

Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto René Rachou
Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva

**ANÁLISE DO PERFIL DE SEGURANÇA CLÍNICA DA SOROTERAPIA PARA
ACIDENTES OFÍDICOS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA EM MINAS GERAIS**

Denise Christie Souto Nogueira

Belo Horizonte

2020

DISSERTAÇÃO

MCS – IRR

D. C. S. NOGUEIRA

2020

DENISE CHRISTIE SOUTO NOGUEIRA

**ANÁLISE DO PERFIL DE SEGURANÇA CLÍNICA DA SOROTERAPIA PARA
ACIDENTES OFÍDICOS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA EM MINAS GERAIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva do Instituto René Rachou / Fundação Osvaldo Cruz, como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva - área de concentração Epidemiologia

Orientadora: Dra. Gláucia Fernandes Cota

Belo Horizonte

2020

Catálogo-na-fonte
Rede de Bibliotecas da FIOCRUZ
Biblioteca do IRR
CRB/6 1975

N499a Nogueira, Denise Christie Souto.
2020

Análise do perfil de segurança clínica da soroterapia para acidentes ofídicos em um Centro de Referência em Minas Gerais/Denise Christie Souto Nogueira. – Belo Horizonte, 2020.

XVI, 108 f. il.; 210 x 297mm.

Bibliografia: f. 80 - 86

Dissertação (mestrado) – Dissertação para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva pelo Programa de Pós - Graduação em Saúde Coletiva do Instituto René Rachou. Área de concentração: Epidemiologia.

1. Antivenenos/administração e dosagem 2. Picadas de serpentes/complicações 3.Eventos adversos I. Título. II. Cota, Gláucia Fernandes (Orientadora)

CDD – 22. ed. – 616.9

DENISE CHRISTIE SOUTO NOGUEIRA

**ANÁLISE DO PERFIL DE SEGURANÇA CLÍNICA DA SOROTERAPIA PARA
ACIDENTES OFÍDICOS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA EM MINAS GERAIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva do Instituto René Rachou / Fundação Oswaldo Cruz, como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva - área de concentração em Epidemiologia

Orientadora: Dra. Gláucia Fernandes Cota

Banca Examinadora:

Dra. Gláucia Fernandes Cota (IRR/FIOCRUZ MINAS) Presidente

Dra. Fan Hui Wen (INSTITUTO BUTANTAN) Titular

Dr. Bruno Gonçalves Pereira (FUNDAÇÃO EZEQUIEL DIAS) Titular

Dra. Caroline Furtado Junqueira (IRR/FIOCRUZ MINAS) Suplente

Dissertação defendida e aprovada em Belo Horizonte, 29/05/2020.

DEDICATÓRIA

Dedico este estudo a todos os pacientes vítimas de acidentes ofídicos e aos profissionais que trabalham no Sistema Único de Saúde com o uso da soroterapia.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Dra. Gláucia Cota, pela disponibilidade, apoio, experiência e sobretudo pelo tempo e confiança dispensados para a concretização dessa pesquisa;

Agradeço à Dra. Roberta Marques, que não só compartilhou comigo os anseios e preocupações durante essa caminhada, como fez parte de forma ativa do estudo, dividindo ideias e experiências, distribuindo empolgação e incentivo;

Ao Dr. Adebald de Andrade Filho, pela parceria, disponibilidade e sobretudo pela experiência clínica e esforços compartilhados que possibilitaram a execução deste estudo;

A todos da equipe do Centro de Toxicologia do Hospital João XXIII / FHEMIG, sempre solícitos, disponíveis e cordiais;

À equipe de trabalho da Fundação Ezequiel Dias pelas experiências compartilhadas, pela amizade, pelo incentivo e apoio dispensados no decorrer do estudo;

À Iara pelo acompanhamento dos pacientes, com seu jeito doce e comprometido, sempre disponível para ajudar nas coletas dos dados;

À minha família e amigos que participaram de todas as etapas desse projeto, desde às angústias e preocupações às conquistas e satisfações, sempre me apoiando e dando forças para continuar mesmo quando tudo parecia difícil;

Ao Luis, parceiro de vida, grande incentivador da análise de dados desse estudo, disponível para discutir novas ideias, sempre com uma palavra de apoio e carinho;

Aos nossos mestres espirituais, presenças constantes na caminhada, trazendo ensinamentos, acolhimento, força e sabedoria de vida;

À todos que contribuíram de forma direta ou indireta para essa dissertação e, em especial, aos pacientes que, apesar de inúmeras dificuldades, se colocaram a serviço da produção de evidência científica, em busca de melhorias, sobretudo para a saúde pública.

RESUMO

INTRODUÇÃO: Ofidismo ou envenenamento por animais serpentes é considerado um problema de saúde pública. A OMS estima em cerca de 2,7 milhões o número de envenenamentos decorrentes de acidentes por serpentes em todo o mundo, com reconhecidos sub-notificação e escasso investimento por parte da indústria farmacêutica. O tratamento disponível baseia-se na administração de soro heterólogo, uma abordagem espécie-específica historicamente reconhecida por alta taxa de reações de natureza alérgica durante sua administração, mas que ainda carece de dados de eficácia e segurança clínica consistentes.

OBJETIVO: Avaliar a segurança clínica dos soros antiofídicos em um centro de referência para ofidismo em Minas Gerais.

MÉTODOS: Estudo observacional prospectivo, unicêntrico, baseado na observação periódica e registro sistematizado de manifestações clínicas e laboratoriais novas ou pioradas desde a administração da soroterapia até a alta hospitalar, e depois, em aproximadamente três semanas após a alta, em uma entrevista dirigida, por telefone. Todos os eventos registrados foram classificados quanto a sua localização (local ou sistêmico), intensidade e gravidade (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*), além denexo causal (Classificação de Naranjo) com a soroterapia.

RESULTADOS: Entre 47 participantes tratados com soroterapia no ano de 2019 no Centro de Toxicologia do Hospital João XXIII, em Belo Horizonte, foram registradas 210 manifestações clínicas novas ou pioradas desde a soroterapia, 158 durante a fase de internação e 52 após alta hospitalar. Entre os eventos hospitalares, 62% foram sistêmicos e 38% acometeram o sítio da picada. De forma distinta, entre os eventos registrados após alta, 65% se relacionaram ao sítio da picada, enquanto 35% foram manifestações sistêmicas. A taxa de eventos adversos graves associados à soroterapia foi de 8,5%, em todos os casos reações infusionais com manifestação hemodinâmica ou respiratória. Não se registrou óbito ou sequela permanente nesta série. No geral, a incidência de reação infusional foi de 47% (22/47) e as manifestações mais observadas foram alteração eczematóide difusa da pele (82%), seguida por manifestação respiratória (45,5%) e edema na face (18%); as manifestações menos frequentes foram vômitos, tonteira, tremor, dor muscular localizada e hipotensão arterial, além de retenção urinária. Dois fatores foram identificados como relacionados à ocorrência de reação adversa grave: local do acidente em zona rural e administração de soro em outra unidade de saúde previamente à admissão no centro de toxicologia.

CONCLUSÕES: A maior parte dos eventos adversos associados à soroterapia ocorreu durante as primeiras horas de administração do soro, foram em sua maioria de natureza sistêmica e em 82% dos casos de intensidade leve a

moderada. Embora a ocorrência de reação infusional seja alta (47%), em todos os casos houve regressão das alterações com o tratamento instituído. Fatores associados à gravidade dos eventos adversos são a ocorrência de acidente em zona rural e a administração prévia de soro.

Palavras-chaves: antivenenos, picadas de serpentes, segurança, eventos adversos.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Snakebite or poisoning by venomous snakes is considered a public health issue. The World Health Organization (WHO) estimates the number of poisonings resulting from snake accidents worldwide at around 2.7 million, with recognized underreporting and little investment by the pharmaceutical industry. The treatment available is based on the administration of heterologous serum, a species-specific approach historically recognized for a high rate of reactions of an allergic nature during its administration, but which still lacks consistent efficacy and clinical safety data. **OBJECTIVE:** To evaluate the clinical safety of snake antivenom at a reference center for snakebite in Minas Gerais. **METHODS:** Prospective, single-center observational study, based on periodic observation and systematic recording of new or worsened clinical and laboratory manifestations from the administration of snake antivenom to hospital discharge, and then, in approximately three weeks after discharge, in a directed interview, by telephone. All registered events were classified according to their location (local or systemic), intensity and severity (Common Terminology Criteria for Adverse Events), in addition to causal link (Naranjo Scale) with snake antivenom. **RESULTS:** Among 47 participants treated with snake antivenom in 2019 at the Toxicology Center of Hospital João XXIII, in Belo Horizonte, 210 new or worsened clinical manifestations were recorded since snake antivenom, 158 during the hospitalization phase and 52 after hospital discharge. Among hospital events, 62% were systemic and 38% affected the bite site. Differently, among the events registered after discharge, 65% were related to the bite site, while 35% were systemic manifestations. The rate of serious adverse events associated with serotherapy was 8.5%, in all cases infusion reactions with hemodynamic or respiratory manifestations. There was no death or permanent sequel in this series. Overall, the incidence rate of infusional reaction was 47% (22/47) and the most common manifestations were diffuse eczematoid skin changes (82%), followed by respiratory (45.5%) and edema on the face (18%); the less frequent manifestations were vomiting, dizziness, tremor, localized muscle pain and hypotension, in addition to urinary retention. Two factors were identified as related to the occurrence of a serious adverse reaction: the accident site in a rural area and the administration of the serum in another health unit prior to the snake antivenom administered at the toxicology center. **CONCLUSIONS:** Most of the adverse events associated with snake antivenom occurred during the first hours of administration of the serum, they were mostly systemic in nature and in 82% of cases of mild to moderate intensity. Although the occurrence of infusional reaction is high (47%), in all cases there was a regression of the changes with the

treatment instituted. Factors associated with the severity of adverse events are the occurrence of accidents in rural areas and previous administration of the serum.

Keywords: antivenons, snakebite, adverse events, safety

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - Local de ocorrência dos acidentes ofídicos entre vítimas de atendidas no Hospital João XXIII, Belo Horizonte, MG, entre janeiro e dezembro de 2019	51
GRÁFICO 1 - Distribuição das manifestações clínicas de acordo com o tempo a partir da soroterapia e local de ocorrência	55

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - Principais efeitos dos venenos de serpentes de importância epidemiológica no Brasil	27
QUADRO 2 - Recomendação de soroterapia de acordo com o tipo e a gravidade do acidente ofídico	355
QUADRO 3 - Graduação de intensidade de eventos adversos	45
QUADRO 4 - Associação causal dos eventos adversos de acordo com o Algoritmo de Naranjo	46

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Características demográficas dos pacientes vítimas de acidente ofídico entre janeiro e dezembro de 2019, atendidos no Hospital João XXIII, Belo Horizonte, MG	50
TABELA 2 - Principais características do acidente ofídico entre 47 pacientes atendidos entre janeiro e dezembro de 2019 no Hospital João XXIII, Belo Horizonte, MG.....	52
TABELA 3 - Principais alterações laboratoriais à admissão hospitalar entre 47 vítimas de acidente ofídico e atendidas entre janeiro e dezembro de 2019 no Hospital João XXIII, Belo Horizonte, MG.....	53
TABELA 4 - Principais características da soroterapia antiofídica para os 47 pacientes vítimas de acidente ofídico atendidos entre janeiro e dezembro de 2019 no Hospital João XXIII, Belo Horizonte, MG.....	54
TABELA 5 - Sinais e sintomas novos ou piorados notificados durante a internação hospitalar, entre 47 pacientes vítimas acidente ofídico atendidos entre janeiro e dezembro de 2019 no Hospital João XXIII, Belo Horizonte, MG	56
TABELA 6 - Descrição dos eventos adversos registrados por paciente durante ou até duas horas após a infusão da soroterapia entre 47 pacientes vítimas acidente ofídico e atendidos entre janeiro e dezembro de 2019 no Hospital João XXIII, Belo Horizonte, MG	57
TABELA 7 - Eventos adversos no seguimento após alta hospitalar entre pacientes vítimas acidente ofídico e atendidos entre janeiro e dezembro de 2019 no Hospital João XXIII, Belo Horizonte, MG.....	60
TABELA 8 - Principais alterações laboratoriais entre 47 vítimas de acidente ofídico e atendidas entre janeiro e dezembro de 2019 no Hospital João XXIII, Belo Horizonte, MG...	62
TABELA 9 - Descrição da intensidade e relação de causalidade com a soroterapia dos eventos adversos graves após a infusão da soroterapia entre 47 pacientes vítimas acidente ofídico e atendidos entre janeiro e dezembro de 2019 no Hospital João XXIII, Belo Horizonte, MG ..	64
TABELA 10 - Análise univariada para fatores associados à ocorrência de evento adverso grave entre vítimas de acidente ofídico atendidas entre janeiro e dezembro de 2019 no Hospital João XXIII, Belo Horizonte, MG	65
TABELA 11 - Modelo múltiplo dos fatores associados à ocorrência de evento adverso grave entre vítimas de acidente ofídico atendidas entre janeiro e dezembro de 2019 no Hospital João XXIII, Belo Horizonte, MG	66
TABELA 12 - Análise univariada para fatores associados à ocorrência de evento adverso grave relacionados à soroterapia entre vítimas de acidente ofídico atendidas entre janeiro e dezembro de 2019 no Hospital João XXIII, Belo Horizonte, MG	66

TABELA 13 - Análise univariada para fatores associados à ocorrência de reação infusional entre vítimas de acidente ofídico atendidas entre janeiro e dezembro de 2019 no Hospital João XXIII, Belo Horizonte, MG 68

TABELA 14 - Análise univariada para fatores associados à ocorrência de maior número de eventos adversos entre vítimas de acidente ofídico atendidas entre janeiro e dezembro de 2019 no Hospital João XXIII, Belo Horizonte, MG 69

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT - Aspartato alanino transferase
Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AST- Aspartato amino transferase
CK - Creatinofosfoquinase
CPPI – Centro de Produção e Pesquisa de Imunobiológicos
CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events
CT-HJXXII – Centro de Toxicologia do Hospital João XXIII
DTN – Doenças Tropicais Negligenciadas
EA – Evento Adverso
Fab’2 ou Fab - Fragmentos independentes de imunoglobulina
Fhemig – Fundação Hospitalar dos Estado de Minas Gerais
Funed – Fundação Ezequiel Dias
HJXXIII – Hospital João XXIII
IgE – Imunoglobulina E
IgG - Imunoglobulina G
IgM - Imunoglobulina M
INCQS - Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
IRA – Insuficiência renal aguda
IV - Intravenosa
IVB – Instituto Vital Brasil
LDH - Desidrogenase láctica
MS – Ministério da Saúde
OMS – Organização Mundial de Saúde
PNI – Programa Nacional de Imunização
PTT – Tempo de tromboplastina parcial
RDC – Resolução da Diretoria Colegiada
RNI – Tempo de protrombina
SAB – Soro antibotrópico
SABC – Soro antibotrópico-crotálico
SABL – Soro antibotrópico-laquétrico
SAC – Soro anticrotálico
SAE – Soro antielapídico

SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SNVS - Sistema Nacional de Vigilância Sanitária

SUS – Sistema Único de Saúde

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
2. JUSTIFICATIVA	20
3. OBJETIVOS	22
3.1 Objetivos específicos:	22
4. REVISÃO DA LITERATURA	23
4.1 Ofidismo ou Acidente ofídico: uma caracterização geral	23
4.2 Caracterização dos acidentes ofídicos.....	26
4.3 Tratamento dos acidentes ofídicos.....	33
4.4 Eventos adversos.....	36
5. METODOLOGIA	42
5.1 Desenho do estudo	42
5.2 Local do estudo	42
5.3 População	42
5.3.1 Critérios de elegibilidade	42
5.4 Condução do estudo	42
5.5 Definições adotadas no estudo.....	44
5.5.1 Definição de gravidade	45
5.5.2 Definição de intensidade.....	45
5.5.3 Avaliação de causalidade	46
5.5.4 Distribuição por sistema-órgão	46
5.5.5 Temporalidade.....	47
5.6 Manejo de dados e análise estatística.....	47
5.7 Aspectos Éticos.....	48
6. RESULTADOS	49
7. DISCUSSÃO	71
8. CONCLUSÕES	78
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS	79
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	80
APÊNDICE A. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA CRIANÇAS ENTRE 7 E 12 ANOS	87

APÊNDICE B. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA CRIANÇAS ENTRE 13 E 18 ANOS	89
APÊNDICE C. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA RESPONSÁVEIS POR CRIANÇAS E ADOLESCENTES	91
APÊNDICE D. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	94
APÊNDICE E. FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS - BASAL	98
APÊNDICE F. FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS – ACOMPANHAMENTO ..	101
APÊNDICE G. FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS - CONTATO TELEFÔNICO	108

1. INTRODUÇÃO

Ofidismo, ou envenenamento por serpentes peçonhentos, é um grande problema de saúde pública, com maior relevância em áreas rurais de países tropicais e subtropicais situados na África, Oriente Médio, Ásia, Oceania e América Latina (GUTIÉRREZ; THEAKSTON; WARRELL, 2006). Trata-se de uma doença negligenciada de espectro clínico variado, que resulta da inoculação, por serpentes, de substância altamente especializada, o veneno, sob circunstâncias acidentais (GUTIÉRREZ *et al.*, 2017). Os venenos são compostos de substâncias de alta complexidade e apresentam enorme diversidade entre as espécies, o que determina ampla gama de manifestações clínicas (CALVETE, 2011). Das mais de 3.000 espécies de serpentes catalogadas em todo o mundo, aproximadamente 250 delas, distribuídas em 160 países, fazem parte da lista da Organização Mundial da Saúde (OMS) de animais de importância médica em virtude do efeito de seus venenos (KASTURIRATNE *et al.*, 2008; WHO, 2017).

Em relação à magnitude do problema, a OMS estima em cerca de 2,7 milhões o número de envenenamentos decorrentes de acidentes por serpentes em todo o mundo, resultando em um número também estimado de 125.000 óbitos a cada ano, além de número não desprezível de sequelas permanentes (CHIPPAUX, 1998) . Por sua vez, registros oficiais de casos de ofidismo são inexistentes ou sub-notificados na maioria dos países, o que se relaciona a uma realidade de limitado acesso a serviços de saúde e, por conseguinte, ao tratamento específico, fenômeno agravado pela cultura de uso de terapias naturais alternativas, tradição em muitas regiões onde o problema é endêmico (GUTIERREZ; LEON; LOMONTE, 2003; GUTIÉRREZ; THEAKSTON; WARRELL, 2006; THEAKSTON; WARRELL; GRIFFITHS, 2003).

Reconhecendo o impacto de envenenamentos em grupo populações globalmente vulneráveis, a Organização Organização Mundial da Saúde (OMS) incluiu o ofidismo, em 2017, na lista de doenças tropicais negligenciadas. Em maio de 2018, a Assembléia Mundial da Saúde, reunida em Genebra, aprovou uma resolução sobre o tema de envenenamentos por picadas de serpente, na qual os estados são parte integrante para propor ações para reduzir o impacto desse problema mundial de saúde pública: ofidismo (WHO, 2019). Algumas dessas ações se concentram no maior disponibilidade e acessibilidade de antivenenos eficazes e seguros, o que está diretamente relacionado à melhoria dos laboratórios produtores, incluindo o

atendimento às Boas Práticas de Fabricação assim como a avaliação pré-clínica e clínica dos soros disponibilizados no mercado. Ainda nessa resolução, a OMS apresentou um plano estratégico para a prevenção e controle de envenenamentos por picadas de serpentes (WHO, 2020).

No Brasil, os acidentes por animais peçonhentos são considerados uma condição de notificação compulsória desde 2010 com a Portaria N° 2.472 de 31 de agosto de 2010, substituída pela Portaria N° 1271, de 06 de junho de 2014, que define a relação de doenças, agravos e eventos em saúde pública de notificação obrigatória em todo o território nacional. Assim, a partir das notificações ao Sistema de Informação de Agravos a Saúde (SINAN) do Ministério da Saúde, foram identificados, entre 2007 a 2019, 367.128 casos de ofidismo registrados no Brasil, dos quais, aproximadamente 41.820 ocorreram em Minas Gerais. Em relação ao número de óbitos, no mesmo período, registraram-se 1.481 e 120 em âmbito nacional e estadual, respectivamente, sendo 147 óbitos no país só em 2019 (BRASIL, 2020). Apesar da obrigatoriedade de notificação, estima-se que o número real de acidentes ofídicos no Brasil, assim como das reações adversas aos soros antivenenos, sejam bem mais elevados.

O único tratamento disponível e comprovadamente eficaz para os casos de envenenamento por picadas de serpentes é a soroterapia, intervenção postulada ainda no final do século XIX e que se mantém até os dias atuais. Como uma das evidências mais contundentes, letalidade superior a 50%, antes observada em acidentes causados por cascavéis tropicais, por exemplo, foi reduzida a menos de 5% com o advento dos antivenenos (CHIPPAUX; GOYFFON, 1998; THEAKSTON; WARRELL; GRIFFITHS, 2003). Ainda que considerada terapia eficaz, a heterogeneidade imunoquímica entre venenos de diferentes serpentes explica a grande especificidade dos antivenenos, que são geralmente restritos a determinado espectro biológico e geográfico (GUTIÉRREZ; THEAKSTON; WARRELL, 2006), fazendo com que a produção dos soros antivenenos seja uma atividade estratégica de cada país ou região. No Brasil, a produção e distribuição dos soros é uma responsabilidade do Sistema Público de Saúde e essa produção é dividida por quatro laboratórios públicos oficiais sendo a distribuição realizada pelo Ministério da Saúde, por meio do Programa Nacional de Imunização, PNI (DA GRACA SALOMAO; DE OLIVEIRA LUNA; MACHADO, 2018; FAN *et al.*, 2019).

Apesar da soroterapia estar claramente relacionada à redução da letalidade do ofidismo (CHIPPAUX; GOYFFON, 1998; THEAKSTON; WARRELL; GRIFFITHS, 2003), é

também historicamente reconhecida pela alta taxa de reações de natureza alérgica durante sua administração, evento esperado, considerando sua composição proteica heteróloga, origem equina, no caso do soro antiofídico produzido no Brasil (LEÓN *et al.*, 2013). No entanto, dados confiáveis de eficácia e principalmente de segurança clínica dos soros antivenenos são escassos (WILLIAMS; HABIB; WARRELL, 2018), o que fica evidente nas bulas pouco informativas dos produtos em circulação, que claramente não atendem às exigências regulatórias atuais (WHO, 2017; BRASIL, 2017) mesmo sabendo que rígido controle da qualidade do produto é realizado pelos laboratórios produtores e pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade (INCQS), desde 1980 para assegurar a qualidade do produto final (SQUAIELLA-BAPTISTAO *et al.*, 2018). Parte deste contraste em relação às informações disponíveis para outros imunobiológicos pode ser explicado, além da natureza complexa da produção de um soro heterólogo (LEÓN *et al.*, 2013), pelo desinteresse da indústria farmacêutica em registrar produtos para populações geralmente empobrecidas vítimas de ofidismo.

2. JUSTIFICATIVA

Apesar do uso da soroterapia antivenenos na prática médica anteceder toda a regulamentação sanitária atualmente vigente para a utilização de um produto com finalidade terapêutica, a produção de dados de eficácia e segurança são entendidos como necessários não apenas para a regularização junto às autoridades regulatórias, como também para orientar o manejo de reações adversas e embasar a tomada de decisões clínicas.

A compilação das notificações de eventos adversos recebidas pelos laboratórios produtores e algumas séries de casos parece demonstrar que os vários antivenenos diferem em taxa de reações adversas, mas que nenhum deles está inteiramente livre do risco de causar tanto reações anafiláticas quanto complicações tardias, do tipo doença do soro (WILLIAMS; HABIB; WARRELL, 2018). Outro dado que carece de confirmação é o relativo baixo risco de complicação letal, diante da possibilidade de reversão das reações, mesmo das mais graves como choque anafilático, com tratamento imediato com adrenalina (ALIROL *et al.*, 2017).

Inúmeros são os fatores que dificultam a produção das evidências de segurança e eficácia em relação aos soros antiofídicos: a natureza do produto - proteínas heterólogas produzidas em equinos, o caráter de urgência de seu uso, o número relativamente pequeno de casos similares em cada centro, a impossibilidade ética de realizar estudos com controles sem tratamento, uma vez que não há outra abordagem terapêutica recomendada, a ocorrência frequente dos acidentes em regiões rurais afastadas dos grandes centros, onde se concentram os recursos terapêuticos e de pesquisa, a variabilidade intrínseca da condição a ser estudada, considerando a diversidade de espécies peçonhentas, variação e dificuldade de mensuração do volume de veneno inoculado, dentre outros. Tendo em vista estas dificuldades, estudos de fase IV, ou seja, estudos observacionais de descrição em condições reais de uso e análise da ocorrência de eventos adversos na prática, se apresentam como a alternativa mais viável para o estudo da segurança e a eficácia de antivenenos, sendo fortemente recomendados pela OMS (CHIPPAUX; STOCK; MASSOUGBODJI, 2015). Muito utilizados pela indústria farmacêutica, este tipo de análises de vigilância pós-comercialização possibilita o conhecimento de detalhes adicionais sobre a segurança e a eficácia do produto. Um dos seus principais objetivos é detectar e caracterizar efeitos colaterais previamente desconhecidos ou incompletamente qualificados nos estudos anteriores, principalmente em função do tamanho

amostral e dos critérios rígidos de elegibilidade dos estudos das fases anteriores, assim como a identificação de sub grupos especiais e seus fatores de risco relacionados (BRASIL, 2014b).

