakebite envenoming. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*. 2020;26:e201900:1–2.