Em Minas Gerais, o maior centro de tratamento de acidentes por animais peçonhentos funciona na emergência do Hospital João XXIII, da Fundação Hospitalar de Minas Gerais, e é responsável pelo atendimento de aproximadamente 90% dos acidentes da região metropolitana de Belo Horizonte (ANDRADE FILHO, 2015). O Estado também abriga um dos quatro centros nacionais produtores de soroterapia, a Fundação Ezequiel Dias, um laboratório público cuja atuação na produção de soros vem desde meados de 1907 (FAN *et al.*, 2019). Por sua vez, o Instituto René Rachou, unidade da Fundação Oswaldo Cruz, também em Minas Gerais, abriga o grupo de Pesquisa Clínica e Políticas Públicas em Doenças Infecciosas e Parasitárias, dedicado à missão de produzir conhecimento e soluções para doenças de relevância social no Brasil, aplicáveis ao Sistema Único de Saúde. A proximidade destas três instituições públicas de saúde e a constatação da necessidade de se agregar evidências ao manejo do ofidismo propiciaram o cenário ideal para a convergência de esforços na realização de estudo voltado para a compreensão do perfil de segurança clínica dos soros antiofídicos produzidos no Brasil. Com este objetivo, o presente estudo propõe a realização da monitorização sistemática e a caracterização de todos os eventos adversos observados durante e após administração de soroterapia a vítimas de acidentes com serpentes atendidas no Hospital João XXIII no ano de 2019.

3. OBJETIVOS

Avaliar a segurança clínica dos soros antiofídicos produzidos no Brasil e administrados a vítimas de acidentes com serpentes tratados em um centro de referência para ofidismo em Minas Gerais.

3.1 Objetivos específicos:

- Descrever os eventos adversos após soroterapia antiofídica quanto à frequência, distribuição por sistema-órgão, temporalidade, intensidade, gravidade enexo causal com a soroterapia;
- Caracterizar as reações infusionais durante a administração de soroterapia antiofídica;
- Identificar fatores associados à ocorrência de eventos adversos após administração de soroterapia antiofídica.

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1 Ofidismo ou Acidente ofídico: uma caracterização geral

Aproximadamente 2.900 espécies pertencentes a 465 gêneros e 20 famílias de serpentes estão distribuídas em todo mundo, sendo que cerca de 10% deste total (321 espécies) são encontradas no Brasil, onde são catalogadas nove famílias e 75 gêneros de serpentes (FRANCO, 2009).

Apesar da diversidade ecológica, nem todas as serpentes são capazes de causar acidente ofídico. Assim, serpentes que produzem veneno mas são desprovidas de estrutura para inoculação não podem causar um verdadeiro envenenamento com manifestações sistêmicas, embora possam, eventualmente, provocar quadros inflamatório locais extensos semelhantes a um acidente botrópico e laquético (PUORTO; FRANÇA, 2009). Só no Brasil, estas serpentes não peçonhentas foram responsáveis por 19.039 (5,2%) acidentes ofídicos notificados ao SINAN no período de 2007 a 2019 (BRASIL, 2020). Exemplos destas serpentes são a família *Colubridae* (gênero *Philodryas* e *Clelia*), que possuem substâncias ativas em sua saliva capazes de causar extenso dano cutâneo. Nestes casos o tratamento é apenas sintomático e local, não existindo soro específico (PUORTO; FRANÇA, 2009).

No Brasil, as serpentes peçonhentas de interesse em saúde pública pertencem às Famílias *Viperidae* e *Elapidae*. Os acidentes estão divididos em quatro tipos: acidentes botrópicos (acidentes com serpentes dos gêneros *Bothrops* e *Botrocophias* - jararaca, jararacuçu, urutu, caíçaca, comboia); acidentes crotálicos (acidentes com serpentes do gênero *Crotalus* - cascavel); acidentes laquéticos (acidentes com serpentes do gênero *Lachesis* - surucucu-pico-de-jaca) e acidente elapídico (acidentes com serpentes dos gêneros *Micrurus* e *Leptomicrurus* - coral-verdadeira) (MELGAREJO, 2009).

O número de acidentes por serpentes peçonhentas em todo o mundo pode ser apenas estimado diante da falta de política de vigilância na maioria dos países, o que gera grande imprecisão para o estabelecimento da carga mundial da doença. A disparidade global nos dados epidemiológicos reflete, além da heterogeneidade ecológica, a variação nos sistemas de notificação dos casos. E o mais relevante, a maioria dos países sem sistema de notificação de ofidismo implantado padece também de falta de atenção médica de qualidade, dificuldade de

acesso à terapia antiveneno, refletido em altos níveis de mortalidade (CHIPPAUX, 1998).

Como estratégia para estimar o número de casos de ofidismo mundialmente, revisão sistemática publicada em 2008 apresentou projeções baseadas nas publicações científicas disponíveis. Em uma perspectiva mais conservadora, as regiões do sul da Ásia (121.000 casos/ano ou 7,84 casos/100.000 habitantes), sudeste da Ásia (111.000 casos/ano ou 18,82 casos/100.000 habitantes) e África Subsaariana (43.000 casos/ano ou 12,94 casos/100.000 habitantes) são as que mais apresentaram casos de envenenamentos por serpentes. Os países mais afetados foram Índia (81.000 casos/ano), Sri Lanka (33.000 casos/ano), Vietnam (30.000 casos/ano) e Brasil (30.000 casos/ano). Seguindo esta metodologia, o número total de casos de envenenamentos em acidentes ofídicos no mundo pode variar entre 421.000 a 1.841.000 casos por ano, de acordo com estimativas mais ou menos conservadoras (KASTURIRATNE *et al.*, 2008).

Um soro antiofídico desenvolvido para tratar um tipo de serpente raramente é efetivo contra outro tipo. Os soros que existem no mercado atual são desenvolvidos para tratar cerca de 60% das picadas de serpentes venenosas do mundo. De nota, menos da metade do soro necessário para a demanda mundial é produzido, o que explica a triste constatação de que a cada 5 minutos alguém picado por uma serpente morre e outras quatro pessoas ficarão com sequelas permanentes. Apesar do soro antiofídico constar na lista de medicamentos essenciais da OMS, poucos governos africanos fornecem ou subsidiam esses medicamentos. Os sobreviventes, muitas vezes, são deixados desfigurados, indigentes e estigmatizados (WARREL, 2010; GUTIÉRREZ *et al.*, 2017; WHO, 2017).

De acordo com os dados disponíveis no SINAN, entre 2007 a 2019, a região com maior proporção dos casos é a Norte (aproximadamente 32%), homens representam 77% dos acidentados, dentre os acidentes com serpentes peçonhentas, predomina o botrópico (80%), seguido pelo acidente crotálico (9%). Para a região Sudeste, Minas Gerais e Belo Horizonte, os percentuais de acidente botrópico e crotálico são os seguintes: 85% e 14%, 79% e 20% e finalmente 39% e 57% , respectivamente (BRASIL, 2020).

Estudo realizado em 2003 concluiu que a epidemiologia dos acidentes ofídicos se mantém inalterada ao longo dos últimos 100 anos no Brasil. Ocorrem com maior frequência no início e no final do ano, em pessoas do sexo masculino, em trabalhadores rurais, na faixa etária

produtiva de 15 a 49 anos; atingem sobretudo os membros inferiores; e a maioria desses acidentes é atribuída ao gênero *Bothrops*, apesar de em algumas regiões, como Sudeste, observar-se grande número de acidentes associados ao gênero *Crotalus* (BOCHNER; STRUCHINER, 2003). Por sua vez, estudo publicado por Chippaux e colaboradores, em 2017, confirma a importância do ofidismo para a região amazônica, onde os acidentes associados ao gênero *Lachesis* ganham relevância. Já as picadas por *Micrurus* são mais raras em todo o território brasileiro (CHIPPAUX, 2017). De acordo com esse mesmo autor, há uma forte correlação inversa entre incidência e densidade populacional (CHIPPAUX, 2015), ou seja, regiões menos povoadas como a Amazônia apresentam alto índice de acidente ofídicos.

Outro estudo realizado no Brasil, em 2015, mostrou que pouco mais de um quarto (28%) dos envenenamentos por animais peçonhentos são atribuídos a picadas de serpentes que, por sua vez, correspondem a mais da metade (54%) das mortes observadas nos envenenamentos por animais. De acordo com esse estudo, não houve variação regional na distribuição dos gêneros de serpentes envolvidos nos acidentes, exceto pelas picadas de *Lachesis*, que foram mais frequentes na região Norte (9% versus menos de 1% em outras regiões). O gênero *Bothrops* foi responsável por mais de 70% dos envenenamentos, o gênero *Crotalus* por 7 a 11% dos casos, de acordo com a região, e *Micrurus*, em menos de 1% dos envenenamentos, independentemente da região. A proporção entre os sexos foi de 3,4, inclinada significativamente a favor dos homens (CHIPPAUX, 2015).

Ainda segundo Chippaux, em publicação em 2015, a partir dos dados relatados pelas unidades de saúde e disponíveis em plataforma eletrônica de livre acesso do Ministério da Saúde, o SINAN, o número médio de picadas de serpentes, no período de 2001 a 2012 (CHIPPAUX, 2015), foi de 27.200 por ano (15 por 100.000 habitantes), com mais de 115 mortes no período (0,06 por 100.000 habitantes). Importante ressaltar que apenas após 2001 os registros de notificação de acidentes por picadas de serpente tornaram-se públicos no Brasil (CHIPPAUX, 2017).

A taxa de mortalidade no acidente ofídico é relativamente baixa, mas pode estar associada à alta morbidade com várias sequelas como infecções secundárias, cicatrizes, déficit motor, distúrbios psicológicos, amputações e insuficiência renal. Somam-se a isso tempos prolongados de internação em enfermaria e em unidades de terapia intensiva, além do custo

social-econômico por afastamento do trabalhador das atividades laborativas (KASTURIRATNE *et al.*, 2008).

4.2 Caracterização dos acidentes ofídicos

As características comuns às picadas de diferentes serpentes incluem a presença de uma ou mais marcas de presas, incluindo feridas e arranhões. As manifestações locais se manifestam entre 30 a 60 minutos após a maioria dos envenenamentos por serpentes. Essas manifestações incluem dor, edema, eritema ou equimose no local da picada e em áreas adjacentes ao tecido afetado. A dor local é geralmente imediata após a picada e ocorre em mais de 90% dos envenenamentos. Edema e lesão de pequenos vasos geralmente aparecem dentro de 30 minutos, mas pode não se tornar aparente por várias horas. Bolhas (serosas ou hemorrágicas) podem ser observadas dentro de várias horas e equimose pode aparecer no local da picada dentro de três a seis horas após a picada (GOLD; DART; BARISH, 2002).

Mesmo envolvendo serpentes venenosas, até 25% das picadas de serpentes são "secas", ou seja, sem inoculação de toxina e não resultam em envenenamento. Assim, a caracterização clínica das manifestações são parte essencial da abordagem do ofidismo (GOLD; DART; BARISH, 2002).

Manifestações sistêmicas precoces geralmente incluem náusea, vômitos, parestesia local, formigamento nas pontas dos dedos e dedos dos pés, letargia e fraqueza. Efeitos sistêmicos mais graves incluem hipotensão, taquipneia, dificuldade respiratória, taquicardia grave e sensorio alterado. Modificações laboratoriais também são observadas na cadeia de coagulação do sangue como atividade de protombina aumentada e diminuição do fibrinogênio. A prevalência dessas manifestações pode variar de acordo com o tipo de acidente ofídico (GOLD; DART; BARISH, 2002).

O veneno das serpentes pode aumentar a permeabilidade das membranas capilares, resultando no extravasamento de eletrólitos, albumina e hemácias no tecido subcutâneo do segmento acometido. Esse processo também pode ocorrer nos pulmões, miocárdio, rins, peritônio e raramente no sistema nervoso central. Essa mesma permeabilidade alterada, quando nas membranas de hemácias pode resultar em hemólise. Na sequência, insuficiência renal pode resultar da hipotensão, da hemólise intravascular ou dos efeitos nefrotóxicos dos componentes

do próprio veneno, sendo a taxa e a intensidade de ocorrência desta cascata de eventos variável de acordo com o tipo de acidente ofídico (GOLD; DART; BARISH, 2002).

Os venenos podem ser classificados de acordo com suas atividades fisiopatogênicas, cujos efeitos são observados em nível local (região da picada) e sistêmico (BRASIL, 2009a), conforme apresentado no QUADRO 1.

QUADRO 1 - Principais efeitos dos venenos de serpentes de importância epidemiológica no Brasil

Atividades	Venenos	Manifestação
Inflamatória aguda	Botrópico e laquético	Lesão endotelial e necrose no local da picada e Liberação de mediadores inflamatórios
Coagulante	Botrópico, laquético e crotálico	Incoagulabilidade sanguínea
Hemorrágica	Botrópico, laquético	Sangramentos na região da picada (equimose) e à distância (gingivorragia, hematúria, etc.)
Neurotóxica	Crotálico e elapídico	Bloqueio da junção neuromuscular (paralisia de grupos musculares)
Miotóxica	Crotálico	Rabdomiólise (mialgia generalizada, mioglobínúria)
“Neurotóxica” vagal	Laquético	Estimulação colinérgica (vômitos, dor abdominal, diarreia, hipotensão, choque)

Fonte: BRASIL. Ministério da Saúde. *Guia de vigilância epidemiológica*. 7. ed. Brasília, 2009 (BRASIL, 2009a).

A gravidade final da picada de qualquer serpente venenosa depende do tamanho/idade e espécie da serpente, da quantidade e grau de toxicidade do veneno injetado, da localização da picada, dos tratamentos de primeiros socorros fornecidos, do momento do tratamento definitivo, da presença ou ausência de condições médicas e a suscetibilidade da vítima ao veneno (GOLD; DART; BARISH, 2002).

a) Acidente botrópico

Apesar da grande variabilidade as principais atividades fisiopatológicas do veneno botrópico são: proteolítica, inflamatória, coagulante e hemorrágica. Essas atividades são extremamente complexas e podem, usualmente, ser atribuídas a componentes específicos. No entanto, diferentes toxinas podem atuar sinergicamente para induzir um efeito e uma determinada toxina pode ter várias atividades (ANDRADE FILHO; CAMPOLINA; DIAS, 2013; BJARNASON; FOX, 1994; THEAKSTON; REID, 1983).

No geral, a ação proteolítica do veneno é a manifestação mais característica deste tipo de acidente. No local da picada, o dano causado pela ação proteolítica é o responsável pela dor, edema, formação de bolhas e/ou necrose. A quantidade e a concentração do veneno afetam diretamente as alterações inflamatórias e proteolíticas uma vez que são mais intensas quanto maior é a quantidade e concentração do veneno (WANDERLEY *et al.*, 2014). Além da destruição tecidual, o veneno das serpentes do gênero *Bothrops* é caracterizado por provocar alterações no sistema de coagulação sanguínea por diversos mecanismos: trombocitopenia após algumas horas de sua inoculação; ativação de fatores da coagulação como o II e o X; conversão de fibrinogênio em fibrina, com formação de trombos, o que pode levar ao estado de incoagulabilidade sanguínea (KAMIGUTI, 1991; ANDRADE FILHO; CAMPOLINA; DIAS, 2013; BJARNASON; FOX, 1994; KAMIGUTI, 2005)

As manifestações locais para acidentes botrópicos são: dor, edema e equimose na região da picada (podendo progredir ao longo do membro acometido). As marcas de picada e sangramento nem sempre são visíveis nos pontos de introdução das presas. Bolhas com conteúdo seroso ou sero-hemorrágico podem surgir e originar áreas de necrose, que, juntamente com infecção secundária, constituem as principais complicações locais e podem levar à amputação e/ou déficit funcional do membro (BRASIL, 2001; BRASIL, 2019; FRANÇA; MÁLAQUE, 2009).

Como complicação do dano tecidual extenso, pode ocorrer a síndrome compartimental, que se caracteriza por intenso aumento de volume em um membro, causado por edema e hemorragia, o que gera elevação da pressão dentro de um compartimento fechado e consequente comprometimento circulatório. A isquemia provocada pelo inchaço causa, caracteristicamente, dor intensa em repouso (FRANÇA; MÁLAQUE, 2009). A condição exige intervenção cirúrgica imediata que consiste em abertura de planos rígidos e descompressão do compartimento afetado, o procedimento, que se denomina fasciotomia, pode contudo aumentar o tempo de internação hospitalar e estar relacionado a danos funcionais, cicatrizes desfigurantes e perda de função (GOLD; DART; BARISH, 2002).

Já as manifestações sistêmicas mais comuns são: sangramentos em pele e mucosas (gengivorragia, equimoses a distância do local da picada); hematúria, hematêmese e hemorragia em outras cavidades. Embora os sangramentos sejam causa potencial de hipotensão, em caso de perdas volumosas por hemorragia de origem gastrointestinal, o mais

frequente é ser decorrente de sequestro de líquido no membro picado, o que contribui para o desenvolvimento de insuficiência renal aguda (IRA) (BRASIL, 2001; BRASIL, 2019). Esta complicação ocorre em 0,5 a 13,8% dos acidentes (FRANÇA; MÁLAQUE, 2009) e tem origem multifatorial: ação nefrotóxica direta do veneno, choque circulatório por hipovolemia e finalmente formação de microtrombos nos capilares renais com consequente isquemia e necrose tubular aguda (RODRIGUES SGRIGNOLLI *et al.*, 2011).

Em estudo realizado em Manaus com 186 pacientes picados por serpentes do gênero botrópico, na Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira, demonstrou-se que a insuficiência renal aguda foi observada em 24 (12,9%) pacientes após 48 horas de admissão. Os fatores de risco associados à insuficiência foram altos níveis de lactato desidrogenase seguida por sangramento local e presença de comorbidades, principalmente hipertensão, sugerindo que esses aspectos clínicos e laboratoriais possam auxiliar no diagnóstico, manejo, evolução clínica e, possivelmente, reduzir a frequência desses eventos nos acidentes botrópicos (ALVES *et al.*, 2018).

Estudo publicado em 2018 avaliou grupos de serpentes do gênero botrópico, o qual é extremamente diversificado e clinicamente importante responsável pelo maior número de envenenamentos e mortes por picada de serpente na América do Sul. Este estudo examinou venenos de quatro populações de *Bothrops atrox* (Belterra e Santarém, PA; Pres. Figueiredo, AM e São Bento, MA) e duas espécies de *Bothrops* adicionais (*B. jararaca* e *B. neuwiedi*) da região sudeste por seus efeitos coagulotóxicos em diferentes plasmas (humano, anfíbio e aviário). Importante ressaltar que há variações significativas inter e intraespecíficas da coagulotoxicidade, incluindo atividades distintas entre os três plasmas. Também foram examinados os mecanismos bioquímicos correlacionados à ação do veneno. Houve diferenças significativas nos níveis relativos de toxinas ativadoras do fator de coagulação X ou da protrombina (SOUSA *et al.*, 2018). Dessa forma, é perceptível a diferença na composição do veneno entre as espécies e, respectivamente, nas manifestações clínicas do paciente dentro de uma mesma espécie de serpente.

Normalmente, os exames solicitados na rotina do serviço são: atividade de protrombina, tempo parcial de tromboplastina, dosagem de fibrinogênio, contagem de plaquetas, hemograma e urina rotina. E os achados laboratoriais mais comuns neste acidente são: aumento do tempo de protrombina e do tempo de tromboplastina parcial (PTT);

plaquetopenia; leucocitose com aumento na contagem de células segmentares imaturas na circulação periférica, anemia (quando há sangramento/hemorragia); proteinúria, glicosúria e hematúria. O seguimento exige a vigilância dos parâmetros laboratoriais de função renal, tais como dosagem de ureia e creatinina, para a detecção de insuficiência renal aguda (THEAKSTON; LAING, 2014).

b) Acidente laquétrico

O veneno das serpentes do gênero laquétrico tem atividade proteolítica, coagulante e neurotóxica (JORGE, *et al.* 1997; FILHO; CAMPOLINA; DIAS, 2013). As manifestações locais e sistêmicas são indistinguíveis do quadro botrópico. A diferenciação clínica se faz pelo reconhecimento das alterações típicas de hipertonia vagal ou parassimpática (náuseas, vômitos, cólicas abdominais, diarreia, hipotensão, choque) típica dos acidentes laquétricos (TORRES, J.; TORRES, M.; ARROYO-PAREJO, 1995; BRASIL, 2001, BRASIL, 2019)

Assim, são as manifestações de neurotoxicidade que distinguem o acidente laquétrico do botrópico, sendo os fenômenos neurotóxicos compatíveis com a ativação do sistema nervoso autônomo parassimpático. Essa neurotoxicidade caracteriza-se pela instalação precoce de hipotensão arterial grave, além de sudorese, náuseas, vômitos cólicas abdominais, diarreia e bradicardia. A intensificação dessas alterações pode levar a colapso circulatório, bradicardia e óbito. A avaliação laboratorial inclui toda a avaliação bioquímica e hematológica do acidente botrópico (MÁLAQUE; FRANÇA, 2009), para ajudar na diferenciação do acidente.

c) Acidente crotálico

O veneno crotálico possui ação neurotóxica, miotóxica, nefrotóxica e coagulante. Composto por várias toxinas, tem como principais componentes a crotoxina, crotamina, giroxina e convulxina. A expressão de cada uma destas frações varia entre serpentes da mesma região e pode ser associada com a geografia, clima, gênero, idade e até dieta (ANDRADE FILHO; CAMPOLINA; DIAS, 2013; LOURENÇO *et al.*, 2013).

As manifestações neurotóxicas podem se instalar poucas horas após a picada ou, dependendo do local da picada e da quantidade de veneno inoculado, podem surgir mais tardiamente. A “fácies miastênica” (ptose palpebral uni ou bilateral e flacidez da musculatura da face),

distúrbio de deglutição e diplopia são as manifestações neurológicas mais típicas e frequentes do acidente crotálico (AZEVEDO; HERING; CUPO, 2009).

A toxina mais estudada do veneno da cascavel é a crotoxina que tem ação neurotóxica e miotóxica. Ela é responsável pela ação pré-sináptica que inibe a liberação de acetilcolina, bloqueia grupos musculares e leva a paralisia motora, inclusive a paralisia facial e diafragmática. Além disso, a crotoxina é o principal componente do veneno correspondendo a 50% do seu peso seco (BUCARETCHI *et al.*, 2013).

Não são evidenciadas manifestações locais significativas. A dor e o edema são usualmente discretos e restritos ao redor da picada; eritema e parestesia são comuns (BRASIL, 2001; AZEVEDO; HERING; CUPO, 2009; BRASIL, 2019).

Já as manifestações sistêmicas incluem paralisia de nervos cranianos e periféricos com progressão crânio-caudal, iniciando-se por ptose palpebral, turvação visual e oftalmoplegia. Distúrbios de olfato e paladar, ptose mandibular e sialorreia podem ocorrer com o passar das horas. Raramente, a musculatura da caixa torácica é acometida, o que ocasiona insuficiência respiratória aguda. Essas manifestações neurotóxicas são reversíveis, porém regridem lentamente. Raramente pode haver gengivorragia e outros sangramentos discretos. Progressivamente, surgem mialgia generalizada e escurecimento da cor da urina (cor de “coca-cola” ou “chá preto”). A insuficiência renal aguda é a principal complicação e causa de óbito (BRASIL, 2001; AZEVEDO; HERING; CUPO, 2009; BRASIL, 2019).

A rabdomiólise decorre da ação miotóxica das frações crotoxina e crotamina. O escurecimento da urina pela mioglobinúria é a manifestação clínica mais evidente da existência de rabdomiólise (AZEVEDO; HERING; CUPO, 2009.). A mioglobinúria causada pelas lesões do tecido muscular possui ação nefrotóxica (AZEVEDO-MARQUES *et al.*, 1985). Soma-se, ainda, à toxicidade da mioglobina, a ação direta do veneno (AZEVEDO-MARQUES, *et al.*, 1985; ANDRADE FILHO, 2015).

A ação coagulante é decorrente da atividade trombina, capaz de prolongar o tempo de coagulação ou mesmo tornar o sangue incoagulável (AZEVEDO-MARQUES; HERING; CUPO, 2009).

Os principais exames laboratoriais para auxiliar no diagnóstico são: provas de coagulação (atividade de protrombina, tempo de tromboplastina parcial, fibrinogênio e plaquetas), hemograma, creatinofosfoquinase, lactato desidrogenase (LDH), transaminases e urina rotina. A queda do fibrinogênio costuma ser mais rápida e intensa no acidente crotálico do que no botrópico. Frequentemente é possível observar aumento significativo dos níveis de creatinofosfoquinase e o exame de urina pode mostrar mioglobinúria e proteinúria (AZEVEDO-MARQUES; HERING; CUPO, 2009).

d) Acidente elapídico

O veneno das serpentes corais é uma mistura complexa de substâncias e ainda pouco estudado. É um dos mais tóxicos para o homem uma vez que tem baixo peso molecular, o que explica sua rápida absorção pelo organismo do paciente. Em acidentes humanos são observadas ações neurotóxicas e miotóxicas (SILVA; BUCARETCHI, 2009).

No local da picada praticamente não há alteração, exceto as marcas das presas, que podem estar presentes, e dor discreta, geralmente acompanhada de parestesia (BRASIL, 2001; BRASIL, 2019; BUCARETCHI, *et al.*, 2016). A intensidade da dor varia de leve até muito forte necessitando de analgésicos potentes (SILVA; BUCARETCHI, 2009; PARDAL *et al.*, 2010).

A sintomatologia sistêmica pode ter início em alguns minutos até algumas horas após a picada: náuseas, sialorreia, ptose palpebral, oftalmoplegia (fácies miastênicas ou neurotóxicas), dificuldade para deglutição e paralisia da musculatura respiratória, com consequente insuficiência respiratória (ANDRADE FILHO; CAMPOLINA; DIAS, 2013; BRASIL, 2001; BRASIL, 2019; BUCARETCHI, *et al.*, 2016). Estas manifestações clínicas sistêmicas estão relacionadas ao bloqueio neuromuscular, principal mecanismo de morte (SILVA; BUCARETCHI, 2009).

Não existem exames laboratoriais específicos para avaliação do acidente elapídico. Os exames complementares como a creatinofosfoquinase e provas de coagulação são úteis para confirmar ou descartar acidentes por serpentes da família *Viperidae* (ANDRADE FILHO; CAMPOLINA; DIAS, 2013).

4.3 Tratamento dos acidentes ofídicos

O tratamento do ofidismo é baseado na infusão de soroterapia antiveneno, intervenção proposta ainda no final do século XIX. A soroterapia é uma abordagem espécie-específica, sendo o cálculo da dose necessária realizado de acordo com a gravidade do envenenamento (BRASIL, 2001; BRASIL, 2019).

No Brasil, a pesquisa sobre a soroterapia tem início em 1901, quando, diante do grande número de acidentes com serpentes peçonhentas no estado de São Paulo, o médico sanitaria Vital Brasil passou a realizar experimentos com os venenos destas serpentes e desenvolveu estudos sobre soros antiofídicos, descobrindo sua especificidade. Em agosto de 1901, os primeiros lotes de soros antiofídicos (antibotrópico) começaram a ser distribuídos no Brasil, produzidos nas instalações fabris do Instituto Butantan, recém fundado pelo próprio Vital Brasil, dando início à produção de um medicamento 100% nacional, específico e estratégico. Em 1907, a produção de antivenenos pela Fundação Ezequiel Dias (Funed), em Belo Horizonte, foi iniciada. Em 1919, na cidade de Niterói, no Rio de Janeiro, Vital Brasil funda o Instituto Vital Brasil, outro importante laboratório público dedicado a produção de soros. Por fim, em 1987, foi criado o Centro de Pesquisa e Produção de Imunobiológicos no Paraná, completando a lista dos quatro laboratórios produtores nacionais de soros para o Sistema Único de Saúde (DA GRACA SALOMAO; DE OLIVEIRA LUNA; MACHADO, 2018; SQUAIELLA-BAPTISTAO *et al.*, 2018; FAN *et al.*, 2019).

A base da terapia são soros heterólogos, ou seja, anticorpos obtidos a partir do plasma de um doador (principalmente equinos) de espécie diferente do receptor (ser humano) em que será administrado. Para sua produção, sumariamente, animais doadores do soro são inoculados com pequenas quantidades do veneno específico (antígenos), o que estimula a produção dos anticorpos (BRASIL, 2014b; WHO, 2017).

A diversidade bioquímica e, conseqüentemente, imunológica, constitui um grande desafio para padronização, fabricação e controle de qualidade de antivenenos. Antiveneno eficaz contra um grupo de venenos em um determinado país pode não ser eficaz contra outros venenos relevantes no mesmo país, ou contra venenos de espécies de outra região. Esse fenômeno teve um impacto significativo na saúde pública, pois, devido ao controle regulatório deficiente, alguns antivenenos foram exportados para países onde eles não são

eficazes (WHO, 2017). Independente da espécie de serpente, o mecanismo de atuação do soro antiofídico baseia-se na sua ligação às toxinas circulantes com posterior neutralização da ação nociva do veneno, que são, em última análise, os responsáveis pelas alterações fisiopatológicas associadas ao acidente (GUTIÉRREZ; LEÓN; BURNOUF, 2011).

Os soros antiofídicos são constituídos por moléculas heterólogas monoespecíficas ou poliespecíficas de imunoglobulina G (IgG) íntegras ou os fragmentos F(ab')₂ ou Fab obtidas após clivagem da IgG com pepsina ou papaína, respectivamente (GUTIERREZ; LEÓN, 2009). A molécula de IgG possui as regiões Fab e Fc. Nas extremidades da região Fab, encontram-se dois sítios de ligação que neutralizam o antígeno. A fração Fc é responsável por se ligar às células fagocíticas ou mastócitos e está relacionada ao aparecimento de reações adversas após o uso do soro heterólogo e por isso deve ser retirada durante o processo produtivo dos antivenenos (CARDOSO; YAMAGUCHI; SILVA; 2009).

Atualmente, a produção de antivenenos é realizada em animais de grande porte, principalmente equinos, após serem imunizados utilizando o veneno e/ou mistura de venenos do animal do qual se deseja obter o antiveneno. No plasma do animal encontram-se as imunoglobulinas IgGs específicas, que serão submetidas às etapas de digestão enzimática e, em seguida, às etapas de purificação da fração Fab ou F(ab')₂ (CARDOSO; YAMAGUCHI; SILVA; 2009).

A neutralização das toxinas pelo antiveneno resulta em uma eficiente restauração dos fatores de coagulação, mas não reverte as lesões localmente estabelecidas ou os mediadores inflamatórios liberados pelo tecido danificado (CARDOSO *et al.*, 1993). Por sua ação baseada na neutralização do veneno, a soroterapia precisa ter sua dose calculada com base no volume estimado de veneno inoculado, o que, por sua vez, leva em conta a classificação de gravidade a partir das manifestações clínicas (BRASIL, 2001; GUTIÉRREZ; LEÓN; BURNOUF, 2011), havendo casos em que doses complementares de soro podem estar indicadas, dependendo de critérios clínicos e laboratoriais (FAN, 2009). Outro princípio da soroterapia é a sua administração o mais precoce possível, para que o bloqueio do veneno ocorra antes de sua ligação nos receptores dos tecidos, idealmente em até seis horas do acidente (BRASIL, 2001). O benefício da terapia antiveneno oportuna foi recentemente confirmada em estudo retrospectivo brasileiro baseado em 144.251 casos notificados ao SINAN entre 2007 e 2015. Neste estudo, o tempo entre a picada da serpente e o início do atendimento médico revelou-

se diretamente associado à gravidade do envenenamento (MISE; LIRA-DA-SILVA; CARVALHO, 2018).

De acordo com o Ministério da Saúde, a gravidade dos acidentes ofídicos é estimada pela magnitude das manifestações e pelo tempo de coagulação (BRASIL, 2001), conforme QUADRO 2. Os acidentes botrópicos e crotálicos são classificados como leves, moderados ou graves; o laquéutico como moderado e grave, enquanto o elapídico é sempre classificado como grave (BRASIL, 2001; BRASIL, 2019).

QUADRO 2 - Recomendação de soroterapia de acordo com o tipo e a gravidade do acidente ofídico

Tipo de acidente	Antiveneno	Gravidade do acidente	Nº ampolas indicadas
Botrópico	SAB ou SABL ou SABC	Leve: quadro local discreto, sangramento discreto em pele ou mucosas; pode haver apenas distúrbio na coagulação.	3
		Moderado: edema e equimose evidentes, sangramento sem comprometimento do estado geral; pode haver distúrbio na coagulação.	6
		Grave: alterações locais intensas, hemorragia grave, hipotensão/choque, insuficiência renal, anúria; pode haver distúrbio na coagulação.	12
Crotálico	SAC	Leve: alterações neuromusculares discretas; sem mialgia, escurecimento da urina ou oligúria	5
		Moderado: quadro local presente, pode haver sangramentos, sem manifestações vagas	10
		Grave: quadro local intenso, hemorragia intensa, com manifestações vagas	20
Laquéutico	SABL	Moderado: alterações neuromusculares evidentes, mialgia e mioglobinúria (urina escura) discretas	10
		Grave: alterações neuromusculares evidentes, mialgia e mioglobinúria intensas, oligúria	20
Elapídico	SAE	Considerar todos os casos como potencialmente graves pelo risco de insuficiência respiratória	10

Fonte: Adaptado do Manual de Diagnóstico e Tratamento de Acidentes por Animais Peçonhentos (2001) e do Guia de Vigilância Epidemiológica (2009). e da Nota Informativa nº 25 do Ministério da Saúde (2016)
 SAB = Soro antibotrópico (pentavalente) SABC = Soro antibotrópico (pentavalente) - crotálico SABL = Soro antibotrópico (pentavalente) – laquéutico SAC = Soro anticrotálico SAE = Soro antielapídico (bivalente)

Toda a demanda nacional de soros no Brasil é produzida por quatro laboratórios públicos: Instituto Butantan, Fundação Ezequiel Dias (Funed), Instituto Vital Brasil (IVB) e Centro de Produção e Pesquisa de Imunobiológicos (CPPI) (DA GRACA SALOMAO; DE OLIVEIRA

LUNA; MACHADO, 2018), cuja produção é adquirida pelo Ministério da Saúde, que distribui os antivenenos do tipo F (ab')₂ de maneira estratégica a toda a população do país através do Sistema Único de Saúde Sistema (SUS). O Instituto Butantan e a Fundação Ezequiel Dias são responsáveis pela maior produção de soros antiofídicos no Brasil, além de produzirem outros antivenenos contra animais peçonhentos como aranhas e escorpiões. Por outro lado, o Instituto Vital Brazil é o único fabricante brasileiro que produz o antiveneno *anti-Latrodectus* e o CPPI é o único fabricante brasileiro que produz o antiveneno trivalente *Loxosceles* contra os venenos de *L. laeta*, *L. gaúcho* e *L. intermedia* (DE FRANCO; KALIL, 2014).

As normas para a fabricação e controle de qualidade específicas dos soros são estabelecidas pela Anvisa na Portaria nº 174 de 11 de novembro de 1996 (BRASIL, 1996), que por sua vez estão em consonância com as diretrizes estabelecidas pela OMS no Guia de produção, controle e regulação de soros antiofídicos, atualizada em 2017 (WHO, 2017). Estas diretrizes representam um avanço significativo nos esforços globais para aumentar a qualidade dos soros assim como fornecer informações detalhadas sobre as etapas recomendadas para fabricação e controle de antivenenos, incluindo composição de antivenenos com base na priorização de espécies importantes na área de uso pretendido, preparação de veneno e armazenamento, imunização animal, plasma hiperimune, fracionamento, redução do risco de contaminação microbiana, controle de qualidade, avaliações pré-clínicas e clínicas eficácia e segurança antiveneno e vigilância pós-comercialização (WHO, 2017).

4.4 Eventos adversos

A soroterapia antiofídica é reconhecida por associar-se à alta taxa de reações de natureza alérgica, o que é considerado esperado pela sua composição proteica heteróloga (LEÓN *et al.*, 2013), classificadas de acordo com sua temporalidade em relação à administração do soro e seu mecanismo fisiopatogênico. De forma simplificada, são três os grandes tipos de reações desencadeadas pelos soros: aquelas imediatas, que se manifestam em até duas horas; reações precoces, que se manifestam nas primeiras 24 horas e reações tardias, que se manifestam de dias a algumas semanas depois da administração do soro (doença do soro). Dentre todas, aquelas com maior potencial de gravidade são as reações imediatas de hipersensibilidade (até duas horas), por suas manifestações respiratórias e hemodinâmicas com risco de morte

(BRASIL, 2014b).

Sob a perspectiva do mecanismo imune envolvido, segundo documento da OMS publicado em 2010 (WHO, 2010), as reações poderiam ser classificadas em: 1. reações pirogênicas (por exemplo, reações induzidas por endotoxinas); 2. reações mediadas por IgE (anticorpos IgE para proteínas antiveneno); 3. reações não mediadas por IgE, cuja patogênese ainda não está completamente esclarecida e 4. reações tardias, induzidas por complexos formados por proteínas antiveneno e anticorpos IgM ou IgG. Evidências mais recentes (MORAIS, 2018) sugerem que reações mediadas por IgE podem ainda se relacionar à presença de agregados e fragmentos Fc presentes no soros antiofídicos.

Em relação às manifestações clínicas, as reações precoces mais frequentes observadas são tosse, prurido (principalmente no couro cabeludo), urticária, taquicardia, vômito, náusea e cefaleia, com incidência variando de 3-54%, dependendo do fabricante, refinamento, dose e via de administração. Segundo guia de manejo da OMS de 2010, aproximadamente 5% dos pacientes que apresentam reações precoces desenvolvem síndrome anafilática com broncoespasmo, hipotensão e angioedema, embora o número de casos com desfecho fatal seja estimado como baixo. Ainda segundo o documento produzido pela OMS, grande maioria das reações anafiláticas não são reações imediatas de hipersensibilidade do tipo I, mas sim o resultado da ativação do complemento por agregados de IgG ou fragmentos destes presentes nos soros (WHO, 2010).

Já as reações tardias, também conhecidas como de hipersensibilidade tipo III, têm como principais expressões a doença do soro e a reação de Arthus. A doença do soro caracteriza-se por variedade de sintomas, geralmente moderados e transitórios incluindo cefaleia, febre, astenia, mialgia, dores articulares, exantemas com máculas e pápulas, adenomegalia e nefropatia com proteinúria (FAN, 2009; LOVECCHIO *et.al.*, 2003), geralmente se inicia entre uma e três semanas após o tratamento e resulta da síntese de anticorpos contra as imunoglobulinas ou outros componentes (nomeadamente traços de albumina sérica) presentes no antiveneno, sendo em última análise mediada por complexos imunes que se precipitam em pequenos vasos. Em contrapartida, a reação de Arthus caracteriza-se por processo inflamatório mais localizado, próximo ao local da administração, aparece de seis a oito horas após a administração do antiveneno e persiste por dois a quatro dias, geralmente em decorrência de múltiplas doses do soro aplicadas no músculo deltoide (BRASIL, 2014b).

Revisão de literatura publicada por León e colegas (2013) elenca possíveis mecanismos alternativos envolvidos em reações adversas aos antivenenos: traços de antibióticos no sangue de animais utilizados como fonte de imunoglobulina que pode estar presente no final dos produtos; dimerização espontânea de IgG em antivenenos; presença de anticorpos anti-endotélio, anti-mastócitos ou anti-leucócitos em antivenenos; presença de anticorpos IgM humanos, no plasma de pacientes, para imunoglobulinas eqüinas, confirmando que o perfil de segurança dos antivenenos é também determinado pelos processos de fabricação e as características físico-químicas dos produtos (LEÓN *et al.*, 2013).

Em relação ao gerenciamento da vigilância da soroterapia, o monitoramento da segurança, qualidade e efetividade dos imunobiológicos utilizados no Brasil é de responsabilidade da Farmacovigilância do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (SNVS/MS), que tem a função de compilar as notificações recebidas pelos produtores de medicamentos, mas também de serviços de saúde e usuários (BRASIL, 2010). Este sistema baseado em plataforma eletrônica (www8.anvisa.gov.br/notivisa/frmlLogin.asp) foi desenvolvido para possibilitar a detecção e investigação de eventos adversos ou qualquer outro problema relacionado ao uso de medicamento não identificados na fase pré comercialização. Trata-se de estratégia de farmacovigilância cujas ações são regulamentadas pela RDC nº 04 de de 10 de fevereiro de 2009 (BRASIL, 2009b). Assim, em teoria, o Brasil tem um sistema de vigilância implantado. Entretanto, de acordo com informações fornecidas pela ANVISA e Ministério da Saúde, sob demanda, número irrisório de relatos de eventos associados à soroterapia antiveneno é recebido todos os anos, demonstrando a falta de cultura de notificação em nosso meio.

Da mesma forma, o serviço de atendimento ao consumidor (SAC) das instituições produtoras dos soros também recebem pequeno número de notificações de eventos: entre 2009 e 2019, a Fundação Ezequiel Dias em Belo Horizonte recebeu vinte e nove ligações referentes a pedidos de informações e quatro relatos de suspeitas de eventos adversos referentes aos soros antiofídicos. Dos relatos de eventos adversos, três se referiam ao soro antiofídico e um ao soro anticrotálico (MINAS GERAIS, 2020).

Os registros de eventos adversos recebidos pelo Instituto Butantan, em São Paulo, entre 2012 e 2015 foram apresentados em publicação em 2017, apresentando 52 eventos adversos notificados, sendo os mais relatados prurido (n=11), seguido por eritema, erupção cutânea,

erupção medicamentosa, erupção papulosa e tumefação periférica (6 casos de cada) (GATTÁS *et al.*, 2017).

Na literatura médica mundial, algumas revisões tem contribuído para a compreensão do perfil de segurança dos soros antivenenos. De acordo com *Leon* e colaboradores, em revisão reunindo 25 estudos clínicos realizados com soros antivenenos de diversos laboratórios do mundo, como Brasil, Colômbia, Nigéria, África, Estados Unidos, França, Sri Lanka e Tailândia, dentre outros, a taxa de reações alérgicas precoces foi de aproximadamente 20%, com incidência variando de 3% a 88% (LEÓN *et al.*, 2013). Já a revisão da literatura envolvendo a experiência publicada com soros anticrotálicos na América do Norte, que incluiu 11 estudos realizados entre 1997 a 2010, estimou a incidência de hipersensibilidade imediata em 8% (IC95% 5-11%) e de doença do soro em 13% (IC 95%, 7-21%). *Rash* e urticária foram os eventos adversos mais frequentes (SCHAEFFER *et al.*, 2012). Já os dados nacionais são provenientes principalmente de séries históricas com taxas de reação de hipersensibilidade variando desde de 14% (CAIAFFA *et al.*, 1994) em Belo Horizonte, 24% (CUPO *et al.*, 1991) em Ribeirão Preto, 46 % (BUCARETHI *et al.*, 1994) em Campinas, de 25% (FAN *et al.*, 1999) a 87% (CARDOSO *et al.*, 1993) em São Paulo. Entretanto, nesses estudos foram empregados diferentes tipos de soros, esquemas de administração com diluição ou não dos soros e uso de medicação prévia, tudo isso pode dificultar as comparações de dados entre esses estudos tornando-se pouco limitadas as análises.

No Brasil, grande parte dos estudos avaliando acidentes ofídicos foram realizados na região norte do país, onde ocorre grande parte dos casos notificados ao SINAN (BRASIL, 2020). Em estudo duplo cego randomizado, publicado em 2004, e que comparou três tipos de soros utilizados na Amazônia Equatorial, a taxa de reações precoces incluindo erupção cutânea, vômitos, dor abdominal, febre e calafrios, prurido e mais seriamente, dispneia e hipotensão foi de de 53% (SMALLIGAN *et al.*, 2004). Em outro estudo prospectivo, randomizado, aberto, de fase IIb realizado na região da Amazônia e publicado em 2017, avaliando a segurança e eficácia de antiveneno trivalente liofilizado, os eventos adversos precoces após terapia antiveneno foram notificados em 19,8% dos pacientes, com destaque para urticária (13,8%), prurido (11,2%), rubor facial (3,4%) e vômito (3,4%) (MENDONCA-DA-SILVA *et al.*, 2017). Por sua vez, análise de 734 pacientes atendidos no Instituto de Medicina Tropical do Amazonas entre 1986 e 1992 mostrou que 84% deles receberam soroterapia e, destes, 26% apresentaram reações de hipersensibilidade ao soro (SÁ-NETO; DOS-SANTOS, 1995).

Finalmente, outro estudo descritivo publicado em 1999, com dados de 1.576 registros de internação dos pacientes vítimas de acidentes ofídicos no interior do Estado do Amazonas, no período de 1989 a 1996, identificou, nos prontuários médicos, apenas 96 menções a ocorrência de reações indesejáveis. A partir desta análise, estimou-se em 15,6% a taxa de reação de hipersensibilidade ao soro (BORGES ; SADAHIRO; SANTOS, 1999).

Informações sobre as reações aos soros no Estado de Minas Gerais, especificamente da população atendida no Hospital João XXIII, já foram compilados em estudos anteriores. Em 1994, quarenta e dois casos de anafilaxia foram descritos entre 304 casos de acidente ofídico (13,8%) tratados com a soroterapia no serviço, sendo que a procedência dos pacientes de uma área rural específica revelou-se associada ao risco da reação alérgica ($p = 0,03$). Nenhuma associação entre anafilaxia ou febre foram relacionadas com o tipo e a dosagem do antiveneno. Neste estudo, a soroterapia reduzia significativamente o risco de lesões graves relacionadas à picada de serpente, especialmente quando administrada nas primeiras oito horas do acidente, o que, segundo os autores, suplantava o risco representado pelas reações adversas relacionadas ao antiveneno (CAIAFFA *et al.*, 1994).

Anos mais tarde, em 1997, foi realizado estudo prospectivo com vítimas de acidente crotálico no mesmo serviço, analisando os casos atendidos de janeiro de 1993 a novembro de 1995. Dos 37 pacientes que receberam soro anticrotálico, 17 (45,9%) tiveram reações adversas precoces associadas à administração do soro (AMARAL *et al.*, 1997). Nesse estudo os autores mediram a detecção de veneno total circulante e crotóxina (neurotoxina presente no veneno) antes e após a administração do soro antiofídico para testar a eficácia dos antivenenos. O veneno circulante e crotóxina não foram mais detectadas uma hora após terapia antiveneno e altos títulos de antivenenos persistiram por pelo menos 24 horas após a soroterapia, demonstrando a eficácia da abordagem (AMARAL *et al.*, 1997).

Por fim, em 2015, em estudo descritivo dos 834 casos de ofidismo atendidos no período de 2003 a 2012 no Hospital João XXIII, Belo Horizonte, Andrade Filho identificou alguma manifestação alérgica até duas horas após o início da soroterapia em 152 (41,5%) dos 366 pacientes tratados, sendo as reações mais frequentes urticária (88,8%) e prurido sem erupção (84,2%) (ANDRADE FILHO, 2015).

Em síntese, observa-se ampla variação nas taxas descritas de eventos adversos aos soros, o

que reflete não apenas a diversidade de soros e esquemas terapêuticos estudados - incluindo o uso ou não de pré-medicação, mas possivelmente as diferenças regionais e falta de padronização dos desfechos relatados, o que, agravado pela obtenção predominantemente retrospectiva dos dados, limita significativamente a interpretação dos resultados.

5. METODOLOGIA

5.1 Desenho do estudo

Estudo observacional prospectivo, para avaliação de segurança clínica, unicêntrico.

5.2 Local do estudo

Centro de Toxicologia do Hospital João XXIII, da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Geras (FHEMIG), em Belo Horizonte, Minas Geras.

5.3 População

Vítimas de acidente com serpentes atendidas no Centro de Toxicologia do Hospital João XXIII da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Geras (FHEMIG), Belo Horizonte, Minas Geras, no ano de 2019.

5.3.1 Critérios de elegibilidade

Critérios de inclusão

1. Ambos os sexos, qualquer idade;
2. Ter relato de ocorrência de acidente com serpente peçonhenta em registro médico no Hospital João XXIII;
3. Ser candidato a tratamento com soro antiofídico no Hospital XXIII;
4. Concordância em participar do estudo e assinatura do TCLE.

Critérios de exclusão

1. Não administração de soroterapia antiveneno no Hospital João XXIII;
2. Incapacidade de compreender os objetivos do estudo e de consentir na participação na ausência de responsável legal capaz de fazê-lo.

5.4 Condução do estudo

Entre 2 de janeiro a 31 de dezembro de 2019 todos os pacientes admitidos no serviço de Toxicologia do Hospital João XXIII com relato de acidente com serpentes em quem soroterapia antiveneno foi indicada foram consecutivamente convidados a participar do estudo mediante apresentação e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

(TCLE). Para pacientes com idade entre 7 e 18 anos, a autorização e assinatura do TCLE era solicitada aos responsáveis legais, além do consentimento do menor registrado em Termo de Assentimento (Apêndices A a D).

Nenhuma intervenção foi realizada neste estudo, que utilizou informações clínicas e laboratoriais produzidas pela rotina assistencial do serviço. A identificação dos casos elegíveis ao estudo era realizada diariamente pela equipe de pesquisadores através de contato com a equipe médica do Serviço de Toxicologia do Hospital João XXIII, a cada 12 horas, todos os dias da semana, por meio de aplicativo eletrônico por mensagens de texto para comunicação em grupo, criado exclusivamente para este fim e instalado nos telefones móveis de todos os plantonistas do Serviço de Toxicologia, que estavam cientes dos objetivos do estudo e orientados a descrever detalhadamente em prontuário todas as queixas e manifestações clínicas dos participantes, além dos diagnósticos firmados.

Imediatamente após a comunicação de admissão de um caso elegível para o estudo, um dos pesquisadores se dirigia ao Hospital João XXIII para a abordagem do paciente, se a sua condição clínica permitisse. Na maioria dos casos, o contato inicial da equipe de pesquisadores com as vítimas de ofidismo se dava após a administração da soroterapia, a fim de não gerar atraso na abordagem desta urgência médica. Confirmada a elegibilidade e obtido o consentimento do participante, era realizada uma entrevista inicial dirigida para a obtenção de dados demográficos, detalhes do acidente, antecedentes médicos do paciente, além de aplicado questionário sobre a presença de sinais e sintomas por sistema-órgão acometido, sua intensidade e horário de início e término. Todos os documentos médicos do paciente, incluindo seu prontuário no Hospital João XXIII, relatório de transferência e resultados de exames complementares eram consultados e considerados como fontes de informação para o registro o mais fidedigno possível da cronologia das manifestações apresentadas. Para a coleta e registro das informações de interesse utilizou-se formulário específico previamente desenvolvido (Apêndices E-basal, F-acompanhamento). Toda inconsistência ou informação duvidosa era discutida e decidida em conjunto com o Coordenador Médico do Serviço de Toxicologia. A partir da avaliação inicial, os participantes eram acompanhados diariamente pela equipe de pesquisadores até sua alta hospitalar, tendo-se definido arbitrariamente os seguintes intervalos de tempo para a caracterização evolutiva das manifestações clínicas e laboratoriais:

- Momento 0 (basal): condição imediatamente antes da soroterapia;
- Momento 1: do início da administração da soroterapia até 2 horas após o término da soroterapia;
- Momento 2: entre a 3^a e 12^a hora após término da soroterapia;
- Momento 3: entre a 13^a a 24^a hora após término da soroterapia;
- Momento 4: entre a 24^a a 48^a hora após término da soroterapia;
- Momento 5: últimas 24 horas de internação hospitalar.

Após a alta, contato telefônico foi realizado em torno do 24^o dia (± 3 dias) do acidente ofídico, pela equipe de pesquisadores, utilizando um roteiro pré-estabelecido para orientar a coleta de informações (Apêndice G). Nesta etapa, definiu-se que seriam realizadas três tentativas de contato telefônico em três dias diferentes antes de um participante ser considerado perda de seguimento.

5.5 Definições adotadas no estudo

Evento adverso (EA): considerado como qualquer ocorrência médica adversa ou indesejável nova ou agravada durante ou após a administração da soroterapia antiveneno (BRASIL, 2015).

Os eventos adversos neste estudo foram sistemática e ativamente monitorados através de entrevistas com os participantes e consulta a seus registros médicos, sucessivas, a intervalos pré-determinados, até 48 horas após o término da soroterapia, antes da alta hospitalar e por volta do 24^o dia do acidente. Todos os eventos identificados foram classificados quanto ao sistema-órgão afetado, sua temporalidade em relação à soroterapia, gravidade e intensidade. Eventos graves tiveram análise de causalidade com a soroterapia avaliada.

Foram definidos como eventos adversos (EA) todas as ocorrências médicas indesejadas que afetaram os participantes incluídos na pesquisa independentemente da sua relação causal com os medicamentos administrados ao paciente. Nesse contexto, qualquer sinal desfavorável ou indesejado, em comparação com as avaliações basais, deterioração de sintomas presentes durante a avaliação basal ou aparecimento de novos sintomas, foram considerados como eventos adversos independentemente da sua relação causal ou não com a soroterapia.

5.5.1 Definição de gravidade

Para a definição de evento adverso grave, utilizou-se a definição do Guia de Farmacovigilância da ANVISA (BRASIL, 2009b; BRASIL, 2015), segundo a qual um evento é grave se resultar em qualquer um dos seguintes desfechos:

- a) óbito;
- b) ameaça à vida;
- c) incapacidade/invalidez persistente ou significativa;
- d) internação hospitalar ou prolongamento da internação;
- e) anomalia congênita ou defeito de nascimento;
- f) transmissão de agente infeccioso por meio de um medicamento ou;
- g) evento clinicamente significativo.

5.5.2 Definição de intensidade

Na classificação da intensidade de eventos adversos, foram adotadas as definições do *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*, versão 5.0 de 2017, do Instituto Nacional do Câncer, cujas definições gerais de intensidade estão descritas no QUADRO 3 (NCI, 2017). Coerentemente com a definição adotada pela ANVISA (BRASIL, 2016a), eventos adversos com intensidade 4 e 5 caracterizam, neste estudo, evento adverso grave.

QUADRO 3 - Graduação de intensidade de eventos adversos

GRAU 1 Leve	GRAU 2 Moderado	GRAU 3 Intenso	GRAU 4 Risco de óbito	GRAU 5 Óbito
Assintomático ou sintomas leves; apenas observações clínicas ou diagnósticas; sem indicação de intervenção.	Sintomas moderados; são indicadas intervenções mínimas ou locais não invasivas; limita as atividades sociais e funcionais.	Sintomas intensos ou clinicamente significantes, mas não ameaçam a vida imediatamente; é indicada hospitalização ou prolongamento de hospitalização; causam limitações e incapacidades nas atividades sociais e funcionais.	Condição com ameaça iminente à vida; é indicada intervenção urgente.	Óbito

Fonte: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (NCI, 2017)

5.5.3 Avaliação de causalidade

Para a avaliação denexo causal com a soroterapia foi utilizado a classificação proposta por Naranjo em 1981. Trata-se de metodologia bastante utilizada, de fácil aplicação, com reprodutibilidade comprovada. De acordo com o proposto por Naranjo (QUADRO 4), pontuação ≥ 9 indica relação causal definida; entre 5 e 8, relação causal provável; entre 1 e 4, relação causal possível e pontuação ≤ 0 , relação causal duvidosa/improvável (MURAYAMA *et al.*, 2018).

QUADRO 4 - Associação causal dos eventos adversos de acordo com a Classificação de Naranjo

Crítérios para definição da relação causal	Sim	Não	Não Sabe
Existem relatos conclusivos sobre esta reação?	1	0	0
O evento clínico apareceu após a administração da droga suspeita?	2	-1	0
A reação desapareceu quando a droga suspeita foi descontinuada ou quando um antagonista específico foi administrado?	1	0	0
A reação reapareceu quando a droga é readministrada?	2	-1	0
Existem causas alternativas (outras que não a droga) que poderiam ser causadoras da reação?	-1	2	0
A reação reaparece quando um placebo é administrado?	-1	1	0
A droga foi detectada no sangue ou em outros fluidos biológicos em concentrações sabidamente tóxicas?	1	0	0
A reação aumenta de intensidade com o aumento da dose ou torna-se menos severa com a redução da dose?	1	0	0
O paciente tem história de reação semelhante para a mesma droga ou outra similar em alguma exposição prévia?	1	0	0
A reação adversa foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	1	0	0

Fonte: Algoritmo de Naranjo e colaboradores (NARANJO *et al.*, 1981)

5.5.4 Distribuição por sistema-órgão

Foram considerados os seguintes principais sistemas-órgão para o agrupamento dos eventos adversos clínicos:

0. Local da Picada;
1. Pele e Mucosa;

2. Manifestações cardiovasculares;
3. Manifestações respiratórias;
4. Manifestações neurológicas;
5. Manifestações gastrintestinais;
6. Manifestações músculo-esqueléticas;
7. Outros sistemas não especificados.

5.5.5 Temporalidade

Foram definidos os seguintes intervalos de horas a partir da administração da soroterapia para o registro dos eventos adversos:

- Momento 0 (basal) ou condição imediatamente antes da soroterapia;
- Momento 1: do início da administração até 2 horas após o término da soroterapia;
- Momento 2: entre a 3^a e 12^a hora após término da soroterapia
- Momento 3: entre a 13^a a 24^a hora após término da soroterapia;
- Momento 4: entre a 24^a a 48^a hora após término da soroterapia;
- Momento 5: últimas 24 horas de internação hospitalar.

5.6 Manejo de dados e análise estatística

As informações de interesse foram registradas em formulários padronizados previamente elaborados contemplando, além das características demográficas, clínicas e do acidente, informações relacionadas às intervenções médicas e aos sinais e sintomas apresentados, divididos por sistema órgão. Da mesma forma, planilhas com exames de interesse foram construídas com os resultados de exames realizados antes e em vários momentos após a administração da soroterapia, até a alta, de acordo com rotina do Serviço. Os dados foram digitados em banco no Programa Excel e transferidos para o programa Estatístico SPSS versão 23. Inicialmente foi realizada uma avaliação geral dos eventos registrados na ficha de investigação, que foram agrupados em EA clínicos locais, clínicos por sistemas-órgão e laboratoriais. As análises descritivas foram realizadas para caracterização das variáveis do estudo por meio de frequências absolutas e relativas, para eventos categóricos e as medidas de tendência central e dispersão, para variáveis contínuas.

Na análise univariada para as variáveis categóricas foi utilizado o teste Qui-quadrado. Para as variáveis contínuas de distribuição normal, o teste ANOVA, e para aquelas de distribuição

não normal, testes não paramétricos para comparação das medianas para amostras independentes. Quatro desfechos foram definidos como de interesse: ocorrência de evento adverso grave, ocorrência de evento grave associado ao soro, ocorrência de reação transfusional, ocorrência de número de eventos adversos acima da mediana do grupo. Foram realizadas análises buscando associação entre estes desfechos e variáveis demográficas, características do indivíduo, do acidente e do tratamento recebido. Para a análise múltipla, utilizou-se a abordagem *backward*, foram incluídas nos modelos todas as variáveis com associação com o desfecho, na análise univariada, definido com significância definida por $p < 0,25$, respeitando-se a premissa de independência entre as variáveis. Para todos os testes foi utilizado o nível de significância de 5%.

5.7 Aspectos Éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto René Rachou/Fundação Oswaldo Cruz/CPQRR (CAAE: 91236318.0.0000.5091) em 21 de agosto de 2018 e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais – FHEMIG (CAAE: 91236318.0.3001.5119) em 08 de novembro de 2018, pareceres 2.833.643 e 3.007.478, respectivamente.

6. RESULTADOS

Entre 2 de janeiro a 31 de dezembro de 2019, 84 vítimas de acidentes com serpentes foram admitidas no Centro de Toxicologia do Hospital João XXIII (CT-HJXXIII), em Belo Horizonte. Do total de pacientes admitidos no hospital, 47 preencheram os critérios de elegibilidade e foram incluídos no estudo. Entre os 37 casos não incluídos, a falha de recrutamento se deu por: recusa em participar do estudo em 12 casos (32,5%), administração de soroterapia em outro serviço de saúde em 10 casos (27,0%), ausência de indicação de aplicação de soroterapia em 5 casos (13,5%), acidente com serpentes não peçonhentas em 9 casos (24,3%) e incapacidade cognitiva do paciente em compreender os objetivos do estudo e assinar o termo de consentimento em 1 caso (2,7%).

Características da população estudada

As principais características demográficas dos 47 participantes incluídos no estudo estão descritas na TABELA 1. A idade dos pacientes variou de 2 a 83 anos, com predomínio de homens (35/47; 74,5%), a maior parte era procedente de Belo Horizonte e cidades do seu entorno (38/47; 80,8%), sendo que, aproximadamente 15/34 (44%) das vítimas em idade produtiva trabalhavam em atividades relacionadas ao ambiente rural (atividades agropecuárias). A maioria dos pacientes, 64,3%, estudaram até o ensino fundamental, sendo que quatro pacientes não eram alfabetizados. Trinta e um pacientes (66%) apresentaram alguma condição de saúde associada, sendo que 13 deles (27,7%) faziam uso crônico de alguma medicação, dez (21,3%) eram hipertensos e dezoito participantes (38,3%) relataram consumo regular de álcool, definido aqui como consumo médio superior a duas vezes por semana.

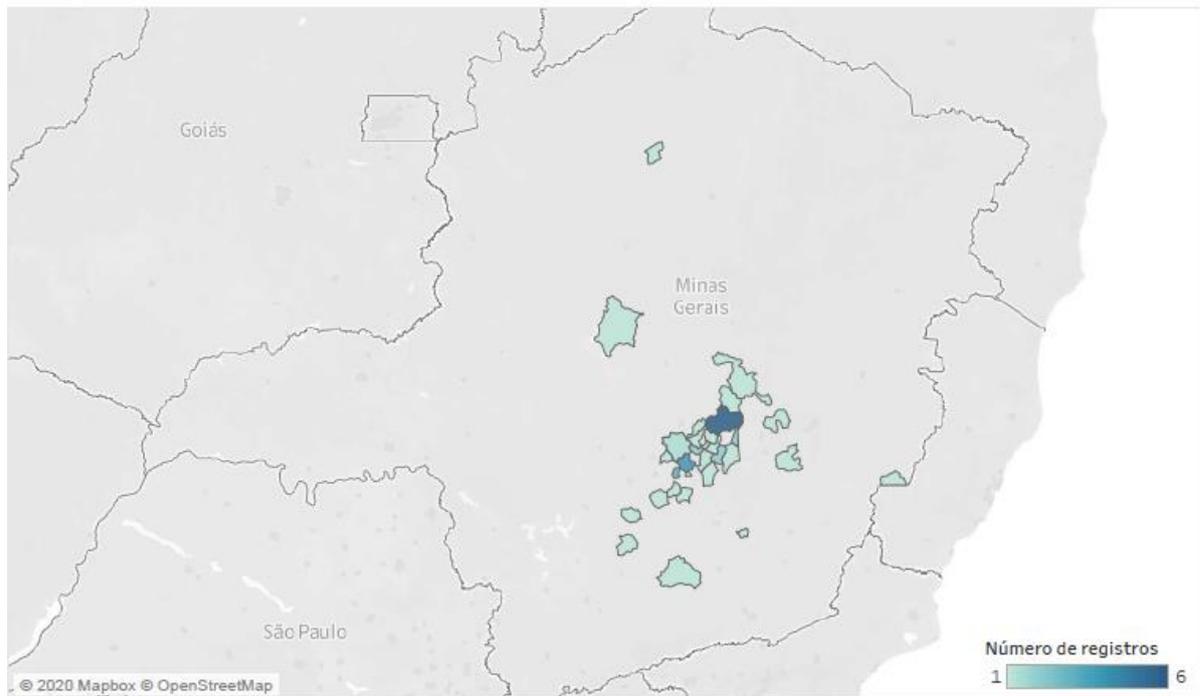
TABELA 1 - Características demográficas dos pacientes vítimas de acidente ofídico entre janeiro e dezembro de 2019, atendidos no Hospital João XXIII, Belo Horizonte, MG.

Característica	Distribuição
Sexo masculino – nº de pacientes (%)	35 (74,5)
Idade – mediana (IQ25-75%)	45 (24,5 - 55)
Escolaridade – nº de pacientes (%) *	
Ensino fundamental	27 (64,3)
Ensino médio	11 (26,2)
Ensino superior	0
Analfabeto	4 (9,5)
Procedência – nº de pacientes (%)	
Belo Horizonte e região metropolitana	38 (80,8)
Interior de Minas Gerais	9 (19,2)
Outros estados	0
Condições Associadas – nº de pacientes (%)	
Hipertensão arterial	10 (21,3)
Tabagismo	6 (12,8)
Uso crônico de medicação	13 (27,7)
Doença pulmonar crônica	2 (4,3)
Doença renal crônica	3 (6,4)
Consumo regular de álcool	18 (38,3)
Alergia	1(2,1)
Diabetes mellitus	3 (6,4)
Alguma outra condição associada	13 (27,7)
Ocupação – nº de pacientes (%) **	
Atividade agropecuária	15 (44,0)
Serviços e indústria	19 (56,0)

IQ25-75%: intervalo interquartil 25-75%; * não foram consideradas para fins de cálculo as 5 crianças menores de 7 anos de idade; **pacientes em idade produtiva

A maioria dos acidentes ofídicos (39/47; 83%) ocorreu na região metropolitana de Belo Horizonte conforme mostrado no mapa, FIGURA 1.

FIGURA 1 - Local de ocorrência dos acidentes ofídicos entre vítimas de atendidas no Hospital João XXIII, Belo Horizonte, MG, entre janeiro e dezembro de 2019.



Fonte: Elaborado pela autora

Características do acidente ofídico

Em relação ao tipo de acidente, predominaram os crotáticos, com 25 casos (53,2%), seguidos pelos botrópicos, com 21 casos (44,7%). Houve um caso em que a serpente envolvida não pode ser classificada. Quanto à gravidade, em 23 pacientes (49%) o acidente foi classificado como grave, incluindo seis casos cuja classificação inicial à admissão hospitalar não era grave, mas que foram reclassificados diante da progressão de sinais e sintomas ao longo da internação. Houve predomínio de acidentes com ocorrência em zona rural (39 dos 47 acidentes, 83%), sendo os membros inferiores o segmento corpóreo mais afetado (78,7% dos casos). A mediana do intervalo entre a ocorrência do acidente e a admissão hospitalar foi de 4:09 horas (IQ25-75% 2:30-9:53), enquanto a mediana do tempo entre a picada e o início da soroterapia de 6:47 horas (IQ25-75% 4:45-20:15 horas). As principais características relacionadas ao acidente ofídico estão descritas na TABELA 2.

TABELA 2 - Principais características do acidente ofídico entre 47 pacientes atendidos entre janeiro e dezembro de 2019 no Hospital João XXIII, Belo Horizonte, MG.

Característica	Distribuição
Tipo de acidente – n° de pacientes (%)	
Botrópico	21 (44,7)
Crotálico	25 (53,2)
Laquético	0
Elapídico	0
Não identificada	1 (2,1)
Gravidade do acidente – n° de pacientes (%)	
Grave	23 (49,0)
Moderado	12 (25,5)
Leve	12 (25,5)
Local do acidente – n° de pacientes (%)	
Zona rural	39 (83,0)
Zona urbana	6 (12,8)
Zona periurbana	2 (4,2)
Local da picada – n° de pacientes (%)	
Membros inferiores	37 (78,7)
Membros superiores	10 (21,3)
Mediana de tempo transcorrido entre o acidente e a admissão hospitalar, em horas:minutos (IQ 25-75%)	4:09 (2:30-9:53)
Mediana de tempo transcorrido entre o acidente e a administração de soroterapia, em horas:minutos (IQ 25- 75%)	6:47 (4:45-20:15)
IQ25-75%: intervalo interquartil 25-75%	

Do ponto de vista laboratorial, as principais alterações à admissão hospitalar são apresentadas na TABELA 3. Elevação da enzima muscular creatinofosfoquinase (CK), aumento do tempo de atividade de protrombina (RNI), consumo de fibrinogênio e aumento do tempo de tromboplastina parcial foram as alterações mais frequentes.

TABELA 3 - Principais alterações laboratoriais à admissão hospitalar entre 47 vítimas de acidente ofídico e atendidas entre janeiro e dezembro de 2019 no Hospital João XXIII, Belo Horizonte, MG

Parâmetro laboratorial (nº de pacientes com a alteração (%))	Distribuição
Hematológicos	
Contagem de plaquetas inferior a 150.000 células/mm ³	7 (14,9)
Hemoglobina inferior a 11,5mg%	5 (10,6)
Contagem de leucócitos acima de 11.000 células/mm ³	18 (38,3)
Bioquímicos	
Elevação de CK *	33 (70,2)
Elevação creatinina **	3 (6,4)
Coagulograma	
RNI >1.2	33 (70,2)
Fibrinogênio < 200 mg/dL	41 (87,2)
Tempo de tromboplastina parcial > 38,4 segundos	13 (27,7)

* homens > 170 UI/L e mulheres >135 UI/L ** homens >1,25 mg/dL e mulheres >1,04 mg/dL

Características relacionadas à soroterapia

Os 47 pacientes foram tratados com soros produzidos por dois laboratórios: Instituto Vital Brasil e Instituto Butantan, sendo que um participante recebeu ampolas de soro oriundas dos dois fabricantes, conforme detalhado na TABELA 4. O caso no qual a identificação da espécie de serpente não foi possível foi tratado com soro conjugado antitoxico-crotálico. A mediana do tempo de infusão da soroterapia foi de 30 minutos (IQ 25-75%: 20-33 minutos), mas 17 pacientes receberam a infusão em 20 minutos ou menos (35,4%) e três casos precisaram de mais de uma hora (6,3%) para concluir a infusão. Quatro pacientes já haviam recebido parte da soroterapia necessária em outro serviço de saúde, antes da admissão no CT-HJXXIII. Apenas três pacientes receberam medicação prévia à soroterapia como corticoides e anti-histamínicos.

TABELA 4 - Principais características da soroterapia antiofídica para os 47 pacientes vítimas de acidente ofídico atendidos entre janeiro e dezembro de 2019 no Hospital João XXIII, Belo Horizonte, MG

Tipo de acidente	Total de pacientes tratados (%)	Número de casos tratados de acordo com gravidade	Laboratório produtor do soro	Média de ampolas administradas *
Botrópico	21 (44,7)	Leve: 3	2 (A) e 1 (B)	3 ± 0
		Moderado: 6	6 (B)	6 ± 0
		Grave: 12	3 (A) e 9 (B)	10,3 ± 3,3
Crotálico	25 (53,2)	Leve: 8	1 (A) e 7 (B)	5 ± 0
		Moderado: 6	1 (A+B) e 5 (B)	10 ± 0
		Grave: 11	1 (A) e 10 (B)	20 ± 0
Não identificado	1 (2,1)	Leve: 1	1 (B)	5 ± 0

A: Instituto Vital Brasil B: Butantan * Não inclui ampolas de soro recebidas previamente à admissão no Hospital João XXIII

Caracterização dos eventos adversos clínicos

Para fins de análise, os eventos adversos clínicos registrados a partir da administração de soroterapia no CT-HJXXIII foram divididos em eventos de natureza local (sítio da picada) ou sistêmica (à distância), divididos em dois períodos de interesse, durante a internação hospitalar e no seguimento pós alta.

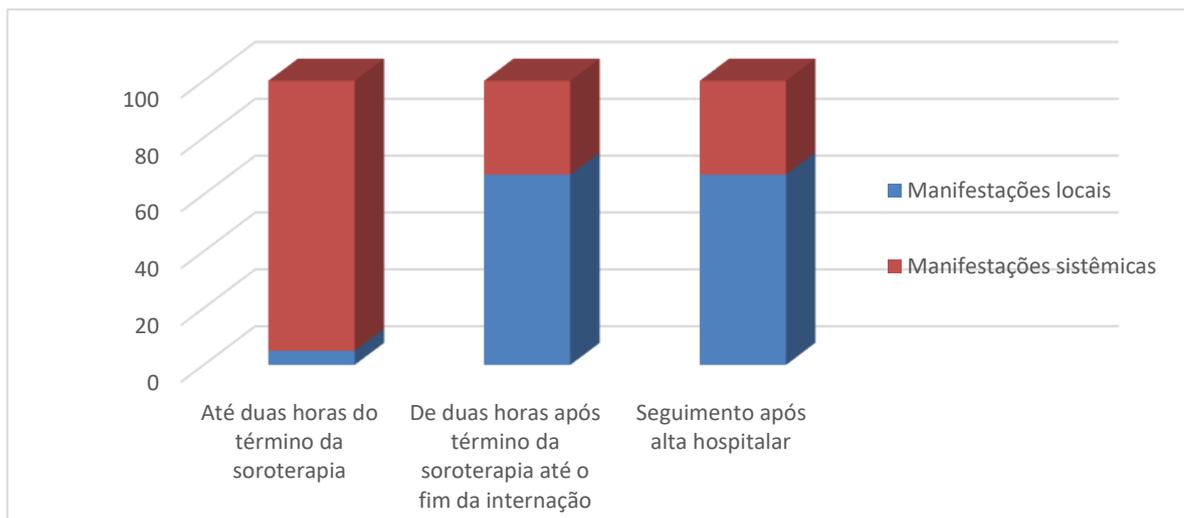
No total, foram registrados 210 sinais ou sintomas clínicos isolados, novos ou piorados, durante o período de observação do estudo (mediana de 5 eventos/paciente), sendo 158 durante a fase de internação e 52 eventos após alta hospitalar, o que representa uma mediana de três eventos hospitalares e um evento ambulatorial por paciente acidentado e tratado com soroterapia. Apenas três pacientes não apresentaram eventos clínicos. Em relação à distribuição por sistema-órgão, entre os eventos hospitalares, 62% foram sistêmicos e 38% acometeram o sítio da picada. De forma diferente, entre os eventos registrados após alta, 65% se relacionaram ao sítio da picada, enquanto 35% foram manifestações sistêmicas.

Eventos adversos durante internação hospitalar

Dos 158 sinais ou sintomas, novos ou piorados, registrados durante a internação hospitalar, 75 deles (47,5%) ocorreram em até duas horas após término da soroterapia. A distribuição entre

manifestações sistêmicas e locais difere de acordo com o tempo transcorrido a partir da soroterapia. Enquanto em até duas horas do término da soroterapia, 71 das 75 manifestações (95%) registradas foram sistêmicas, a partir de duas horas do fim da soroterapia, a maior parte das manifestações era de natureza local (56/83, 67%) (GRÁFICO 1 E TABELA 5). As manifestações sistêmicas e locais registradas até duas horas da soroterapia puderam ser reunidos em síndromes clínicas na caracterização do evento adverso e serão detalhadas no item “Eventos adversos durante e até duas horas do término da soroterapia”.

GRÁFICO 1 - Distribuição das manifestações clínicas de acordo com o tempo a partir da soroterapia e local de ocorrência



Fonte: Elaborado pela autora

Já em relação aos eventos adversos observados a partir de duas horas do término da administração da soroterapia até o fim da internação, predominaram sinais e sintomas no local da picada, 56 dos 83 sinais e sintomas (67%) apresentados pelos pacientes durante este intervalo de tempo. Dentre esses eventos locais, 14/56 (25%) são representados por edema no local da picada, seguido de 10/56 (18%) calor e 9/56 (16%) eritema. Embora tenham surgido ou piorado após a soroterapia, as manifestações a partir de duas horas do término da administração da soroterapia até o fim da internação são caracteristicamente relacionadas à manifestação do dano causado pelo veneno, não se encontrando descrição prévia ou plausibilidade na sua associação causal com soroterapia.

TABELA 5 - Sinais e sintomas novos ou piorados notificados durante a internação hospitalar, entre 47 pacientes vítimas acidente ofídico atendidos entre janeiro e dezembro de 2019 no Hospital João XXIII, Belo Horizonte, MG.

Eventos adversos clínicos	Distribuição
Eventos locais – n° de eventos (%)	
Edema local	15 (9,5)
Calor local	10 (6,4)
Eritema	9 (5,7)
Parestesia	8 (5,1)
Equimose/hematoma	6 (3,8)
Infecção	5 (3,2)
Flictenas/bolhas	4 (2,5)
Necrose	2 (1,3)
Prurido	1 (0,7)
Eventos sistêmicos – n° de eventos (%)	
Pele/mucosas não relacionadas ao sítio da picada	49 (31,0)
Respiratório	17 (10,6)
Neurológico	12 (7,5)
Músculo esquelético	9 (5,7)
Gastrointestinal	5 (3,2)
Cardiovascular	4 (2,5)
Outros (febre)	2 (1,3)

Eventos adversos durante e até duas horas do término da soroterapia

De especial interesse são os sinais e sintomas, novos ou piorados, de ocorrência durante a administração da soroterapia e até duas horas do término da infusão, intervalo denominado neste estudo como T1. Dos 47 participantes acompanhados, 24 (51,1%) apresentaram 75 sinais e sintomas em T1, divididos entre manifestações sistêmicas e locais. Com exceção de dois participantes cujas manifestações eram sinais clássicos da progressão da ação do veneno (ptose palpebral com turvação visual e piora do edema e parestesia no local da picada) e apresentaram nexos causais improváveis com a soroterapia, todos os outros, que correspondem a 47% dos casos (22/47), apresentaram sinais e sintomas compatíveis com o diagnóstico sindrômico de reação infusional, sendo as manifestações agrupadas e registradas como um evento adverso único, e nos 22 casos o nexo causal com a soroterapia foi considerado possível em três pacientes, provável em 17 pacientes e definida em 2 pacientes. As reações também foram avaliadas quanto à intensidade e à gravidade.

Como manifestação mais observada entre os pacientes com reação infusional, observou-se alteração eczematóide difusa (18/22, 82%), pruriginosa ou não, seguida por alguma manifestação respiratória (10/22, 45,5%) e edema na face (4/22, 18%). As manifestações menos frequentes foram vômitos, tonteira, tremor, dor muscular localizada e hipotensão arterial (2 casos cada), além de retenção urinária (1 caso). Em relação à gravidade, quatro das 22 reações infusionais foram classificadas como condição clinicamente significativa (intensidade 4), cuja falta de intervenção imediata poderia levar ao óbito, ou seja, graves (18% dos casos com reação infusional e 8,5% do total de pacientes tratados). Estes eram os pacientes com alteração em parâmetros vitais, a saber: saturação de oxigênio e pressão arterial. Nos demais casos, a intensidade foi classificada em 1 e 2. Para o tratamento das reações infusionais, quinze pacientes (68,2%, 15/22) receberam corticoides e anti-histamínicos, e seis casos (27,3%, 6/22) foram tratados com administração endovenosa de adrenalina. Em sete casos, 31,8%, a administração do soro foi suspensa transitoriamente sendo retomada após melhora dos sintomas. Em dois casos, os sintomas pioraram ou reiniciaram com a reintrodução da soroterapia. Todos os pacientes evoluíram com regressão completa dos sinais e sintomas apresentados (TABELA 6).

TABELA 6 - Descrição dos eventos adversos registrados por paciente durante ou até duas horas após a infusão da soroterapia entre 47 pacientes vítimas acidente ofídico e atendidos entre janeiro e dezembro de 2019 no Hospital João XXIII, Belo Horizonte, MG

Identificação do participante	Descrição do evento adverso	Gravidade	Uso de adrenalina	Reação infusional	Intensidade	Associação causal com soroterapia pela classificação de Naranjo (pontuação)
#1	hiperemia de pele	não grave	não	sim	1	Provável (7)
#4	rash e prurido (urticária) pápulas pelo corpo	não grave	não	sim	2	Provável (7)
#6	rash e prurido (urticária), prurido orofaríngeo tosse, edema palpebral	não grave	não	sim	2	Provável (7)
#8	prurido generalizado sem rash, pápulas pescoço e tronco, tosse leve	não grave	não	sim	2	Provável (7)

Identificação do participante	Descrição do evento adverso	Gravidade	Uso de adrenalina	Reação infusional	Intensidade	Associação causal com soroterapia pela classificação de Naranjo (pontuação)
#9	tontura	não grave	não	sim	1	Possível (2)
#11	tontura	não grave	não	sim	1	Possível (2)
	parestesia local	não grave	não	não	NA	Possível (2)
#12	<i>rash</i> e prurido (urticária) pápulas, sensação de fechamento na garganta	não grave	não	sim	2	Provável (7)
#13	prurido generalizado sem <i>rash</i>	não grave	não	sim	1	Provável (7)
#18	ptose palpebral e turvação visual	não grave	não	não	NA	Improvável (-1)
#19	prurido generalizado sem <i>rash</i> , pápulas pelo corpo	não grave	sim	sim	2	Provável (7)
#20	prurido generalizado sem <i>rash</i> , pápulas na região cervical, tosse leve	não grave	sim	sim	2	Provável (7)
#22	prurido generalizado sem <i>rash</i> , pápulas pelo corpo, edema de lábio superior	não grave	não	sim	2	Provável (7)
#23	pápulas pelo corpo, exantema (vermelhidão pelo corpo), <i>rash</i> e prurido (urticária)	não grave	não	sim	2	Provável (7)
#32	prurido generalizado sem <i>rash</i> , taquicardia, hipotermia dor forte em coxa esquerda, sudorese, taquipneia, esforço respiratório, queda de saturação, edema palpebral, hipotensão	grave	sim	sim	4	Definida (9)
#33	edema, eritema e parestesia locais, edema de dois ou	não grave	não	não	NA	Improvável (-1)

Identificação do participante	Descrição do evento adverso	Gravidade	Uso de adrenalina	Reação infusional	Intensidade	Associação causal com soroterapia pela classificação de Naranjo (pontuação)
	mais sítios					
#34	exantema (vermelhidão pelo corpo), taquipneia, esforço respiratório, queda de saturação, tosse seca, rash e prurido (urticária)	grave	sim	sim	4	Definida (9)
#35	edema nos lábios, exantema (vermelhidão pelo corpo), rash e prurido (urticária), sensação de fechamento da garganta, pápulas eritematosas	não grave	não	sim	2	Provável (7)
#37	rash e prurido (urticária), flush em face (exantema), rouquidão, tosse taquicardia, broncoespasmo	grave	sim	sim	4	Provável (7)
#39	tremor/calafrios vômitos	não grave	não	sim	1	Provável (6)
#41	Dor lombar	não grave	não	sim	1	Possível (3)
#43	Pápulas eritematosas vômitos	não grave	não	sim	1	Provável (7)
#44	rash e prurido (urticária)	não grave	não	sim	2	Provável (7)
#46	Pápulas, queda de saturação, hipotensão, dor torácica, retenção urinária	grave	sim	sim	4	Provável (7)
#48	edema de face (edema bipalpebral, edema de lábio), rash e prurido (urticária), sensação de fechamento da	não grave	não	sim	2	Provável (7)

Identificação do participante	Descrição do evento adverso	Gravidade	Uso de adrenalina	Reação infusional	Intensidade	Associação causal com soroterapia pela classificação de Naranjo (pontuação)
	garganta, pápulas eritematosas					

Classificação de Naranjo: pontuação ≥ 9 indica relação causal definida; entre 5 e 8: relação causal provável; entre 1 e 4: relação causal possível e pontuação ≤ 0 : relação causal duvidosa/improvável

Eventos adversos durante seguimento após alta

Após alta hospitalar, contato telefônico foi possível com 33 dos 47 participantes, o que representa uma perda de seguimento de 29,8% (14/47). Vinte e três (69,7%) dos 33 pacientes entrevistados por telefone relataram algum sinal ou sintoma novo ou piorado desde o fim da internação, totalizando 52 eventos, sendo 35 locais e 17 sistêmicos. Cinco pacientes apresentaram febre após a alta hospitalar, sendo que três deles fizeram uso de antibiótico para tratamento de infecção bacteriana no local da picada. Um paciente, vítima de acidente crotálico, apresentou necrose extensa no local da picada (pé), que exigiu nova internação hospitalar para a realização de procedimento cirúrgico, caracterizando evento grave. Um paciente apresentou sinais característicos de doença do soro, a saber febre, dores nas articulações e gânglios aumentados, tendo sido tratado com corticoide por via oral, ambulatorialmente, com melhora. Descrição detalhada dos eventos adversos clínicos registrados no seguimento ambulatorial é apresentada na TABELA 7.

TABELA 7 - Eventos adversos no seguimento após alta hospitalar entre pacientes vítimas acidente ofídico e atendidos entre janeiro e dezembro de 2019 no Hospital João XXIII, Belo Horizonte, MG.

Identificação do participante	Eventos adversos sistêmicos	Eventos adversos no local da picada	Descrição da manifestação	Possível Doença do Soro
#1	1	1	febre, prurido, urticária e infecção locais	não
#3	0	0	NA	não
#4	0	1	parestesia nos dedos	não

Identificação do participante	Eventos adversos sistêmicos	Eventos adversos no local da picada	Descrição da manifestação	Possível Doença do Soro
#7	1	1	dor local e alteração do paladar	não
#8	0	1	parestesia perna esquerda	não
#9	1	1	tontura e parestesia braço	não
#10	1	1	febre, prurido e infecção locais	não
#11	0	1	parestesia local	não
#12	0	1	infecção e necrose no pé	não
#15	1	1	edema, vermelhidão locais e dor de coluna	não
#16	0	1	infecção local	não
#18	0	1	prurido local	não
#20	0	0	NA	não
#21	1	1	tosse e edema local	não
#23	0	0	NA	não
#24	0	1	prurido, dor e parestesia locais	não
#25	0	1	dor local	não
#26	0	0	NA	não
#27	0	1	parestesia e dor locais	não
#28	0	0	NA	não
#30	1	0	mal estar	não
#31	0	1	prurido, urticária, parestesia locais	não
#32	1	1	prurido e dor locais, urina com sangue	não
#33	1	1	prurido e parestesia locais; alteração da coagulação	não
#34	0	0	NA	não
#36	0	0	NA	não
#37	1	1	febre, prurido, dores nas pernas, infecção na ferida	não
#38	0	0	NA	não

Identificação do participante	Eventos adversos sistêmicos	Eventos adversos no local da picada	Descrição da manifestação	Possível Doença do Soro
#41	1	1	febre, vermelhidão local, inchaço perna, dor de cabeça e sinusite	não
#43	1	0	febre, dores nas articulações e gânglios aumentados	sim
#45	0	0	NA	não
#46	0	1	edema local	não
#48	0	0	NA	não

1 = sim 0 = não NA: não se aplica

Eventos adversos laboratoriais

Em relação aos eventos laboratoriais, as principais alterações observadas estão descritas na TABELA 8. Foram observadas 55 anormalidades, eventos adversos isolados laboratoriais, relacionadas ao coagulograma (RNI, fibrinogênio, PTT) e dosagens bioquímicas (elevação de creatinoquinase e escórias renais), tipicamente descritas como decorrentes do veneno de serpentes, sendo em todos os casos considerados denexo causal improvável com a soroterapia.

TABELA 8 - Principais alterações laboratoriais entre 47 vítimas de acidente ofídico e atendidas entre janeiro e dezembro de 2019 no Hospital João XXIII, Belo Horizonte, MG.

Eventos adversos laboratoriais	Distribuição
Laboratoriais – n° de pacientes (%)	
Bioquímicos	
Elevação de CK *	21 (44,7)
Elevação creatinina **	5 (10,6)
Elevação de ureia ***	6 (12,8)
Coagulograma	
RNI >1.2	11 (23,4)
Fibrinogênio < 200 mg/dL	11 (23,4)
Tempo de tromboplastina parcial > 38,4 segundos	1(2,1)

* homens > 170 UI/L e mulheres >135 UI/L ** homens >1,25 mg/dL e mulheres >1,04 mg/dL *** homens > 43 mg/dL e mulheres >36 mg/dL

Eventos adversos graves

Em relação à gravidade, 16 (7,6%) sinais ou sintomas foram classificados como graves, o que ocorreu em 10 (21,3%) pacientes tratados com soroterapia. Em cinco pacientes o critério de gravidade foi o prolongamento da internação em função da presença de edema intenso no local da picada, com risco de síndrome compartimental, sendo que em três desses pacientes, complicação bacteriana sobreposta foi suspeitada e tratada com antibiótico endovenoso, todos pacientes vítimas de acidente botrópico. Em quatro pacientes, a gravidade foi associada à reação infusional, com manifestações hemodinâmica ou respiratória ameaçadora da vida, a saber hipotensão, hipoxemia ou obstrução de via aérea, sendo três pacientes vítimas de acidente crotálico e um de botrópico. Por fim, no caso do evento grave após alta, um paciente vítima de acidente crotálico apresentou infecção e necrose no local da picada que exigiu intervenção cirúrgica e nova internação após alta hospitalar. Nos cinco casos com prolongamento da internação por síndrome compartimental e, no caso de uma nova internação hospitalar para desbridamento cirúrgico, a relação causal com a soroterapia foi considerada improvável, sendo tais eventos atribuídos à ação destrutiva do veneno da serpente. Já nos quatro outros casos de eventos graves associados à reação infusional (4/10, 40%), a análise de causalidade pela classificação de *Naranjo* concluiu por uma associação “provável” com a soroterapia em dois casos e “definida” nos outros dois. (TABELA 9).

TABELA 9 - Descrição da intensidade e relação de causalidade com a soroterapia dos eventos adversos graves após a infusão da soroterapia entre 47 pacientes vítimas acidente ofídico e atendidos entre janeiro e dezembro de 2019 no Hospital João XXIII, Belo Horizonte, MG.

Identificação do participante	Evento adverso	Intensidade	Dias de internação	Motivo da gravidade	Associação causal com soroterapia pela classificação de Naranjo (pontuação)
#1	Edema local	3	3	Prolongamento da internação	Improvável (-1)
	Infecção local	3	3	Prolongamento da internação	Improvável (0)
#10	Edema local	3	6	Prolongamento da internação	Improvável (-1)
	Infecção local	3	6	Prolongamento da internação	Improvável (0)
#11	Edema local	3	5	Prolongamento da internação	Improvável (-1)
	Infecção local	3	5	Prolongamento da internação	Improvável (0)
#12	Infecção e necrose no sítio da picada	3	3	Nova internação hospitalar	Improvável (0)
#16	Edema local	3	2	Prolongamento da internação	Improvável (-1)
#20	Edema local	3	7	Prolongamento da internação	Improvável (-1)
#32	Reação infusional com queda de saturação e hipotensão	4	3	Risco de morte	Definida (9)
#34	Reação infusional com queda de saturação	4	12	Risco de morte	Definida (9)
#37	Reação infusional com broncoespasmo	4	3	Risco de morte	Provável (7)
#46	Reação infusional com queda de saturação e hipotensão	4	3	Risco de morte	Provável (7)

Classificação de Naranjo: pontuação ≥ 9 indica relação causal definida; entre 5 e 8: relação causal provável; entre 1 e 4: relação causal possível e pontuação ≤ 0 , relação causal duvidosa/improvável

Avaliação de associação entre características demográficas, clínicas e do tratamento com ocorrência de eventos adversos

Para exploração das características demográficas, clínicas e relacionadas à soroterapia com a ocorrência de eventos adversos, foram definidos quatro desfechos de interesse: evento adverso grave, evento grave associado à soroterapia, ocorrência de reação infusional e ocorrência de mais que 5 eventos adversos por paciente, mediana do número de eventos da população estudada. As análises univariadas para os quatro desfechos estão apresentadas nas TABELAS 10, 12, 13 e 14. E a análise múltipla, na TABELA 11.

TABELA 10 - Análise univariada para fatores associados à ocorrência de evento adverso grave entre vítimas de acidente ofídico atendidas entre janeiro e dezembro de 2019 no Hospital João XXIII, Belo Horizonte, MG

Características (variável)	Pacientes sem EA grave, n=37	Pacientes com EA grave, n=10	Valor de p
Mediana da idade (IQ25-75%), em anos	45 (24 - 56)	40 (24 - 55)	0,779
Sexo (%)			
Masculino	27 (73,0)	8 (80,0)	0,651
Feminino	10 (27,0)	2 (20,0)	
Escolaridade (%)			0,741
Analfabeto *	6 (16,2)	3 (30,0)	
Ensino fundamental	22 (59,5)	5 (50,0)	
Ensino médio	9 (24,3)	2 (20,0)	
Procedência (%)			0,779
Belo Horizonte e região metropolitana	32 (86,5)	6 (60,0)	
Interior de Minas Gerais	5 (13,5)	4 (40,0)	
Zona de ocorrência do acidente (%)			0,093
Rural	33 (89,2)	6 (60,0)	
Urbana	3 (8,1)	3 (30,0)	
Periurbana	1 (2,7)	1 (10,0)	
Atividade profissional (%)			0,167
Atividade agropecuária	10 (27,0)	5 (50,0)	
Serviços e indústria	27 (73,0)	5 (50,0)	
Local acometido pela picada (%)			0,326
Membros inferiores	28 (75,7)	9 (90,0)	
Membros superiores	9 (24,3)	1 (10,0)	
Hipertensão arterial (%)	9 (24,3)	1 (10,0)	0,326
Tabagismo (%)	4 (10,8)	2 (20,0)	0,603
Uso crônico de medicação (%)	11 (29,7)	2 (20,0)	0,542
Doença pulmonar crônica (%)	2 (5,4)	0	0,452
Doença renal crônica (%)	3 (8,1)	0	0,352
Consumo regular de álcool auto referido (%)	15 (40,5)	3 (30,0)	0,787
Relato de qualquer alergia prévia (%)	1 (2,7)	0	0,599
Diabetes mellitus (%)	2 (5,4)	1 (10,0)	0,598
Doença hepática crônica (%)	1 (2,7)	0	0,599
Doença cardíaca crônica (%)	0	2 (20,0)	0,005
Alguma condição crônica associada (%)	27 (73,0)	4 (40,0)	0,051
Tipo de acidente (%)			0,508
Botrópico	15 (40,5)	6 (60,0)	
Crotálico	21 (56,8)	4 (40,0)	
Não classificado	1 (2,7)	0	
Soroterapia previamente à internação HJXXIII (%)	1 (2,7)	3 (30,0)	0,006
Mediana do tempo de internação, (IQ 25-75%), em dias	3 (2 - 4)	4 (3 - 6)	0,089
Teve progressão da classificação de gravidade após	5 (13,5)	1 (10,0)	0,768

Características (variável)	Pacientes sem EA grave, n=37	Pacientes com EA grave, n=10	Valor de p
admissão hospitalar (%)			
Necessitou de complementação da soroterapia por mudança de classificação no CT-JXXIII (%)	5 (13,5)	0	0,219
Gravidade do acidente (%)			
Leve	11 (29,7)	1 (10,0)	0,086
Moderado	11 (29,7)	1 (10,0)	
Grave	15 (40,5)	8 (80,0)	
Mediana da duração da infusão do soro antiofídico (IQ 25-75%), em minutos	30 (20 - 31)	20 (18 - 80)	0,965
Mediana de tempo transcorrido entre o acidente e a admissão hospitalar (IQ 25-75%), em horas: minutos	04:09 (02:34 - 08:38)	05:33 (02:04 - 25:15)	0,779
Mediana de tempo transcorrido entre o acidente e a administração de soroterapia (IQ 25-75%), em horas:minutos	06:40 (04:35 - 18:46)	09:35 (04:39 - 25:43)	0,252

*foram incluídas as 5 crianças menores de 7 anos de idade para fins de cálculo

As características “alguma condição crônica associada”, “doença cardíaca crônica” e “Soroterapia previamente à internação HJXXIII” se mostraram significativamente associadas à ocorrência de evento adverso grave na análise univariada.

Já na análise múltipla, mostraram-se associadas à ocorrência de evento grave “Acidente em zona rural” e “Soroterapia previamente à internação HJXXIII”, conforme modelo final apresentado na TABELA 11.

TABELA 11 - Modelo múltiplo dos fatores associados à ocorrência de evento adverso grave entre vítimas de acidente ofídico atendidas entre janeiro e dezembro de 2019 no Hospital João XXIII, Belo Horizonte, MG.

Variáveis no modelo	Valor de p	Odds Ratio	IC 95%	
			Limite Inferior	Limite Superior
Soroterapia previamente à internação HJXXIII	0,008	32,00	2,49	411,43
Acidente em zona rural	0,011	10,67	1,72	65,99

IC 95%: intervalo de confiança de 95%

TABELA 12 - Análise univariada para fatores associados à ocorrência de evento adverso grave e relacionado à soroterapia entre vítimas de acidente ofídico atendidas entre janeiro e dezembro de 2019 no Hospital João XXIII, Belo Horizonte, MG

Características (variável)	Pacientes sem eventos graves, n=43	Pacientes com eventos graves, n=4	Valor de p
Mediana da idade (IQ25-75%), em anos	46 (24-57)	34 (23-43)	0,321
Sexo (%)			
Masculino	32 (74,4)	3 (75,0)	0,980
Feminino	11 (25,6)	1 (25,0)	
Escolaridade (%)			
Analfabeto *	18 (52,9)	1 (25,0)	0,307
Ensino fundamental	6 (17,7)	2 (50,0)	

Características (variável)		Pacientes sem eventos graves, n=43	Pacientes com eventos graves, n=4	Valor de p
Procedência (%)	Ensino médio	10 (29,4)	1 (25,0)	0,309
	Belo Horizonte e região metropolitana	34 (79,1)	4 (100,0)	
	Interior de MG	9 (20,9)	0 (0,0)	
Zona de ocorrência do acidente (%)	Rural	37 (86,1)	2 (50,0)	0,064
	Urbana	5 (11,6)	1 (25,0)	
	Periurbana	1 (2,3)	1 (25,0)	
Atividade profissional (%)	Agro-pecuária	29 (67,4)	3 (75,0)	0,756
	Serviços e indústria	14 (32,6)	1 (25,0)	
Local acometido pela picada (%)	Membros inferiores	8 (18,6)	2 (50,0)	0,142
	Membros superiores	35 (81,4)	2 (50,0)	
Hipertensão arterial (%)		10 (23,3)	0 (0,0)	0,277
Tabagismo (%)		5 (13,5)	1 (33,3)	0,355
Uso crônico de medicamento (%)		11 (25,6)	2 (50,0)	0,296
Doença pulmonar crônica (%)		2 (4,7)	0 (0,0)	0,659
Doença renal crônica (%)		3 (7,0)	0 (0,0)	0,585
Consumo regular de álcool auto-referido (%)		16 (43,2)	2 (66,7)	0,433
Relato de qualquer alergia prévia (%)		1 (2,3)	0 (0,0)	0,758
Diabetes mellitus (%)		2 (4,7)	1 (25,0)	0,111
Doença hepática crônica (%)		1 (2,3)	0 (0,0)	0,758
Doença cardíaca crônica (%)		2 (4,7)	0 (0,0)	0,659
Alguma condição crônica associada (%)		28 (65,1)	3 (75,0)	0,690
Tipo de acidente (%)	Botrópico	20 (46,5)	1 (25,0)	0,385
	Crotálico	22 (51,2)	3 (75,0)	
	Não classificado	1 (2,3)	0 (0,0)	
Soroterapia previamente à internação HJXXIII (%)		4 (9,3)	0 (0,0)	0,524
Mediana do tempo de internação, (IQ 25-75%), em dias		3 (2 - 5)	2 (2 - 3)	0,063
Teve progressão da classificação de gravidade após admissão hospitalar (%)		6 (13,9)	0 (0,0)	0,424
Necessitou de complementação da soroterapia por mudança de classificação no CT-JXXIII (%)		5 (11,6)	0 (0,0)	0,471
Gravidade do acidente (%)	Leve	9 (20,9)	3 (75,0)	0,055
	Moderado	12 (27,9)	0 (0,0)	
	Grave	22 (51,2)	1 (25,0)	
Mediana da duração da infusão do soro antiofídico (IQ 25-75%), em minutos		00:30 (00:20-00:35)	00:25 (00:22-00:27)	0,560
Mediana de tempo transcorrido entre o acidente e a admissão hospitalar (IQ 25-75%), em horas: minutos		4:37 (2:37-10:21)	1:17 (00:47-1:28)	0,391
Mediana de tempo transcorrido entre o acidente e a administração de soroterapia (IQ 25-75%), em horas:minutos		7:30 (4:46-20:15)	1:44 (1:24-2:35)	0,312

Nas análises univariada e múltipla, nenhuma variável se mostrou relacionada à ocorrência de evento adverso grave relacionado à soroterapia.

TABELA 13 - Análise univariada para fatores associados à ocorrência de reação infusional entre vítimas de acidente ofídico atendidas entre janeiro e dezembro de 2019 no Hospital João XXIII, Belo Horizonte, MG

Características (variável)		Pacientes sem reação infusional n=25	Pacientes com reação infusional n=22	Valor de p
Mediana da idade (IQ25-75%), em anos		51 (31 - 61)	41 (18 - 50)	0,185
Sexo (%)	Masculino	18 (72)	17 (77,3)	0,679
	Feminino	7 (28,0)	5 (22,7)	
Escolaridade (%)	Analfabeto *	4 (16,0)	5 (22,7)	0,358
	Ensino fundamental	17 (68,0)	10 (45,5)	
	Ensino médio	4 (16,0)	7 (31,8)	
Procedência (%)	Belo Horizonte e região metropolitana	19 (76,0)	19 (86,4)	0,368
	Interior de MG	6 (24,0)	3 (13,6)	
Zona de ocorrência do acidente (%)	Rural	22 (88,0)	17 (77,3)	0,571
	Urbana	2 (8,0)	4 (18,2)	
	Periurbana	1 (4,0)	1 (4,5)	
Atividade profissional (%)	Agro-pecuária	8 (32,0)	7 (31,8)	0,989
	Serviços e indústria	17 (68,0)	15 (68,2)	
Local acometido pela picada (%)	Membros inferiores	20 (80,0)	17 (77,3)	0,820
	Membros superiores	5 (20,0)	17 (22,7)	
Hipertensão arterial (%)		8 (32,0)	2 (9,1)	0,056
Tabagismo (%)		2 (8,0)	4 (18,2)	0,161
Uso crônico de medicamento (%)		8 (32,0)	5 (22,7)	0,478
Doença pulmonar crônica (%)		1 (4,0)	1 (4,5)	0,926
Doença renal crônica (%)		1 (4,0)	2 (9,1)	0,476
Consumo regular de álcool auto-referido (%)		9 (36,0)	9 (40,9)	0,254
Relato de qualquer alergia prévia (%)		1 (4,0)	0	0,343
Diabetes mellitus (%)		2 (8,0)	1 (4,5)	0,629
Doença hepática crônica (%)		0	1 (4,5)	0,281
Doença cardíaca crônica (%)		0	2 (9,1)	0,123
Alguma condição crônica associada (%)		19 (76,0)	12 (54,5)	0,121
Tipo de acidente (%)	Botrópico	13 (52,0)	0,359	0,359
	Crotálico	12 (48,0)		
	Não classificado	0		
Soroterapia previamente à internação HJXXIII (%)		2 (8,0)	2 (9,1)	0,894
Mediana do tempo de internação, (IQ 25-75%), em dias		3 (2 - 6)	3 (2 - 4)	0,557
Teve progressão da classificação de gravidade após admissão hospitalar (%)		6 (24,0)	0	0,014
Necessitou de complementação da soroterapia por mudança de classificação no CT-JXXIII (%)		5 (20,0)	0	0,026
Gravidade do acidente (%)	Leve	5 (20,0)	7 (31,8)	0,647
	Moderado	7 (28,0)	5 (22,7)	
	Grave	13 (52,0)	10 (43,5)	
Mediana da duração da infusão do soro antiofídico (IQ 25-75%), em minutos		27 (20 - 30)	30 (20 - 46)	0,053
Mediana de tempo transcorrido entre o acidente e a admissão hospitalar (IQ 25-75%), em horas: minutos		05:14 (02:39 - 09:43)	03:14 (02:15 - 22:46)	0,056
Mediana de tempo transcorrido entre o acidente e a administração de soroterapia (IQ 25-75%), em horas:minutos		06:47 (04:12 - 15:38)	06:37 (04:56 - 23:53)	0,876

*foram incluídas as 5 crianças menores de 7 anos de idade para fins de cálculo

As características “teve progressão da classificação de gravidade após admissão hospitalar”, “Necessitou de complementação da soroterapia por mudança de classificação no CT-JXXIII” e “Mediana da duração da infusão do soro antiofídico” se mostraram significativamente associadas à ocorrência de evento adverso infusional na análise univariada. Na análise múltipla, nenhuma variável se mostrou relacionada à ocorrência de reação infusional.

TABELA 14 - Análise univariada para fatores associados à ocorrência de maior número de eventos adversos entre vítimas de acidente ofídico atendidas entre janeiro e dezembro de 2019 no Hospital João XXIII, Belo Horizonte, MG.

Características (variável)	Pacientes com até 4 eventos adversos n=23	Pacientes com 5 ou mais eventos adversos n=24	Valor de p	
Mediana da idade (IQ25-75%), em anos	51 (25 – 57)	39 (20-53)	0,190	
Sexo (%)	Masculino	17 (73,9)	18 (75,0)	0,932
	Feminino	6 (26,1)	6 (25,0)	
Escolaridade (%)	Analfabeto *	3 (13,0)	6 (25,0)	0,604
	Ensino fundamental	13 (56,5)	14 (58,4)	
	Ensino médio	7 (30,5)	4 (16,6)	
Procedência (%)	Belo Horizonte e região metropolitana	19 (82,6)	19 (79,2)	0,764
	Interior de MG	4 (17,4)	5 (20,8)	
Zona de ocorrência do acidente (%)	Rural	21 (91,3)	18 (75,0)	0,237
	Urbana	2 (8,7)	4 (16,7)	
	Periurbana	0	2 (8,3)	
Atividade profissional (%)	Agro-pecuária	8 (34,8)	7 (29,2)	0,680
	Serviços e indústria	15 (65,2)	17 (70,8)	
Local acometido pela picada (%)	Membros inferiores	17 (73,9)	20 (83,3)	0,430
	Membros superiores	6 (26,1)	4 (16,7)	
Hipertensão arterial (%)		5 (21,7)	5 (20,8)	0,940
Tabagismo (%)		4 (17,4)	2 (8,3)	0,381
Uso crônico de medicamento (%)		5 (21,7)	8 (33,3)	0,375
Doença pulmonar crônica (%)		1 (4,3)	1 (4,2)	0,975
Doença renal crônica (%)		2 (8,7)	1 (4,2)	0,525
Consumo regular de álcool auto-referido (%)		11 (47,8)	7 (29,2)	0,311
Relato de qualquer alergia prévia (%)		0	1 (4,2)	0,322
Diabetes mellitus (%)		2 (8,7)	1 (4,2)	0,525
Doença hepática crônica (%)		1 (4,3)	0	0,302
Doença cardíaca crônica (%)		0	2 (8,3)	0,157
Alguma condição crônica associada (%)		17 (73,9)	14 (58,3)	0,260
Tipo de acidente (%)	Botrópico	10 (43,5)	11 (45,8)	0,587
	Crotálico	12 (52,2)	13 (54,2)	
	Não classificado	1 (4,3)	0	
Soroterapia previamente à internação HJXXIII (%)		2 (8,7)	2 (8,3)	0,965
Mediana do tempo de internação, (IQ 25-75%), em dias		3 (2 - 4)	3 (2 - 6)	0,139
Teve progressão da classificação de gravidade após admissão hospitalar (%)		4 (17,4)	2 (8,3)	0,352
Necessitou de complementação da soroterapia por mudança de classificação no CT-JXXIII (%)		4 (17,4)	1 (4,2)	0,142
Gravidade do acidente (%)	Leve	6 (26,1)	6 (25,0)	0,989
	Moderado	6 (26,1)	6 (25,0)	

Características (variável)	Pacientes com até 4 eventos adversos n=23	Pacientes com 5 ou mais eventos adversos n=24	Valor de p
Grave	11 (47,8)	12 (50,0)	
Mediana da duração da infusão do soro antiofídico (IQ 25-75%), em minutos	25 (20 – 30)	30 (20 – 37)	0,803
Mediana de tempo transcorrido entre o acidente e a admissão hospitalar (IQ 25-75%), em horas: minutos	04:56 (02:37 – 09:53)	03:36 (02:16 – 09:28)	0,468
Mediana de tempo transcorrido entre o acidente e a administração de soroterapia (IQ 25-75%), em horas:minutos	06:47 (04:24 – 22:10)	06:44 (04:47 – 13:41)	0,886

Nenhuma característica estudada se mostrou associada à ocorrência de maior número de eventos nas análises univariada e múltipla.

7. DISCUSSÃO

A principal contribuição deste trabalho é a descrição prospectiva e sistematizada de eventos adversos relacionados à soroterapia antiveneno em uma população representativa do universo de acometidos pela doença em Belo Horizonte e região metropolitana. A busca ativa de todo sinal ou sintoma novo ou piorado, e a análise padronizada das principais características dos eventos, com uniformidade de terminologia e critério único para a classificação de intensidade, gravidade e nexos causal tendem a reduzir os vieses de registro e memória, frequentes nos estudos retrospectivos, permitindo uma visão mais próxima da realidade e também comparabilidade destes resultados com outros já produzidos.

Nossa observação mais importante foi a confirmação de alta frequência de reações adversas após soroterapia antiofídica, em sua maioria durante o período de internação hospitalar (em até 3 dias) e de natureza sistêmica. O percentual de eventos adversos graves associados à soroterapia alcançou 8,5%, todos revertidos sem sequelas permanentes. Nenhum óbito foi registrado nesta série. Quase metade dos pacientes apresentou sinais e sintomas novos durante a administração da soroterapia ou até duas horas do término da infusão (47%), preenchendo o critério de reação infusional (NCI, 2017) e caracterizando, na maioria dos casos, quadro compatível com reação de hipersensibilidade tipo I, conforme já sugerido por outros autores nacionais e internacionais (DE SILVA; RYAN; DE SILVA, 2016; KHOBRANI *et al.*, 2019; LEÓN *et al.*, 2013; MALASIT *et al.*, 1986; MENDONÇA-DA-SILVA *et al.*, 2017). São dois os principais mecanismos postulados para a reação de hipersensibilidade do tipo I, também designada “imediate” ou “alérgica”, a forma anafilática e a forma anafilactóide. Na forma anafilática, a reação ocorre após ligação do antígeno (geralmente solúvel, de grandes dimensões ou haptênizado) a anticorpos específicos da classe IgE localizados na superfície de mastócitos e basófilos induzindo a sua degranulação e liberação de mediadores pré-formados, causadores dos sintomas imediatos (e.g., histamina, triptase, etc.), ou formados “de novo” (como leucotrienos, TNF- α , dentre outros), de que resultam os sintomas tardios. A consequência desta rápida liberação de mediadores vasoativos são as manifestações clínicas típicas da reação alérgica (congestão nasal e ocular, obstrução nasal, broncospasmo, urticária, angioedema, anafilaxia ou choque anafilático), mas também outros, como o aumento da produção de muco, aumento da peristalse, dentre outras. Na forma anafilactóide, outros

mediadores que não IgE estão envolvidos na estimulação dos mastócitos, como sistema complemento, também resultando em sua degranulação e liberação da histamina. Apesar de apresentarem mecanismos distintos, do ponto de vista clínico é impossível fazer a distinção destes quadros (ANDRADE FILHO; CAMPOLINA; DIAS, 2013; CUPO *et al.*, 1991; DE SILVA; RYAN; DE SILVA, 2016; FAN, 2009; LEÓN *et al.*, 2013; MALASIT *et al.*, 1986; PUGH; THEAKSTON, 1987). Para as reações mediadas por IgE, entretanto, pressupõem-se que o indivíduo seja previamente sensibilizado (FAN, 2009; LEÓN *et al.*, 2013; MALASIT *et al.*, 1986). No presente estudo, as manifestações mais observadas durante a soroterapia foram alteração eczematóide difusa da pele (82%), seguida por manifestação respiratória (45,5%) e edema na face (18%); e as manifestações menos frequentes foram vômitos, tonteira, tremor e hipotensão arterial. Duas manifestações merecem destaque por não estarem incluídas na descrição sindrômica de reação de hipersensibilidade, nem descritas nas bulas de soros registrados no Brasil (IVB, Buntantan e Funed), nomeadamente dor muscular localizada (coxa e região lombar), apresentadas por pacientes distintos, e retenção urinária, apresentadas por um paciente cada.

A alta frequência de reação infusional verificada nesse estudo está em concordância com outras observações em várias regiões do mundo, tal como revisado por Leon e colaboradores, em estudo reunindo 25 publicações sobre soros antivenenos de diversos laboratórios do mundo, como Brasil, Colômbia, Nigéria, África, Estados Unidos, França, Sri Lanka e Tailândia, dentre outros, que observou taxa de “reação alérgica” precoce em aproximadamente 20% dos pacientes, com incidência variando de 3% a 88% (LEÓN *et al.*, 2013). Em contrapartida, revisão da literatura envolvendo a experiência publicada com soros anticrotáticos na América do Norte, que incluiu 11 estudos realizados entre 1997 a 2010, estimou a incidência de hipersensibilidade imediata em 8%. Em estudos realizados em Belo Horizonte, essa taxa variou de 14% (CAIAFFA *et al.*, 1994) a 41,5% (ANDRADE FILHO, 2015). Para região da capital São Paulo e entorno, essa variação é ainda maior, 24% (CUPO *et al.*, 1991) a 87% (CARDOSO *et al.*, 1993). Na região norte do Brasil, caracterizada pela alta incidência de acidentes ofídicos (BRASIL, 2020), essa taxa varia de 15,6% (BORGES; SADAHIRO; SANTOS, 1999 .) a 53% (SMALLIGAN *et al.*, 2004). Além de diferenças relacionadas às especificidades de cada soro, esquemas de administração incluindo forma de diluição e tempo de infusão, uso ou não de pré-medicação, certamente a inexistência de definições claras para o registro de eventos adversos e a metodologia retrospectiva da maioria dos estudos impedem uma comparação crítica entre diferentes resultados. Neste sentido, este

estudo pode contribuir para agregar informações passíveis de comparação e agrupamento com outras produzidas com a mesma metodologia padronizada.

Dois fatores foram identificados como relacionados à ocorrência de evento adverso grave nesta série: local do acidente em zona rural e a administração de soro antiveneno em outra unidade de saúde previamente à soroterapia administrada no centro de toxicologia. Pacientes com complicações graves podem ser divididos em dois grupos, 40% deles tiveram reações infusionais acompanhando por evento clinicamente significativo como queda de saturação, hipotensão ou broncoespasmo, enquanto nos demais 60% o critério para definição da gravidade foi o prolongamento da internação hospitalar ou a necessidade de uma nova internação em função de complicação no local da picada, provavelmente associada ao veneno e não à soroterapia. A não identificação de associação entre estes fatores e a reação infusional grave complementa esta análise, sugerindo que possivelmente a associação se dá com os eventos graves no local da picada (síndrome compartimental e necrose tissular). Duas hipóteses podem ser levantadas para explicar a observação. Uma de natureza imune, a nível do indivíduo e outra de contexto, relacionada à logística do atendimento. Do ponto de vista imune, em tese, tanto a exposição a antígenos de natureza animal no ambiente rural, quanto a exposição prévia ao soro seriam oportunidades de sensibilização do sistema imune, o que poderia justificar reação inflamatória exacerbada e grande dano tecidual, o que contudo classicamente é compreendido como uma cascata mediada por imunoglobulinas e/ou sistema complemento com a degranulação de mastócitos e basófilos, cuja produção necessita em média de duas a quatro semanas, intervalo este muito acima daquele observado entre aqueles que receberam complementação de soroterapia, o que enfraquece esta possibilidade. Por outro lado, sob o aspecto da assistência médica, os dois fatores de risco para gravidade identificados poderiam refletir a ocorrência do acidente em lugares remotos e com dificuldade de acesso, o que pode ter contribuído para atraso na administração da soroterapia, algo que embora não tenha se confirmado na análise múltipla, possivelmente pelo pequeno tamanho amostral, ainda pode ser aventado com base nas medianas dos intervalos entre o acidente e a admissão hospitalar e administração da soroterapia, superiores entre pacientes com complicações graves. Quanto maior o intervalo até a soroterapia, mais dano tecidual é esperado no local da picada em função da ação do veneno.

Nossos resultados permitem ainda uma visão panorâmica do ofidismo em nossa região, o que deve contribuir para o estabelecimento de estratégias de prevenção dos acidentes e

organização de sua abordagem no Estado. Os homens são as vítimas mais frequentes (74,5%) dos acidentes ofídicos, sendo a mediana da idade de 45 anos, variando de dois a 83 anos. Apesar da idade não ter sido identificada como fator de risco para eventos graves com soroterapia em nossa série de casos, a associação de idade inferior a sete e superior a 60 anos com a gravidade da reação tem sido observada por alguns autores (CAIAFFA *et al.*, 1994; RIBEIRO; GADIA; JORGE, 2008) (FEITOSA *et al.*, 2015). Em nossa casuística, havia cinco crianças menores de sete anos, aproximadamente 11% da população aqui descrita. Dos quatro pacientes que apresentaram eventos graves associados à soroterapia, três estão nos extremos de idade, com cinco, nove e 67 anos respectivamente, indício de que provavelmente o pequeno tamanho da amostra tenha limitado o poder do estudo em reconhecer esta associação.

Ainda sobre o perfil dos acidentes, as regiões anatômicas mais atingidas pelas picadas foram os membros inferiores, principalmente regiões abaixo do joelho, que corresponderam a 79% dos acidentes ofídicos, percentual similar ao de outros estudos (BRASIL, 2001; ANDRADE FILHO, 2015). A natureza rural do evento também foi confirmada por nossos dados, sendo que a maior parte dos acidentes ofídicos atendidos no CT-HJXXIII em 2019 (83%) se deu na zona rural, apesar da maioria dos pacientes (80,8%) residirem em Belo Horizonte e região Metropolitana da capital, o que pode ser explicado, em parte, pelo tipo de atividade profissional, em 15 pacientes (32%) relacionadas ao campo, confirmando a exposição relacionada ao trabalho.

Outra contribuição deste estudo é a apresentação de uma frequência de acidentes por espécies de serpentes diferente do esperado para o Estado de Minas Gerais e Brasil, mas em consonância com dados para Belo Horizonte e região metropolitana segundo informações disponíveis no SINAN para o período de 2007 a 2019 (BRASIL, 2020). Em nossa observação, 53% dos pacientes foram picados por serpentes do gênero *Crotalus*, predomínio também observado por Andrade Filho, em estudo avaliando acidentes ofídicos no período de 2003 a 2012 no mesmo serviço de toxicologia (ANDRADE FILHO, 2015).

O acesso à assistência médica é também um aspecto a ser analisado neste estudo. Ainda que o intervalo entre o acidente e a admissão hospitalar tenha variado significativamente, com mediana de quatro horas, observamos que 16 pacientes (34%) chegaram ao hospital com mais de seis horas do acidente, intervalo considerado ideal para a ação plena de neutralização do veneno (BRASIL, 2001.; FAN, 2009). Desses 16 pacientes, 12 (75%) foram classificados

como graves e oito (50%) necessitaram de tempo de internação prolongado, maior que 72 horas, corroborando a hipótese de que o benefício do soro específico é menor quanto mais tardia a sua aplicação (BRASIL, 2001.; ANDRADE FILHO; CAMPOLINA; DIAS, 2013; FAN, 2009). Estudo realizado na região da Amazônia sugere que além da morbidade, também a mortalidade está diretamente relacionada à soroterapia após seis horas do acidente (FEITOSA *et al.*, 2015). Os motivos para o atraso no atendimento são variados, desde as grandes distâncias entre as localidades rurais ao centro urbano, até a indisponibilidade de soros em muitas regiões do Estado, ou ainda de infra-estrutura hospitalar suficiente para lidar com os casos mais graves. Esta última foi a justificativa para a transferência de quatro pacientes (8,5%), de cidades de menor porte para a capital Belo Horizonte. Em todos eles, soroterapia chegou a ser administrada em serviço de saúde no interior, mas os pacientes foram encaminhados posteriormente para o CT-HJXXIII devido à gravidade do caso. Desses pacientes, três foram classificados como graves no CT-HJXXIII e receberam complementação de soroterapia. O outro caso precisou receber soroterapia mista (antibotrópico-crotálico), devido à impossibilidade de se reconhecer a serpente envolvida, sendo que no primeiro atendimento tinha recebido soro antibotrópico. Outro aspecto limitante da abordagem do acidente ofídico que sobressai destas observações, além da indisponibilidade do soro propriamente dito, é a existência de equipes de saúde não capacitadas no tratamento do ofidismo, o que resulta em uso sub ótimo do soro. O manejo clínico experiente é especialmente importante diante do caráter dinâmico da doença (BRASIL, 2001), cuja classificação pode sofrer mudança ao longo do período de internação, baseada em dados clínicos e laboratoriais (BRASIL, 2001.; FAN, 2009; ANDRADE FILHO; CAMPOLINA; DIAS, 2013), e de acordo com a reclassificação, doses complementares de soro podem ser necessárias, ainda que alguma subjetividade esteja envolvida (ANDRADE FILHO, 2015; FAN, 2009). Ademais, as complicações em diferentes sistemas-órgão exigem, por si só, abordagens clínicas específicas e as vezes, multidisciplinares, além de em alguns casos, suporte avançado de vida.

Embora nossas observações tenham revelado um grande número de sinais e sintomas novos ou agravados após soroterapia, diferente de outros estudos de fase IV para medicamentos, em que as manifestações da doença estão plenamente instaladas e estáveis por ocasião do início da intervenção sob estudo, no caso do ofidismo, as manifestações próprias do envenenamento estão em franca evolução simultaneamente à intervenção terapêutica, o que acarreta uma dificuldade adicional na análise dos eventos adversos, tornando o ofidismo uma condição

especial sob o ponto de vista metodológico, para a avaliação da segurança de seu tratamento. A base da distinção entre manifestações associadas à soroterapia dos efeitos do próprio envenenamento foi a utilização rigorosa da ferramenta para análise de causalidade, no caso deste estudo, a classificação de Naranjo (NARANJO *et al.*, 1981). A partir da avaliação dos aspectos coerência cronológica, efeito de retirada e re-exposição e existência de informações pré-existentes, todos as manifestações clínicas novas ou pioradas foram *a priori* assumidas como eventos adversos, utilizando a mesma lógica de vigilância sistematizada exigida para um ensaio clínico. Sobre os eventos considerados relacionados à ação do veneno, a maior parte está bem caracterizada na literatura científica (AZEVEDO-MARQUES; HERING; CUPO, 2009; BRASIL, 2019.; BRASIL, 2001; FRANÇA; MÁLAQUE, 2009.; ANDRADE FILHO; CAMPOLINA; DIAS, 2013; PINHO; YU; BURDMANN, 2008; RODRIGUES SGRIGNOLLI *et al.*, 2011; KAMIGUTI, *et al.*, 1991), com exceção da necrose no local da picada em paciente vítima de acidente crotálico, evento grave que exigiu intervenção cirúrgica e nova internação hospitalar. Uma vez que esse tipo de complicação local é comumente relacionado aos acidentes com serpentes do gênero *Bothrops*, mas não por *Crotalus*, segundo literaturas pesquisadas (BRASIL, 2019; BRASIL, 2001.; FRANÇA; MÁLAQUE, 2009; AZEVEDO-MARQUES; HERING; CUPO, 2009; ANDRADE FILHO; CAMPOLINA; DIAS, 2013; WANDERLEY *et al.*, 2014).

Diferentemente da observação realizada durante a fase de internação hospitalar, periódica e ativa, o seguimento após alta foi sujeito a muitas limitações. A principal delas é a subjetividade dos relatos à distância, o viés de memória dos pacientes e o risco de indução de queixas a partir de uma entrevista dirigida, além da própria perda de seguimento. O principal objetivo da entrevista era registrar a ocorrência de sinais e sintomas tardios compatíveis com a doença do soro, complicação cuja incidência após a soroterapia também não está bem estabelecida. Apesar de especificamente investigadas, apenas um paciente relatou manifestações compatíveis com doença do soro no período após alta hospitalar, a saber febre, dores nas articulações e gânglios aumentados, o que foi suspeitado por profissional médico, sendo tratado com prednisona com melhora. Considerando apenas este caso, a taxa de doença do soro nesta série foi de 2%, aparentemente inferior aos 5 a 10% (FAN, 2009; MONG; NG; TSE, 2017; SCHAEFFER *et al.*, 2012) descritos por outros autores. Além do pequeno número de casos submetidos a esta observação, o contato telefônico pode representar uma estratégia insuficiente para a identificação da doença, com manifestações que podem ser leves e de ocorrência variável no tempo. Um ambulatório para o acompanhamento presencial e

periódico dos egressos teria sido a estratégia mais indicada para a identificação dos casos com doença do soro.

Outras limitações devem ser ressaltadas neste estudo. Mesmo tendo sido realizado em um serviço de referência em toxicologia em Minas Gerais, de forma prospectiva, por período de um ano e com o apoio de equipe assistencial dedicada e com condutas homogêneas, a amostra aqui reunida ainda é pequena para permitir comparações entre subgrupos de interesse e idealmente deveria reunir pacientes de vários serviços e regiões. Outro fator limitante a mencionar foi a interrupção de produção de soros antiofídicos durante o ano de 2019 pelos laboratórios IVB e Funed. Isso impossibilitou a comparação da taxa de eventos adversos entre soros produzidos pelos laboratórios oficiais nacionais, uma vez que a maior parte do soro administrado aos pacientes durante o estudo era procedente do Instituto Butantan. Em síntese, apesar das limitações metodológicas aqui discutidas e da complexidade clínica envolvida nos estudos em ofidismo, nossas observações devem agregar informações locais ao entendimento do perfil de segurança da soroterapia antiofídica, contribuir para a revisão das bulas dos soros e aprimorar as rotinas de atendimento clínico, através da identificação das complicações mais frequentes associadas à soroterapia e dos fatores associados a estas complicações.

8. CONCLUSÕES

Sobre o perfil de segurança clínica dos soros antiofídicos aqui descrito:

1. A maior parte dos eventos adversos associados à soroterapia ocorreu durante as primeiras horas de administração do soro, foram em sua maioria de natureza sistêmica e em 82% dos casos de intensidade leve a moderada;
2. As reações infusionais tiveram incidência de 47% e foram compatíveis com reações de hipersensibilidade tipo I, sendo que 18% delas foram graves, nenhuma levou ao óbito ou à sequela permanente e as manifestações mais observadas foram alteração eczematóide difusa da pele (82%), seguida por manifestação respiratória (45,5%) e edema na face (18%); as manifestações menos frequentes foram vômitos, tonteira, tremor, dor muscular localizada e hipotensão arterial, além de retenção urinária;
3. Apenas um paciente apresentou sintomas compatíveis com doença do soro, hipersensibilidade tipo III, no período pós alta hospitalar representando 2% da população do estudo;
4. Dois fatores foram identificados como relacionados à ocorrência de reação adversa grave: local do acidente em zona rural e a administração prévia de soro em outra unidade de saúde, a principal hipótese levantada para esta associação foi o longo tempo até a administração de soroterapia, explicando o maior dano tecidual pelo veneno no local da picada.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nossas observações ao mesmo tempo que confirmam um alto percentual de ocorrência de reações infusionais relacionadas à soroterapia, também demonstram sua natureza não grave, em aproximadamente 82% das vezes, além de apontar para sua reversibilidade com tratamento adequado. A confirmação do perfil epidemiológico dos acidentes ofídicos em Belo Horizonte e região metropolitana, distintos de Minas Gerais e Brasil, com o predomínio de serpentes do gênero crotálico, pode ajudar a mapear as condições da abordagem do ofidismo em nossa região, de forma a melhorar o acesso à soroterapia adequada e oportuna. Do ponto de vista metodológico, este trabalho confirma que a abordagem sistematizada de análise do perfil de segurança utilizada em ensaios clínicos é aplicável também à soroterapia antiofídica, o que deve contribuir para que outros estudos com metodologia semelhante sejam conduzidos, aumentando nossa compreensão sobre os eventos adversos relacionados aos soros e, em última análise, a segurança dos pacientes tratados com este medicamento imunobiológico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALIROL, E. *et al.* Dose of antivenom for the treatment of snakebite with neurotoxic envenoming: Evidence from a randomised controlled trial in Nepal. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 11, n. 5, p. e0005612, 2017.
- ALVES, E.C. *et al.* Predicting acute renal failure in Bothrops snakebite patients in a tertiary reference center, Western Brazilian Amazon. **PLoS One**, v. 13, n. 8, p. e0202361, 2018.
- AMARAL, C.F. *et al.* Time factor in the detection of circulating whole venom and crotoxin and efficacy of antivenom therapy in patients envenomed by *Crotalus durissus*. **Toxicon**, v. 35, n. 5, p. 699-704, 1997.
- ANDRADE FILHO, A. *et al.* Ofidismo. In: **Toxicologia na prática clínica**. 2. ed. Belo Horizonte: Folium, p. 491- 510. 2013.
- ANDRADE FILHO, A. Análise clínico-epidemiológica de casos de ofidismo atendidos em um hospital público estadual de Minas Gerais de 2003 a 2012. Tese (Mestrado em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2015.
- AZEVEDO-MARQUES, *et al.* Myonecrosis, myoglobinuria and acute renal failure induced by South American rattlesnake (*Crotalus durissus terrificus*) envenomation in Brazil. **Toxicon**, 23, n. 4, p. 631-636, 1985.
- AZEVEDO-MARQUES, M. M.; HERING, S. E.; CUPO, P. Acidente crotálico. In: CARDOSO, J. L. C. *et al.* **Animais peçonhentos do Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes**. 2. ed. São Paulo: Sarvier, 2009.
- BJARNASON, J. B.; FOX, J. W. Hemorrhagic metalloproteinases from snake venoms. **Pharmacol Ther**, v. 62, n. 3, p. 325-372, 1994.
- BOCHNER, R.; STRUCHINER, C. Epidemiologia dos acidentes ofídicos nos últimos 100 anos no Brasil: uma revisão. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 19, n. 02/01, 2003.
- BORGES, C. C.; SADAHIRO, M; SANTOS, M. C. Aspectos epidemiológicos e clínicos dos acidentes ofídicos ocorridos nos municípios do Estado do Amazonas. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 32, n. 6, p. 637-646, 1999.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 174 de 11 de novembro 1996. Brasília. 1996.
- BRASIL. Ministério da Saúde/FNS. Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos. Brasília, 120p. 2001.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de vigilância epidemiológica. 7ª. ed. Brasília. 2009a.

BRASIL . Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução, RDC nº 04 de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. Brasília. 2009b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guias de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos. Brasília, 156p. 2010.

BRASIL . Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 1271 de 06 de junho 2014. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências. Brasília. 2014a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação. 3ª. Ed. Brasília, 254p. 2014b.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC nº 09, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. Brasília. 2015.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual para notificação de eventos adversos e monitoramento de segurança em ensaios clínicos. 3ª. Ed. Brasília, 18p. 2016a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Nota Informativa nº 25 de 2016. Dispõe sobre informações da Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis (CGDT) referentes à nova abordagem ao tratamento em casos de acidentes por serpentes do grupo Bothrops (“jararacas”) e por escorpiões, em situação de escassez de venenos. Brasília. 2016b.

BRASIL . Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução, RDC nº 187 de 8 de novembro 2017. Dispõe sobre o registro de Soros Hiperimunese dá outras providências. Brasília. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de vigilância em saúde 3. ed. Brasília, 741p. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema Nacional de Agravos de Notificação(SINAN). 2020. Disponível em: < <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinanet/cnv/animaisbr.def> >. Acesso em: 03 de fevereiro de 2020.

BUCARETHI, F. et al . Envenenamento ofídico em crianças: frequência de reações precoces ao antiveneno em pacientes que receberam pré-tratamento com antagonistas H1 e H2 da histamina e hidrocortisona. **Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo**, v. 36, n. 5, p. 451-457, 1994 .

BUCARETCHI, F. *et al.* Coagulopathy as the main systemic manifestation after envenoming by a juvenile South American rattlesnake (*Crotalus durissus terrificus*): case report. **Clin Toxicol (Phila)**, v. 51, n. 6, p. 505-508, 2013.

BUCARETCHI, F. et al. Coral snake bites (*Micrurus* spp.) in Brazil: a review of literature reports. **Clin Toxicol (Phila)**, v. 54, n. 3, p. 222-34, 2016.

CAIAFFA, W. T. *et al.* Snake bite and antivenom complications in Belo Horizonte, Brazil. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 88, n. 1, p. 81-85, 1994.

CALVETE, J. J. Proteomic tools against the neglected pathology of snake bite envenoming. **Expert Rev Proteomics**, v. 8, n. 6, p. 739-758, 2011.

CARDOSO, D. F.; YAMAGUCHI, I. K.; SILVA, A. A. M.; Produção de soros antitoxinas e perspectivas de modernização por técnicas de biologia molecular. In: CARDOSO, J. L. C. *et al.* **Animais peçonhentos do Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes**. 2. ed. São Paulo: Sarvier, 2009.

CARDOSO, J. L. *et al.* Randomized comparative trial of three antivenoms in the treatment of envenoming by lance-headed vipers (*Bothrops jararaca*) in Sao Paulo, Brazil. **Q J Med**, v. 86, n. 5, p. 315-325, 1993.

CHIPPAUX, J. P. Epidemiology of envenomations by terrestrial venomous animals in Brazil based on case reporting: From obvious facts to contingencies. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, v. 21, p. 1-17, 2015.

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

CHIPPAUX, J. P. Incidence and mortality due to snakebite in the Americas. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 11, n. 6, p. e0005662, 2017.

CHIPPAUX, J. P.; GOYFFON, M. Venoms, antivenoms and immunotherapy. **Toxicon**, v. 36, n. 6, p. 823-846, 1998.

CHIPPAUX, J. P., STOCK RP, MASSOUGBODJI A. Antivenom safety and tolerance for the strategy of snake envenomation management. In: Gopalakrishnakone P, Inagaki H, Mukherjee AK, Rahmy TR, Vogel C-W, editors. **Snake venoms**. Dordrecht: Springer Science+Business Media; 2015.

CUPO, P. *et al.* Immediate hypersensitivity reactions after intravenous use of antivenin sera: prognostic value of intradermal sensitivity tests. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v. 33, n. 2, p. 115-122, 1991.

DA GRACA SALOMAO, M.; DE OLIVEIRA LUNA, K. P.; MACHADO, C. Epidemiology of accidents by venomous animals and distribution of antivenon: state of art and world status]. **Rev Salud Publica (Bogota)**, v. 20, n. 4, p. 523-529, 2018.

DE FRANCO, M.; KALIL, J. The Butantan Institute: history and future perspectives. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 8, n. 7, p. e2862-e2862, 2014.

DE SILVA, H. A.; RYAN, N. M.; DE SILVA, H. J. Adverse reactions to snake antivenom, and their prevention and treatment. **Br J Clin Pharmacol**, v. 81, n. 3, p. 446-452, 2016.

FAN, H. W. et al. Sequential randomised and double blind trial of promethazine prophylaxis against early anaphylactic reactions to antivenom for bothrops snake bites. **Bmj**, v. 318, n. 7196, p. 1451-1452, 1999.

FAN, H. W. Soroterapia. In: CARDOSO, J. L. C. et al. **Animais peçonhentos do Brasil : biologia, clínica e terapêutica dos acidentes**. 2. ed. São Paulo: Sarvier. P. 432-445. 2009.

FAN, H. W. *et.al.* Situation of public laboratories manufacturing antivenoms in Latin America A situacao dos laboratorios publicos produtores de soros antivenenos na America Latina. **Rev Panam Salud Publica**, v. 43, p. e92, 2019.

FEITOSA, E. L. *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**, v. 10, n. 7, p. e0132237, 2015.

FRANCO, F. L.; Origem e diversidade de serpentes. In: CARDOSO, J. L. C. et al. **Animais peçonhentos do Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes**. 2. ed. São Paulo: Sarvier, 2009.

FRANÇA, F. O. S.; MÁLAQUE, C. M. S. Acidente botrópico. In: CARDOSO, J. L. C. et al. **Animais peçonhentos do Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes**. 2. ed. São Paulo: Sarvier, 2009.

GATTÁS, V. L. *et al.* Safety profile of heterologous serum produced by the Butantan Institute, in São Paulo-SP, Brazil, from 2012 to 2015. **Epidemiol Serv Saude**, v. 26, n. 3, p. 639-647, 2017.

GOLD, B. S.; DART, R. C.; BARISH, R. A. Bites of venomous snakes. **N Engl J Med**, v. 347, n. 5, p. 347-356, 2002.

GUTIERREZ, J. M.; LEON, G.; LOMONTE, B. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of immunoglobulin therapy for envenomation. **Clin Pharmacokinet**, v. 42, n. 8, p. 721-741, 2003.

GUTIÉRREZ, J. M.; THEAKSTON, R. D.; WARRELL, D. A. Confronting the neglected problem of snake bite envenoming: the need for a global partnership. **PLoS Med**, v. 3, n. 6, p. e150, 2006.

GUTIERREZ, J.M.; LEÓN, G. Snake Antivenoms: Technological, Clinical and Public Health Issues In: LIMA, M. E. et al (Ed). **Animal Toxins: State of the Art Perspectives in Health and Biotechnology**. Belo Horizonte: Editora UFMG, 2009.

GUTIÉRREZ, J. M.; LEÓN, G.; BURNOUF, T. Antivenoms for the treatment of snakebite envenomings: the road ahead. **Biologicals**, v. 39, n. 3, p. 129-142, 2011.

GUTIÉRREZ, J. M. *et al.* Snakebite envenoming. **Nat Rev Dis Primers**, v. 3, p. 17079, 2017.

JORGE, M. T. et al. Snakebite by the bushmaster (*Lachesis muta*) in Brazil: case report and review of the literature. **Toxicon**, v. 35, n. 4, p. 545-54, 1997.

KAMIGUTI, A. S. et al. Coagulopathy and haemorrhage in human victims of *Bothrops jararaca* envenoming in Brazil. **Toxicon**, v. 29, n. 8, p. 961-72, 1991.

KAMIGUTI, A. S. Platelets as targets of snake venom metalloproteinases. **Toxicon**, v. 45, n. 8, p. 1041-1049, 2005.

KASTURIRATNE, A. et al. The global burden of snakebite: a literature analysis and modelling based on regional estimates of envenoming and deaths. **PLoS Med**, v5, n. 11, p. e218, 2008.

KHOBRANI, M. et al. Incidence of allergic reactions to Crotalidae polyvalent immune Fab. **Clin Toxicol (Phila)**, v. 57, n. 3, p. 164-167, 2019.

LEÓN, G. et al. Pathogenic mechanisms underlying adverse reactions induced by intravenous administration of snake antivenoms. **Toxicon**, v. 76, p. 63-76, 2013.

LOURENÇO, A. et al. Individual venom profiling of *Crotalus durissus terrificus* specimens from a geographically limited region: crotamine assessment and captivity evaluation on the biological activities. **Toxicon**, v. 69, p. 75-81, 2013.

LOVECCHIO, F. et al. Serum sickness following administration of Antivenin (Crotalidae) Polyvalent in 181 cases of presumed rattlesnake envenomation. **Wilderness Environ Med**, v. 14, n. 4, p. 220-221, 2003.

MALASIT, P. et al. Prediction, prevention, and mechanism of early (anaphylactic) antivenom reactions in victims of snake bites. **Br Med J (Clin Res Ed)**, v. 292, n. 6512, p. 17-20, 1986.

MELGAREJO, A. R.; Serpentes peçonhentas do Brasil. In: CARDOSO, J. L. C. et al. **Animais peçonhentos do Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes**. 2. ed. São Paulo: Sarvier, 2009.

MENDONCA-DA-SILVA, I. 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**, v. 11, n. 11, p. e0006068, 2017.

MINAS GERAIS. Fundação Ezequiel Dias. Divisão de Assuntos Regulatórios. Serviço de Farmacovigilância e Estudos Clínicos. Número de atendimento SAC no período de 2009 a 2019. Acesso em fevereiro 2020.

MISE, Y. F.; LIRA-DA-SILVA, R. M.; CARVALHO, F. M. Time to treatment and severity of snake envenoming in Brazil. **Rev Panam Salud Publica**, v. 42, p. e52, 2018.

MONG, R.; NG, V. C. H.; TSE, M. L. Safety profile of snake antivenom (use) in Hong Kong - a review of 191 cases from 2008 to 2015. **Clin Toxicol (Phila)**, v. 55, n. 10, p. 1066-1071, 2017.

MORAIS, V. Antivenom therapy: Efficacy of premedication for the prevention of adverse reactions. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, v. 24, 12/01 2018.

MURAYAMA, H. *et al.* Improving the assessment of adverse drug reactions using the Naranjo Algorithm in daily practice: The Japan Adverse Drug Events Study. **Pharmacology research & perspectives**, v. 6, n. 1, p. e00373, 2018.

MÁLAQUE, C. M. S.; FRANÇA, F. O. S. Acidente laquético. In: CARDOSO, J. L. C. et al. **Animais peçonhentos do Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes**. 2. ed. São Paulo: Sarvier, 2009.

NARANJO, C. A. *et al.* A method for estimating the probability of adverse drug reactions. **Clin Pharmacol Ther**, v. 30, n. 2, p. 239-245, 1981.

PARDAL, P. P. *et al.* Envenomation by *Micrurus* coral snakes in the Brazilian Amazon region: report of two cases. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v. 52, n. 6, p. 333-337, 2010.

PINHO, F. M.; YU, L.; BURDMANN, E. A. Snakebite-induced acute kidney injury in Latin America. **Semin Nephrol**, v. 28, n. 4, p. 354-362, 2008.

PUGH, R. N.; THEAKSTON, R. D. Antivenom reactions and complement depletion in snake bite. **Ann Trop Med Parasitol**, v. 81, n. 1, p. 73-75, 1987.

PUERTO, G.;FRANÇA, F. O. S .; Serpentes não peçonhentas e aspectos clínicos dos acidentes. In: CARDOSO , J. L. C. et al. **Animais peçonhentos do Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes**. 2. ed. São Paulo: Sarvier, 2009.

RIBEIRO, L. A.; GADIA, R.; JORGE, M. T. Comparison between the epidemiology of accidents and the clinical features of envenoming by snakes of the genus *Bothrops*, among elderly and non-elderly adults. **Rev Soc Bras Med Trop**,v. 41, n. 1, p. 46-49, 2008 2008.

RODRIGUES SGRIGNOLLI, L. *et al.* Acute kidney injury caused by bothrops snake venom. **Nephron Clin Pract**, v. 119, n. 2, p. c131-136; discussion c137, 2011.

SCHAEFFER, T. H. *et al.* Incidence of immediate hypersensitivity reaction and serum sickness following administration of Crotalidae polyvalent immune Fab antivenom: a meta-analysis. **Acad Emerg Med**, v. 19, n. 2, p. 121-131, 2012.

SILVA, J. R.; BUCARETCHI, F. Mecanismo de ação do veneno elapídico e aspectos clínicos dos acidentes. In: CARDOSO, J. L. C et al. **Animais peçonhentos do Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes**. 2.ed. São Paulo: Sarvier, 2009.

SMALLIGAN, R. *et al.* Crotaline snake bite in the Ecuadorian Amazon: randomised double blind comparative trial of three South American polyspecific antivenoms. **Bmj**, v. 329, n. 7475, p. 1129, 2004.

SOUSA, L. F. *et al.* Coagulotoxicity of *Bothrops* (Lancehead Pit-Vipers) Venoms from Brazil: Differential Biochemistry and Antivenom Efficacy Resulting from Prey-Driven Venom Variation. **Toxins (Basel)**, v. 10, n. 10, 2018.

SQUAIELLA-BAPTISTAO, C. C. *et al.* The history of antivenoms development: Beyond Calmette and Vital Brazil. **Toxicon**, v. 150, p. 86-95, 2018.

SÁ-NETO, R. P; DOS-SANTOS, M.C. Aspectos epidemiológicos dos acidentes ofídicos atendidos no Instituto de Medicina Tropical de Manaus (IMTM), 1986-92: estudo retrospectivo. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 28 (supl I), p. 171,1995.

THEAKSTON, R. D.; REID, H. A. Development of simple standard assay procedures for the characterization of snake venom. **Bull World Health Organ**, v. 61, n. 6, p. 949-956, 1983.

THEAKSTON, R. D.; LAING, G. D. Diagnosis of snakebite and the importance of immunological tests in venom research. **Toxins (Basel)**, v. 6, n. 5, p. 1667-1695, 2014.

THEAKSTON, R. D.; WARRELL, D. A.; GRIFFITHS, E. Report of a WHO workshop on the standardization and control of antivenoms. **Toxicon**, v. 41, n. 5, p. 541-557, 2003.

TORRES, J. R.; TORRES, M. A.; ARROYO-PAREJO, M. A. Coagulation disorders in bushmaster envenomation. In: (Ed.). **Lancet**. England, v.346, 1995. p.449-50.

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES . Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 Published: November 27, 2017. Disponível em: <https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf >.

WANDERLEY, C. W. *et al.* Bothrops jararacussu snake venom-induces a local inflammatory response in a prostanoid- and neutrophil-dependent manner. **Toxicon**, v. 90, p. 134-147, 2014.

WHO . Regional Office for Africa . Guidelines for the prevention and clinical management of snakebite in Africa. 129p. 2010.

WHO. Guidelines for the Production, Control and Regulation of Snake Antivenom Mmunoglobulins. Replacement of Annex 2 of WHO Technical Report Series, No. 964. 192p. 2017.

World Health Assembly. Addressing the burden of snakebite envenoming. WHO. Disponível em: https://www.who.int/neglected_diseases/mediacentre/WHA_71.5_Eng.pdf?ua=1. Acesso em 19 de dezembro de 2019.

World Health Organization. Snakebite Envenoming. A Strategy for Prevention and Control. World Health Organization, Geneva, 50 p. Disponível em: <https://www.who.int/snakebites/resources/9789241515641/en/>. Acesso em 09 de junho de 2020.

WILLIAMS, D. J.; HABIB, A. G.; WARRELL, D. A. Clinical studies of the effectiveness and safety of antivenoms. **Toxicon**, 150, p. 1-10, Aug 2018.

APÊNDICE A. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA CRIANÇAS ENTRE 7 E 12 ANOS

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa desenvolvida por pesquisadores desta e de outras instituições brasileiras. Este documento procura esclarecê-lo sobre o problema de saúde em estudo e sobre a pesquisa que será realizada, prestando informações, detalhando os procedimentos e exames, benefícios, inconvenientes e riscos potenciais. Por favor, leia as informações com atenção e pergunte-nos se houver algo que não esteja claro ou caso queira mais informações.

INSTITUIÇÃO: Instituto René Rachou – Fundação Oswaldo Cruz

COORDENADOR DA PESQUISA: Gláucia Fernandes Cota

ENDEREÇO: Avenida Augusto de Lima, 1715, Barro Preto, Belo Horizonte

TELEFONE (31) 3334-7712

NOME DO PROJETO DE PESQUISA: Análise do perfil de segurança da soroterapia para acidentes ofídicos em um centro de referência em Minas Gerais

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA

NOME:.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)



Você está sendo convidado para participar da pesquisa sobre eventos indesejáveis que podem ocorrer quando da aplicação de soros contra picadas de cobras. Seus pais ou as pessoas que tomam conta de você concordaram que você participe. Nós queremos saber quais são esses efeitos indesejáveis que podem acontecer durante e após o tratamento com o soro contra picadas de cobras. As crianças que irão participar dessa pesquisa têm de idade de 7 a 12 anos. Você não precisa participar da pesquisa se não quiser, é um direito seu e não terá nenhum problema se desistir. A pesquisa será feita no Hospital João XXIII, onde as crianças são submetidas a tratamento contra picadas de cobras. Vamos analisar todas as alterações que você apresentar e também seus resultados de exames. Após a alta, sua família

receberá um telefonema da equipe de pesquisadores perguntando sobre seu estado de saúde. Este estudo vai avaliar apenas as informações sobre seu caso, nenhuma coleta de sangue ou tratamento diferente do que a equipe do hospital lhe indicar será realizado. Por isso, não são previstos riscos físicos mas você terá direito à indenização em caso de danos decorrentes do estudo. Caso aconteça algo errado, você pode entrar em contato com a responsável por esse estudo: Denise Christie Souto Nogueira, no telefone (31) 3314-4899 ou pelo e-mail: denise.nogueira@funed.mg.gov.br. Nós esperamos com esta pesquisa conhecer melhor a segurança dos medicamentos utilizados contra picadas de cobras. Essa pesquisa será benéfica indiretamente a todos os usuários do medicamento, profissionais de saúde e para o Sistema Único de Saúde (SUS) como um todo. Ninguém saberá que você está participando da pesquisa, e as informações sobre você não serão divulgadas, não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Os resultados desta pesquisa vão ser apresentados em revistas, mas sem identificar as pessoas que participaram da pesquisa. Eu _____ aceito participar da pesquisa para avaliação da segurança dos soros contra picadas de serpentes. Eu entendi que serão coletadas informações sobre os efeitos indesejáveis que podem acontecer quando for administrado o medicamento contra picada de serpentes. Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir que ninguém vai ficar furioso. Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis. Recebi uma via deste documento e li e concordo em participar da pesquisa.

Nome do participante da pesquisa _____

_____ data ____/____/____

Assinatura do participante da pesquisa

Nome do profissional responsável pelo TCLE _____

_____ data ____/____/____

Assinatura do profissional de saúde

Comitê de Ética em Pesquisas Envolvendo Seres Humanos do Centro de Pesquisas René Rachou
E-mail: cepsh-cpqr@cpqr.fiocruz.br
Endereço: Av. Augusto de Lima, 1715, sala 104, Barro Preto
30.190-002 - Belo Horizonte – MG - Telefone: (31) 3349-7825

Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais - CEPFHEMIG
E-mail: cep@fhemig.mg.gov.br
Endereço: Alameda Álvaro Celso, 100, Sala 229, Sta. Efigênia, BH-MG.
Telefone: (31) 3239-9552

**APÊNDICE B. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA
CRIANÇAS ENTRE 13 E 18 ANOS**

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa desenvolvida por pesquisadores desta e de outras instituições brasileiras. Este documento procura esclarecê-lo sobre o problema de saúde em estudo e sobre a pesquisa que será realizada, prestando informações, detalhando os procedimentos e exames, benefícios, inconvenientes e riscos potenciais. Por favor, leia as informações com atenção e pergunte-nos se houver algo que não esteja claro ou caso queira mais informações.

INSTITUIÇÃO: Instituto René Rachou – Fundação Oswaldo Cruz

COORDENADOR DA PESQUISA: Gláucia Fernandes Cota

ENDEREÇO: Avenida Augusto de Lima, 1715, Barro Preto, Belo Horizonte

TELEFONE (31) 3334-7712

**NOME DO PROJETO DE PESQUISA: Análise do perfil de segurança da soroterapia para
acidentes ofídicos em um centro de referência em Minas Gerais**

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA

NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

Você está sendo convidado para participar da pesquisa sobre eventos indesejáveis que podem ocorrer quando da aplicação de soros contra picadas de cobras. Seus pais ou as pessoas que tomam conta de você concordaram que você participe. Nós queremos saber quais são esses efeitos indesejáveis que podem acontecer durante e após o tratamento com o soro contra picadas de cobras. Os adolescentes que irão participar dessa pesquisa têm de idade entre 13 a 18 anos. Você não precisa participar da pesquisa se não quiser, é um direito seu e não terá nenhum problema se desistir. A pesquisa será feita no Hospital João XXIII, onde os adolescentes são submetidos a tratamento contra picadas de cobras. Vamos analisar todas as alterações que você apresentar e também seus resultados de exames. Após a alta, sua família receberá um telefonema da equipe de pesquisadores perguntando sobre seu estado de saúde. Este estudo vai avaliar apenas as informações sobre seu caso, nenhuma coleta de sangue ou

tratamento diferente do que a equipe do hospital lhe indicar será realizado. Por isso, não são previstos riscos físicos mas você terá direito à indenização em caso de danos decorrentes do estudo. Caso aconteça algo errado, você pode entrar em contato com a responsável por esse estudo: Denise Christie Souto Nogueira, no telefone (31) 3314-4899 ou pelo e-mail: denise.nogueira@funed.mg.gov.br. Nós esperamos com esta pesquisa conhecer melhor a segurança dos medicamentos utilizados contra picadas de cobras. Essa pesquisa será benéfica indiretamente a todos os usuários do medicamento, profissionais de saúde e para o Sistema Único de Saúde (SUS) como um todo. Ninguém saberá que você está participando da pesquisa, as informações sobre você não serão divulgadas, não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Os resultados desta pesquisa vão ser apresentados em revistas, mas sem identificar as pessoas que participaram da pesquisa. Eu _____ aceito participar da pesquisa para avaliação da segurança dos soros contra picadas de serpentes. Eu entendi que serão coletadas informações sobre os efeitos indesejáveis que podem acontecer quando for administrado o medicamento contra picada de serpentes. Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir que ninguém vai ficar furioso. Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis. Recebi uma via deste documento e li e concordo em participar da pesquisa.

Nome do participante da pesquisa _____

_____ data ____/____/____

Assinatura do participante da pesquisa

Nome do profissional responsável pelo TCLE _____

_____ data ____/____/____

Assinatura do profissional de saúde

Comitê de Ética em Pesquisas Envolvendo Seres Humanos do Centro de Pesquisas René Rachou

E-mail: cepsh-cpqr@cpqr.fiocruz.br

Endereço: Av. Augusto de Lima, 1715, sala 104, Barro Preto

30.190-002 - Belo Horizonte - MG

Telefone: (31) 3349-7825

Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais - CEPHEMIG

E-mail: cep@fhemig.mg.gov.br

Endereço: Alameda Álvaro Celso, 100, Sala 229, Sta. Efigênia, BH-MG.

Telefone: (31) 3239-9552

**APÊNDICE C. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA
RESPONSÁVEIS POR CRIANÇAS E ADOLESCENTES**

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa desenvolvida por pesquisadores desta e de outras instituições brasileiras. Este documento procura esclarecê-lo sobre o problema de saúde em estudo e sobre a pesquisa que será realizada, prestando informações, detalhando os procedimentos e exames, benefícios, inconvenientes e riscos potenciais. Por favor, leia as informações com atenção e pergunte-nos se houver algo que não esteja claro ou caso queira mais informações.

INSTITUIÇÃO: Instituto René Rachou – Fundação Oswaldo Cruz

COORDENADOR DA PESQUISA: Gláucia Fernandes Cota

ENDEREÇO: Avenida Augusto de Lima, 1715, Barro Preto, Belo Horizonte

Telefone 3334-7712

**Nome do PROJETO DE PESQUISA: Análise do perfil de segurança da soroterapia para
acidentes ofídicos em um centro de referência em Minas Gerais**

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA

NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

INFORMAÇÕES PARA O PARTICIPANTE

O menor acima identificado, sob sua responsabilidade, está sendo convidado a participar do projeto de pesquisa que tem como objetivo estudar as consequências indesejadas que podem ocorrer após o tratamento com soro para picadas de cobras.

Serão convidados a participar desta pesquisa homens e mulheres que receberem o tratamento contra picadas de cobras no Hospital João XXIII durante o período do estudo. Neste estudo, se você concordar que o menor participe, ele será acompanhado durante sua internação no hospital para coleta e registro das possíveis alterações indesejáveis que podem ocorrer após a aplicação do soro para picadas de cobras. Vamos analisar todas as alterações que o menor apresentar e também seus resultados de exames. Também podemos consultar seu prontuário, dados dos livros de registro da enfermagem e informações da farmácia do hospital, se necessário. Após a alta, a família receberá um telefonema da equipe de pesquisadores perguntando sobre seu estado de saúde do menor. Este estudo vai avaliar apenas as informações sobre as pessoas tratadas com soro contra picada de cobras,

nenhuma coleta de sangue ou tratamento diferente do que a equipe do hospital indicar serão realizados. Por isso, não são previstos riscos físicos, mas o participante do estudo terá direito à indenização em caso de danos decorrentes do estudo.

Garantias do participante do estudo

A participação neste estudo é voluntária, quer dizer que você pode recusar-se que o menor participe de uma ou todas as etapas da pesquisa ou mesmo se retirar dela a qualquer momento, sem que este fato lhe venha causar qualquer constrangimento ou penalidade por parte da Instituição. O atendimento médico não será prejudicado caso você decida pela não participação ou pela saída do menor do estudo. Você pode a qualquer momento contatar o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro de Pesquisas René Rachou no telefone (31) 3349-7825 para esclarecer qualquer dúvida referente ao estudo. O CEP do Instituto René Rachou e da Fhemig analisaram esse estudo do ponto de vista ético e aprovaram a realização deste estudo. Você e o menor não receberão nenhum pagamento pela participação no estudo.

Participando deste estudo você terá algumas responsabilidades: seguir as instruções do seu médico; relatar a seu médico as reações apresentadas durante o tratamento, tanto positivas quanto negativas. O paciente receberá todos os cuidados médicos adequados para o seu tratamento. A garantia de sigilo e privacidade dos seus dados, de acordo com as normas brasileiras, será assegurada. Toda informação obtida durante este estudo, incluindo os registros médicos, dados pessoais, quer dizer, seu nome, endereço e informações sobre seu caso serão mantidos em sigilo e guardadas em local seguro no Instituto René Rachou por pelo menos 5 anos, só os pesquisadores autorizados poderão ter acesso.

Os resultados do estudo poderão ser publicados sem revelar a identidade do paciente. Entretanto, se necessário, os seus registros médicos estarão disponíveis para consulta para a equipe envolvida no estudo, para o Comitê de Ética em Pesquisa, para as Autoridades Sanitárias e para você.

Você pode e deve fazer todas as perguntas que julgar necessárias antes de concordar que o menor participe do estudo, assim como a qualquer momento durante o tratamento. Se você tiver qualquer dúvida com relação ao estudo ou se você achar que está ocorrendo algum problema relacionado ao estudo ou em caso de emergência, entrar em contato com: Denise Christie Souto Nogueira, no telefone (31) 3314-4899 ou pelo e-mail: denise.nogueira@funed.mg.gov.br.

Com os dados desse estudo será possível conhecer melhor a segurança dos soros de cobras produzidos pelos laboratórios públicos e administrados a pacientes vítimas de acidentes com cobras. A participação na pesquisa não trará benefício direto para o participante. Os dados coletados nessa pesquisa ajudarão a melhorar o conhecimento sobre os soros para picadas de cobras produzidos pelos laboratórios públicos no Brasil. Dessa forma, a pesquisa será benéfica indiretamente a todos os usuários do medicamento, profissionais de saúde e para o Sistema Único de Saúde (SUS) como um todo.

RISCOS E DESCONFORTOS

Esse estudo não vai modificar seu tratamento. O único inconveniente para você será o tempo dispensado para responder à entrevista. Além disso, todos os seus dados serão mantidos em sigilo conforme explicado no item a seguir.

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, antes de dar o consentimento para a participação do menor _____ nesta pesquisa, assinando este documento, afirmo que fui suficientemente informado (a) de todo o estudo assim como dos inconvenientes e dos riscos. Declaro que li e entendi todas as informações referentes a este estudo e que todas as minhas perguntas foram adequadamente respondidas pelo responsável do estudo. Eu autorizo os pesquisadores a utilizarem as anotações médicas a meu respeito para avaliar os efeitos indesejáveis dos tratamentos que estão sendo estudados. Tenho conhecimento que a minha cooperação e a do menor é essencial para o êxito do projeto. Recebi uma via deste termo de consentimento e pelo presente consinto, voluntariamente, com a participar do menor neste estudo de pesquisa.

Nome do responsável _____

_____ data ____/____/____
Assinatura do responsável

Caso o responsável não seja alfabetizado:

Nome da testemunha _____

_____ data ____/____/____
Assinatura da testemunha

Nome do profissional responsável pelo TCLE _____

_____ data ____/____/____
Assinatura do profissional de saúde

Comitê de Ética em Pesquisas Envolvendo Seres Humanos do Centro de Pesquisas René Rachou
E-mail: cepsh-cpqr@cpqr.fiocruz.br
Endereço: Av. Augusto de Lima, 1715, sala 104, Barro Preto
30.190-002 - Belo Horizonte - MG
Telefone: (31) 3349-7825

Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hospitalar do Estados de Minas Gerais - CEPHEMIG
E-mail: cep@fhemig.mg.gov.br
Endereço: Alameda Álvaro Celso, 100, Sala 229, Sta. Efigênia, BH-MG.
Telefone: (31) 3239-9552

APÊNDICE D. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa desenvolvida por pesquisadores desta e de outras instituições brasileiras. Este documento procura esclarecê-lo sobre o problema de saúde em estudo e sobre a pesquisa que será realizada, prestando informações, detalhando os procedimentos e exames, benefícios, inconvenientes e riscos potenciais. Por favor, leia as informações com atenção e pergunte-nos se houver algo que não esteja claro ou caso queira mais informações.

INSTITUIÇÃO: Instituto René Rachou – Fundação Oswaldo Cruz

COORDENADOR DA PESQUISA: Gláucia Fernandes Cota

ENDEREÇO: Avenida Augusto de Lima, 1715, Barro Preto, Belo Horizonte - TELEFONE 3334-7712

NOME DO PROJETO DE PESQUISA: Análise do perfil de segurança da soroterapia para acidentes ofídicos em um centro de referência em Minas Gerais

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA

NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

Este estudo tem como objetivo identificar e avaliar as consequências indesejáveis que podem aparecer nos pacientes tratados com soros contra venenos de cobras. Você foi convidado a participar desse estudo por ser paciente atendido no Hospital João XXIII com picada de cobra durante o período de coleta do estudo. Você será entrevistado e acompanhado após a aplicação do medicamento para picada de cobras para obtermos informações sobre seu estado de saúde, tratamento administrado e consequências não desejadas deste tratamento, quando acontecer. Vamos analisar todas as alterações que você apresentar e também seus resultados de exames. Também podemos consultar seu prontuário, dados dos livros de registro da enfermagem e informações da farmácia do hospital, se necessário.

Após a alta, você receberá um telefonema da equipe de pesquisadores perguntando sobre seu estado de saúde. Este estudo vai avaliar apenas as informações sobre seu caso, nenhuma coleta de sangue ou tratamento diferente do que a equipe do hospital lhe indicar será realizado. Por isso, não são previstos riscos físicos mas você terá direito à indenização em caso de danos decorrentes do estudo. Participando deste estudo você terá algumas responsabilidades: seguir as instruções do seu médico;

relatar a seu médico as reações que você apresentar durante o tratamento, tanto positivas quanto negativas. Você receberá todos os cuidados médicos adequados para o seu tratamento, da forma como é realizado em todos os casos de picadas de cobras. Se você tiver qualquer dúvida com relação ao estudo ou se você achar que está ocorrendo algum problema relacionado ao estudo ou em caso de emergência, entrar em contato com: Denise Christie Souto Nogueira, no telefone (31) 3314-4899 ou pelo e-mail: denise.nogueira@funed.mg.gov.br.

A participação na pesquisa não trará benefício direto para você. Os dados coletados nessa pesquisa ajudarão a melhorar o conhecimento sobre os soros para picadas de cobras produzidos pelos laboratórios públicos no Brasil. Dessa forma, a pesquisa será benéfica indiretamente a todos os usuários do medicamento, profissionais de saúde e para o Sistema Único de Saúde (SUS) como um todo.

CUSTOS, NÃO REMUNERAÇÃO OU COMPENSAÇÃO

Sua participação neste estudo não terá nenhum custo para você e não haverá nenhum pagamento por sua participação.

RISCOS E DESCONFORTOS

Esse estudo não vai modificar seu tratamento. O único inconveniente para você será o tempo dispensado para responder à entrevista. Além disso, todos os seus dados serão mantidos em sigilo conforme explicado no item a seguir.

CONFIDENCIALIDADE

A garantia de sigilo e privacidade dos seus dados, de acordo com as normas brasileiras, será assegurada. Toda informação obtida durante este estudo, incluindo os registros médicos, dados pessoais, quer dizer, seu nome, endereço e informações sobre seu caso serão mantidos em sigilo e guardadas em local seguro no Instituto René Rachou por pelo menos 5 anos, só os pesquisadores autorizados poderão ter acesso. Você tem o direito de acessar seus dados junto ao investigador do estudo e pedir correções, caso estes estejam errados ou incompletos.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

Sua participação neste estudo é totalmente voluntária; você não é obrigado a participar. Caso você recuse participar deste estudo, você não será penalizado de nenhuma forma, nem deixará de receber o devido tratamento médico.

OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Comitê de Ética em Pesquisas Envolvendo Seres Humanos do Centro de Pesquisas René Rachou e pelo Comitê de Ética da Fhemig. Você pode a qualquer momento contatar o Conselho de Ética em Pesquisa (CEP) do do Instituto René Rachou no

telefone (31) 3349-7825 para esclarecer qualquer dúvida referente ao estudo. Os dois CEP's analisaram esse estudo do ponto de vista ético e aprovaram a realização desta pesquisa. Os resultados do estudo poderão ser publicados sem revelar a sua identidade. Entretanto, se necessário, os seus registros médicos estarão disponíveis para consulta para a equipe envolvida no estudo, para o Comitê de Ética em Pesquisa, para as Autoridades Sanitárias e para você. Você pode e deve fazer todas as perguntas que julgar necessárias antes de concordar em participar do estudo, assim como a qualquer momento durante o tratamento.

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, antes de dar o consentimento assinando este documento, afirmo que fui suficientemente informado (a) de todo o estudo assim como dos inconvenientes e dos riscos. Declaro que li e entendi todas as informações referentes a este estudo e que todas as minhas perguntas foram adequadamente respondidas pelo responsável do estudo. Eu autorizo os pesquisadores a utilizarem as anotações médicas a meu respeito para avaliar os efeitos indesejáveis dos tratamentos que estão sendo estudados. Tenho conhecimento que a minha cooperação é essencial para o êxito do projeto. Recebi uma via deste termo de consentimento e pelo presente consinto, voluntariamente, em participar deste estudo de pesquisa.

Nome do participante da pesquisa _____

_____ data ____/____/____

Assinatura do participante da pesquisa

Caso o paciente não seja alfabetizado:

Nome da testemunha _____

_____ data ____/____/____

Assinatura da testemunha

Nome do profissional responsável pelo TCLE _____

_____ data ____/____/____

Assinatura do profissional de saúde

Comitê de Ética em Pesquisas Envolvendo Seres Humanos do Centro de Pesquisas René Rachou
E-mail: cepsh-cpqr@cpqr.fiocruz.br
Endereço: Av. Augusto de Lima, 1715, sala 104, Barro Preto
30.190-002 - Belo Horizonte - MG
Telefone: (31) 3349-7825

Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hospitalar do Estados de Minas Gerais - CEPHEMIG
E-mail: cep@fhemig.mg.gov.br
Endereço: Alameda Álvaro Celso, 100, Sala 229, Sta. Efigênia, BH-MG.
Telefone: (31) 3239-9552

APÊNDICE E. FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS - BASAL

INICIAIS __ _ _ _	PRONTUÁRIO _____	ORDEM _____
--------------------	------------------	-------------

DADOS SOCIO DEMOGRÁFICOS	
Data de nascimento: ____/____/____ <div style="text-align: center; margin-left: 100px;">dd mm aa</div>	Referem-se a residência atual: Município _____ Estado _____
Sexo: <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Feminino	
Escolaridade: Paciente é alfabetizado? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	
Grau de instrução (caso alfabetizado), mesmo se incompleto: <input type="checkbox"/> Fundamental I <input type="checkbox"/> Fundamental II <input type="checkbox"/> Ensino médio <input type="checkbox"/> Ensino superior	
Telefone de contato (DDD): _____	
Ocupação habitual (citar): _____	

HISTÓRIA PESSOAL E PREGRESSA	
Possui condições associadas? () 0-não 1-sim	gestante? () 0-não 1-sim
Imunossupressão (HIV, transplantado, uso corticoide, QT, etc) () 0-não 1-sim	
<i>Diabetes mellitus</i> () 0-não 1-sim	Hipertensão () 0-não 1-sim
Doença hepática () 0-não 1-sim	Citar qual: _____
Doença cardíaca () 0-não 1-sim	Citar qual: _____
Doença pulmonar () 0-não 1-sim	Citar qual: _____
Doença renal () 0-não 1-sim	Citar qual: _____
Etilismo () 0-não 1-sim Até duas vezes por semana () 3 ou mais vezes ()	
Tabagismo () 0-não 1-sim	
Alergia a medicamento () 0-não 1-sim	Qual (is): _____
Outras comorbidades () 0-não 1-sim Qual (is): _____	
Está em uso atual de alguma medicação? () 0-não 1-sim Se sim, citar qual (is): _____	
Medicamento	dose em mg por dose intervalo em horas

SOROTERAPIA	
Soroterapia: <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> Não data infusão ____/____/____	
Hora de início: ____:____:____ Hora de término: ____:____:____	
Se sim, especificar número de ampolas ()	
Via administração () 1- EV 2- intra-óssea 3- IM 4- subcutânea 5- outra	
Tipo de soro () 1- antibotrópico (SAB) 2- antibotrópico-laquetico (SABL) 3- antibotrópico-crotálico (SABC) 4- anticrotálico (SAC) 5- antielapídico (SAE)	
Complementação da Soroterapia: () 0-não 1-sim Se sim, data infusão ____/____/____	
Hora de início: ____:____:____ Hora de término: ____:____:____	
Especificar número de ampolas adicionais ()	
Via administração () 1- EV 2- intra-óssea 3- IM 4- subcutânea 5- outra	
Tipo de soro () 1- antibotrópico (SAB) 2- antibotrópico-laquetico (SABL) 3- antibotrópico-crotálico (SABC) 4- anticrotálico (SAC) 5- antielapídico (SAE)	
Laboratório produtor soro antiofídico () 1-Funed 2-CPPI 3- Butantan 4- IVB 5- Outro (especificar)	
Lote do soro: _____	
Data de fabricação: ____/____/____ Data de Validade: ____/____/____	
Houve administração de pré-medicação () 0-não 1-sim	
Qual () 1- adrenalina 2- prometazina 3- hidrocortisona 4- ranitidina 5- Outra	
Se outra, especificar qual:	
Houve interrupção da infusão da soroterapia por evento adverso () 0-não 1-sim	
Citar qual (ais) evento (s) adverso (s):	

APÊNDICE F. FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS – ACOMPANHAMENTO

INICIAIS _ _ _ _ _ _		PRONTUÁRIO _____				ORDEM _____	
Sinais e sintomas (marcar com X)	Data ___/___/___ –	Data ___/___/___ –	Data ___/___/___ –	Data ___/___/___ –	Data ___/___/___ –	Data ___/___/___ –	
	Hora _____	Intervalo _____	Intervalo _____	Intervalo _____	Intervalo _____	Intervalo _____	
	Basal (antes da administração do soro)	Momento 1 (durante a administração do soro até 2h após seu término)	Momento 2-12h	Momento 13-24h	Momento 25-48h	Momento pré alta	
Manifestações Clínicas - Local da picada							
dor							
edema no local							
calor							
eritema (vermelhidão)							
equimose/hematoma							
necrose							
úlceras (perda da integridade da pele)							
prurido							
coleção (tumoração com conteúdo líquido)							

Sinais e sintomas (marcar com X)	Data ___/___/___ -	Data ___/___/___ -	Data ___/___/___ -	Data ___/___/___ -	Data ___/___/___ -	Data ___/___/___ -
	Hora _____	Intervalo _____	Intervalo _____	Intervalo _____	Intervalo _____	Intervalo _____
	Basal (antes da administração do soro)	Momento 1 (durante a administração do soro até 2h após seu término)	Momento 2-12h	Momento 13-24h	Momento 25-48h	Momento pré alta
sangramento no local						
flictenas ou bolhas						
Manifestações Clínicas Sistêmicas – Pele e Mucosa						
edema face						
edema de MMII						
edema de dois ou mais sítios						
palidez						
cianose de extremidade						
petéquias						
prurido generalizado sem rash						
exantema (vermelhidão pelo corpo)						
urticária (rash e prurido)						
hiperemia e coceira nos						

Sinais e sintomas (marcar com X)	Data ___/___/___ -	Data ___/___/___ -	Data ___/___/___ -	Data ___/___/___ -	Data ___/___/___ -	Data ___/___/___ -
	Hora _____	Intervalo _____	Intervalo _____	Intervalo _____	Intervalo _____	Intervalo _____
	Basal (antes da administração do soro)	Momento 1 (durante a administração do soro até 2h após seu término)	Momento 2-12h	Momento 13-24h	Momento 25-48h	Momento pré alta
olhos						
icterícia						
linfadenopatia regional						
Manifestações Clínicas Sistêmicas Cardiovasculares						
bradicardia (FC menor que 60)						
hipotensão (PAS menor que 90)						
taquicardia (FC maior que 100)						
PO2 menor que 80 (oximetria de pulso)						
Manifestações Clínicas Sistêmicas Respiratórias						
tosse						
broncoespasmo/ chieira torácica						

Sinais e sintomas (marcar com X)	Data ___/___/___	Data ___/___/___	Data ___/___/___	Data ___/___/___	Data ___/___/___	Data ___/___/___
	–	–	–	–	–	–
	Hora _____	Intervalo _____	Intervalo _____	Intervalo _____	Intervalo _____	Intervalo _____
	Basal (antes da administração do soro)	Momento 1 (durante a administração do soro até 2h após seu término)	Momento 2-12h	Momento 13-24h	Momento 25-48h	Momento pré alta
dispneia (dificuldade ou esforço respiratório)						
estridor laríngeo (respiração ruidosa)						
Saturação de Oxigênio: PO2 <90%						
dor de garganta						
espirros						
coriza						
rouquidão						
sensação de fechamento da garganta						
Manifestações Clínicas Sistêmicas Neurológicas						
alteração do sensório (sonolência/torpor/coma)						
desorientação						
ataxia (marcha alterada)						

Sinais e sintomas (marcar com X)	Data ___/___/___	Data ___/___/___	Data ___/___/___	Data ___/___/___	Data ___/___/___	Data ___/___/___
	–	–	–	–	–	–
	Hora _____	Intervalo _____	Intervalo _____	Intervalo _____	Intervalo _____	Intervalo _____
	Basal (antes da administração do soro)	Momento 1 (durante a administração do soro até 2h após seu término)	Momento 2-12h	Momento 13-24h	Momento 25-48h	Momento pré alta
convulsão						
síncope (perda da consciência, desmaio)						
déficit motor membros (paralisia ou fraqueza muscular) paresia ou plegia						
paralisia facial						
ptose palpebral						
turvação visual						
Manifestações Clínicas Sistêmicas Gastrintestinais						
diarréia						
dor abdominal						
náusea						
vômito						
Sangramento pelo trato digestivo						

Sinais e sintomas (marcar com X)	Data ___/___/___ -	Data ___/___/___ -	Data ___/___/___ -	Data ___/___/___ -	Data ___/___/___ -	Data ___/___/___ -
	Hora _____	Intervalo _____	Intervalo _____	Intervalo _____	Intervalo _____	Intervalo _____
	Basal (antes da administração do soro)	Momento 1 (durante a administração do soro até 2h após seu término)	Momento 2-12h	Momento 13-24h	Momento 25-48h	Momento pré alta
Outras Manifestações						
febre (acima 37,5oC)						
Artralgia (dor articular)						
Astenia						
cefaléia						
mialgia						
tremor/calafrios						
Infecção com uso de antibiótico						
Outros (especificar):						
Outros (especificar):						
Outros (especificar):						
Outros (especificar):						

Exames laboratoriais (informar resultado)	Data ___/___/___	Data ___/___/___	Data ___/___/___	Data ___/___/___	Data ___/___/___
	Hora _____	Hora _____	Hora _____	Hora _____	Hora _____
	Basal (antes da aplicação)	Tempo 1-12h	Tempo 13-24h	Tempo 25-48h	Tempo pré alta
Hg					
Ht					
Total de leucócitos 10 ⁷					
Contagem de plaquetas (/mm ³)					
Atividade de protrombina (RNI)					
Fibrinogênio (mg/dl)					
Creatinofosfoquinase – CPK (UI/L)					
Creatinina (mg/dL)					
Uréia (mg/dL)					
Hematúria microscópica (0-ausente 1-presente)					
Hemoglobinúria (0-ausente 1-presente)					
Proteinúria (0-ausente 1-presente)					
TGO (UI/L)					
TGP (UI/L)					
Outros (especificar)					

**APÊNDICE G. FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS - CONTATO
TELEFÔNICO**

INICIAIS	PRONTUÁRIO _____	ORDEM _____
-----------------	-------------------------	--------------------

Contato telefônico realizado após 24 ± 3 dias da aplicação do soro antiofídico?

SIM NÃO NÃO REALIZADO

Se não realizado, indicar o motivo: _____

Data do contato: ____ / ____ / ____

dd mm aa

SINTOMAS	Avaliação	
Febre	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Prurido (coceira)	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Urticária (coceira mais vermelhidão)	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Vermelhidão	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Inchaços (pernas, rostos, membros)	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Dores nas articulações (“juntas”)	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Gânglios aumentados (ínguas)	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Outros (favor especificar):		

O participante procurou assistência médica para os sintomas apresentados após alta hospitalar?

Sim Não Não se aplica

O participante usou alguma medicação fora dos medicamentos de rotina desde a alta hospitalar?

SIM NÃO

Se sim, citar quais:
