



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ILMD

INSTITUTO LEÔNIDAS
& MARIA DEANE
Fiocruz Amazônia

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ – FIOCRUZ
INSTITUTO LEÔNIDAS E MARIA DEANE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA DA INTERAÇÃO
PATÓGENO HOSPEDEIRO (PPGBIO - INTERAÇÃO)

THAÍS PINTO NASCIMENTO

IMPACTO DOS ENVENENAMENTOS OFÍDICOS EM GESTANTES NO
ESTADO DO AMAZONAS

Manaus - AM

2022

THAÍS PINTO NASCIMENTO

**IMPACTO DOS ENVENENAMENTOS OFÍDICOS EM GESTANTES NO
ESTADO DO AMAZONAS**

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Biologia da Interação Patógeno Hospedeiro (PPGBIO-Interação) como requisito obrigatório para a obtenção do título de Mestre em Ciências na área de concentração em Biologia da Interação Patógeno-Hospedeiro.

Orientadora: PRISCILA FERREIRA DE AQUINO

Co-orientador: WUELTON MARCELO MONTEIRO

Manaus - AM

2022

FICHA CATALOGRÁFICA

N244i

Nascimento, Thaís Pinto

Impacto dos envenenamentos ofídicos em gestantes no estado do Amazonas.
/ Thaís Pinto Nascimento. – Manaus: Instituto Leônidas e Maria Deane, 2022.

106 f.

Dissertação (Mestrado em Biologia da Interação Patógeno-Hospedeiro) –
Instituto Leônidas e Maria Deane, 2022.

Orientador: Priscila Ferreira de Aquino.

Co-orientador: Wuelton Marcelo Monteiro.

1. Ofidismo – Amazonas (Estado) 2. Envenenamento ofídico 3. Gestante
4. Mortalidade materna I. Título

CDU 598.12:312.24(811.3)(043.3)

CDD 598.12098113

22. ed

Elaborado por Ycaro Verçosa dos Santos - CRB-11/ 287

THAÍS PINTO NASCIMENTO

**IMPACTO DOS ENVENENAMENTOS OFÍDICOS EM GESTANTES NO ESTADO
DO AMAZONAS**

Aprovada em: 01/08/2022

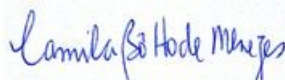
Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Biologia da Interação Patógeno-Hospedeiro, como requisito obrigatório para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

BANCA EXAMINADORA

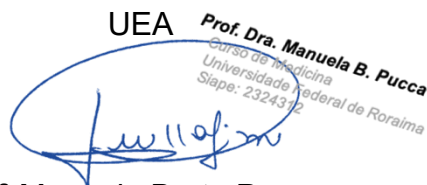


Dr.^a Priscila Ferreira de Aquino

ILMD/FIOCRUZ



Dr.^a Camila Helena Aguiar Bôtto de Menezes


UEA **Prof. Dra. Manuela B. Pucca**
Curso de Medicina
Universidade Federal de Roraima
Siape: 23243/12

Dr.^a Manuela Berto Pucca

UFRR



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ILMD

INSTITUTO LEÔNIDAS
& MARIA DEANE
Fiocruz Amazônia

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha primeira amiga e tia France Meire Vilena Pinto (*In Memoriam*).

AGRADECIMENTOS

Ao Instituto Leônidas e Maria Deane (ILMD/Fiocruz Amazônia) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas (FAPEAM) pelo consentimento da bolsa para a realização deste estudo.

Ao Programa de Pós-Graduação em Biologia da Interação Patógeno-Hospedeiro (PPGBIO-Interação) do ILMD/Fiocruz Amazônia pela oportunidade de continuar e pelos aprendizados durante o mestrado.

À Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT/HVD) e ao Instituto de Pesquisa Clínica Carlos Borborema (IPCCB) pelo espaço, colaboração e ensino em todas as etapas deste projeto.

Aos meus orientadores Dr.^a Priscila Ferreira de Aquino e Dr. Wuelton Marcelo Monteiro por todos os ensinamentos, atenção e por me permitirem trilhar este caminho.

Ao Laboratório de Gerenciamento e Processamento de Dados (LabData) do IPCCB pela realização de todas as análises de dados necessárias neste estudo, especialmente ao Dr. Antônio Alcirley pela ajuda na coleta e processamento dos dados.

À turma de mestrado de 2020/PPGBIO que me presenteou com grandes e sinceras amizades, em especial à minha eterna amiga, Heliana Belchior.

À minha amiga e colega de trabalho, Lisele Brasileiro, que, desde uma reunião para uma mudança de projeto, nos tornamos irmãs de alma.

À Dr.^a Jacqueline de Almeida Gonçalves Sachett pela disposição em todas as etapas do trabalho, desde as coletas de dados à redação final da dissertação.

À Dr.^a Marilaine Martins por me acolher na FMT/HVD, pelos cuidados e preocupações de mãe durante os meus primeiros dias de mestrado.

À Dr.^a Djane Baía da Silva pelo auxílio durante as correções do artigo.

Ao meu namorado e parceiro de trabalho, Alexandre Neto, pela ajuda nas análises de dados, pelo companheirismo, amor, carinho, paciência e confiança. Sem esse suporte não seria possível terminar este trabalho.

Às minhas amigas Endila Barbosa, Elis Frota, Patrícia Balieiro, Cindy Dias e Sara Fernandes pelo amparo emocional e por tantas conversas boas.

À minha família, pelo apoio e amor que tanto recebo. Sem os incentivos e persistência não teríamos chegado até aqui.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CBCD	Centro Brasileiro de Classificação de Doenças
Cenepi	Centro Nacional de Epidemiologia
CID	Classificação Estatística Internacional de Doenças, Lesões e Causas de Óbitos
CLR	<i>C-type lectin-like</i>
CNES	Sistema Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde
CPD/SES/RS	Centro de Processamento de Dados da Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul
CRP	Proteínas secretoras ricas em cisteína
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DNC	Doenças de Notificação Compulsória
DNE	Divisão Nacional de Epidemiologia
DO	Declaração de Óbito
FMT/HVD	Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado
GEVI/MS	Grupo de Estatísticas Vitais
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ILMD	Instituto Leônidas e Maria Deane/Fiocruz Amazônia
LAAO	L-aminoácido oxidases
MP	Metaloproteinases
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PLA₂	Fosfolipases A ₂

PPB	C/potenciador de bradiginina
Prodabel	Empresa de Processamento de Dados da Prefeitura Municipal de Belo Horizonte
SAB	Soro Antibotrópico
SABC	Soro Antibotrópico-Crotálico
SABL	Soro Antibotrópico-Laquétrico
SABL	Soro antibotrópico-laquétrico
SAE	Soro anti-elapídico
SAI/SUS	Sistema de Informação Ambulatoriais do SUS
SAL	Soro antilaquétrico
SBEs	<i>Snakebite envenomigs</i>
SIAB	Sistema de Informação da Atenção Básica
SIH/SUS	Sistema de Informações Hospitalares do SUS
SIM	Sistema de Informações sobre Mortalidade
SINAN	Sistema de Notificação de Agravos de Notificação
SINASC	Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos
SIOPS	Sistema de Informações sobre Orçamentos Públicos em Saúde
SI-PNI	Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações
SIS	Sistema de Informação em Saúde
SNABS	Secretaria de Ações Básicas de Saúde
SNVE/SUS	Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica/Sistema Único de Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS/MS	Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde
TIC	Tecnologias da Informação e Comunicação

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Representação do órgão sensorial chamado de fosseta loreal localizado entre os olhos e a narina da serpente *Bothrops atrox*.....17
- Figura 2.** Coral-verdadeira (*Micrurus lemniscatus*) no solo com o padrão coralino.....20
- Figura 3.** Representação de *Lachesis muta* (surucucu-pico-de-jaca) fazendo “S” com a parte anterior do corpo, posição característica dos viperídeos.....21
- Figura 4.** *Crotalus durissus* enrolada e de frente para o observador, posição característica desta espécie.....23
- Figura 5.** Espécimes de *Bothrops atrox* em repouso ou em busca de alimentos.....24
- Figura 6.** Serpente *Bothrops atrox* (jararaca) em fase adulta, responsável pela maioria dos acidentes ofídicos na Amazônia Brasileira.....25
- Figura 7.** Representação das serpentes não-peçonhentas pertencentes às famílias Boidae e Colubridae e as que mais causam acidentes ofídicos no Amazonas.....26
- Figura 8.** Evolução histórica do número de acidentes ofídicos registrados na Fundação de Medicina Tropical de Heitor Vieira Dourado, em Manaus (1974-2012).....29
- Figura 9.** Distribuição espacial de acidentes ofídicos por *Bothrops* na Amazônia brasileira de 2010 a 2015.....29
- Figura 10.** Paciente, vítima de acidente elapídico, durante ventilação mecânica.....31

Figura 11. Representação de um paciente, vítima de acidente laquético, que evoluiu à síndrome compartimental (SC).....	32
Figura 12. Paciente, vítima de acidente por <i>Crotalus durissus marajoensis</i> , com fáceis neurotóxicas (ptose bipalpebral).....	34
Figura 13. Manifestações locais de envenenamento por <i>Bothrops atrox</i>	35
Figura 14. Manifestações hemorrágicas decorrentes de envenenamentos por <i>Bothrops atrox</i>	36
Figura 15. Complicações locais resultantes de acidentes botrópicos.....	37
Figura 16. Presença de lesões no pé e ocorrência de edema na mão decorrentes do envenenamento por <i>Philodryas olfersii</i> , uma espécie de serpente não-peçonhenta.....	38
Figura 17. Localização geográfica do estado do Amazonas.....	53
Figura 18. Esquematização dos três pareamentos probabilísticos (<i>Record probabilistic linkage</i>) das bases de dados com os bancos SINAN, SIM e SINASC.....	56

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Tratamento e classificação dos envenenamentos ofídicos de acordo com o Ministério da Saúde.....	38
--	----

RESUMO

As gestantes, quando acometidas por acidentes ofídicos (SBEs), podem sofrer efeitos adversos maternos ou neonatais, como aborto, descolamento de placenta, antecipação do trabalho de parto, malformações fetais e óbitos maternos, fetais ou neonatais. Na Amazônia Brasileira, apesar da alta incidência, não há evidências sobre o impacto dos SBEs nos desfechos da gravidez. Neste estudo, descrevemos informações clínicas e desfechos associados a acidentes ofídicos em gestantes no estado do Amazonas, Amazônia Ocidental Brasileira, de 2007 a 2021. As informações sobre a população foram obtidas no Sistema de Informação de Notificação (SINAN), Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) e Sistema de Informação de Nascidos Vivos (SINASC). Foram notificados 36.786 de SBEs, dos quais 3.297 (9%) ocorreram em mulheres em idade fértil e 274 (8,3%) em gestantes. Em gestantes, o risco de necrose extensa é 7,4 vezes maior (IC 95% 1,17-47,08). As taxas de gravidade (7,9% em gestantes versus 8,7% em não gestantes) e letalidade (0,4% em gestantes versus 0,3% em não gestantes) foram semelhantes entre os grupos ($P=0,76$). As gestantes que sofreram acidentes ofídicos apresentaram maior risco de óbito fetal (OR: 2,17, IC 95%: 1,74-2,67) e óbito neonatal (OR=2,79, IC 95%: 2,26-3,40). Na Amazônia brasileira, as SBEs aumentaram o risco de óbitos fetais e neonatais.

Palavras-chave: Envenenamento ofídico, antiveneno, gestação, mortalidade materna, mortalidade fetal.

ABSTRACT

Pregnant women, when affected by snakebite envenomations (SBEs), can suffer adverse maternal or neonatal effects, such as abortion, placental abruption, anticipation of labor, fetal malformations, and maternal, fetal, or neonatal deaths. In the Brazilian Amazonia, despite the high incidence, there is no evidence on the impact of SBEs on pregnancy outcomes. In this study, we describe clinical information and outcomes associated with snakebites in pregnant women in the state of Amazonas, Western Brazilian Amazon, from 2007 to 2021. Information on the population was obtained from the Reporting Information System (SINAN), Mortality Information System (SIM) and Live Birth Information System (SINASC). A total of 36,786 SBEs were reported, of which 3,297 (9%) occurred in women of childbearing age, and 274 (8.3%) in pregnant women. In pregnant women, the risk of extensive necrosis is 7.4 times greater (95% CI 1.17-47.08). Severity (7.9% in pregnant *versus* 8.7% in non-pregnant women) and case-fatality (0.4% in pregnant *versus* 0.3% in non-pregnant women) rates were similar between groups ($P= 0,76$). Pregnant women who suffered snakebites were at higher risk for fetal death (OR: 2.17, 95%CI: 1.74-2.67) and neonatal death (OR=2.79, 95%CI: 2.26-3.40). In the Brazilian Amazon, SBEs increased the risk of fetal and neonatal deaths.

Keywords: Snakebite envenomation, antivenom, pregnancy, maternal morbidity, fetal morbidity.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 OBJETIVOS	18
2.1 Objetivo geral	18
2.2 Objetivos específicos	18
3 REVISÃO DE LITERATURA	19
3.1 Características gerais das serpentes	19
3.2 Serpentes no estado do Amazonas	20
3.2.1 <i>Micrurus</i> spp.	21
3.2.2 <i>Lachesis</i> spp.	22
3.2.3 <i>Crotalus</i> spp.	23
3.2.4 <i>Bothrops</i> spp.....	24
3.2.5 Serpentes não-peçonhentas	26
3.3 Epidemiologia dos acidentes ofídicos no Amazonas.....	27
3.3 Aspectos clínicos	30
3.3.1 Envenenamentos por <i>Micrurus</i> spp.....	30
3.3.2 Envenenamentos por <i>Lachesis</i> spp.....	31
3.3.3 Envenenamentos por <i>Crotalus</i> spp.....	33
3.3.4 Envenenamentos por <i>Bothrops</i> spp.....	34
3.3.5 Envenenamentos por serpentes não-peçonhentas	36
3.4 Tratamento e classificação dos acidentes ofídicos.....	37
3.5 Acidentes ofídicos em gestantes	40
3.6 Sistemas de Informação em Saúde (SIS).....	41
3.6.1 Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)	43
3.6.2 Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM).....	44
3.6.3 Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC)	45
3.7 Pareamento de dados probabilístico (<i>Record probabilistic linkage</i>).....	46
4 METODOLOGIA	49
4.1 Tipo de estudo e aspectos éticos	49
4.2 Coleta de dados	49
4.3 Amazonas.....	49
4.4 Curadoria das bases de dados	50
4.4.1 Filtragem e identificação de registros	50

4.4.2 Padronização das bases de dados	51
4.5 <i>Record probabilistic linkage</i> e blocagem	51
4.6 União das bases de dados.....	54
4.7 Critérios para definição de termos	54
4.8 Investigação manual e associação de registros a acidente ofídico.....	54
4.9 Análise estatística	55
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	56
6 LIMITAÇÃO DO ESTUDO.....	85
7 CONCLUSÃO.....	86
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	87

1 INTRODUÇÃO

O envenenamento ofídico representa um sério problema de saúde pública global, afetando aproximadamente 2,7 milhões de pessoas, com mais de 100.000 óbitos por ano (NOUTSOS et al., 2022). Em 2021, ocorreram 25.432 casos no Brasil (BRASIL, 2021). No mesmo ano, o Amazonas registrou 1.996 acidentes por serpentes (BRASIL, 2021) dos gêneros *Micrurus*, *Lachesis*, *Crotalus*, *Bothrops* e por serpentes não-peçonhentas (FEITOSA et al., 2015). Devido às estruturas complexas das peçonhas, diversos eventos clínicos podem ser observados nas vítimas, especialmente em gestantes (BROWN; SEIFERT; RAYBURN, 2013a).

Mulheres em período gestacional são raramente atingidas pelos envenenamentos ofídicos. Entretanto, quando afetadas, podem sofrer efeitos adversos maternos ou neonatais tais como, malformações fetais, abortos, descolamento prematuro de placenta, trabalho de parto antecipado, óbitos fetais e mortalidade materna (DENISSE G; NEWTON G, 2019a). Dados a respeito de acidentes ofídicos, mortalidade e sobre nascidos vivos são depositados em sistemas de notificações brasileiros. Contudo, não há um identificador único que facilite a busca por informações de um mesmo indivíduo (DA SILVEIRA; ARTMANN, 2009). Logo, técnicas baseadas em vinculação de bancos de dados são frequentemente utilizadas para a integralização de dados (SAYERS et al., 2016a).

O método conhecido como *record probabilistic linkage* é um tipo de pareamento entre dois arquivos diferentes para a formação de pares de informações sobre um mesmo indivíduo. É realizado por meio de funções baseadas em peso cumulativo de concordância ou discordância entre valores de campo, e podem ser utilizadas variáveis como, nome, sobrenome e data de nascimento (YAOHAO; MATION, 2018). Além disso, é facilmente aplicado em pesquisas para acompanhamento de eventos vitais, recuperação de dados de pacientes e estudos epidemiológicos (SILVA et al., 2006).

Assim, este trabalho almeja descrever o panorama de gestantes que sofreram acidente ofídico no estado do Amazonas com auxílio das bases de dados SINAN, SIM e SINASC, entre 2007 e 2021. Espera-se que tais achados possam ajudar na compreensão sobre os impactos do envenenamento ofídico durante a gestação, a necessidade de acompanhamento das mulheres e investigação rotineira dos sistemas, além de servir como base para estudos futuros.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar as complicações na gestação por acidentes ofídicos ocorridos no estado do Amazonas.

2.2 Objetivos específicos

- (i) Construir uma base de dados para acidentes ofídicos em gestantes a partir do SINAN, SINASC e SIM;
- (ii) Apontar complicações gestacionais relacionadas ao acidente ofídico;
- (iii) Relacionar gravidade e mortalidade, comparando gestantes com mulheres em idade fértil não gestantes no estado do Amazonas.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Características gerais das serpentes

As serpentes pertencem à classe Reptilia, ordem Squamata e subordem Serpentes (FRAGA et al., 2013). São animais complexos e um dos grupos de répteis mais diversificados que existem (FRAZÃO et al., 2020; LIMA et al., 2018). Possuem corpo alongado com escamas e uma camada superficial que é trocada durante as mudas. Não apresentam patas, nem osso esterno. As maxilas, fracamente ligadas, permitem a abertura extensa da boca. São ectotérmicos e termorregulares, adaptando-se facilmente ao meio em que vivem (MARQUES; ETEROVIC; ENDO, 2001; SÉRGIO BERNARDE, 2012).

São vertebrados com órgãos internos longos e crânio formado por ossos móveis. Os dentes servem como chaves para a identificação das espécies. O principal sentido sensorial é o olfato e funciona por meio da língua bífida que capta moléculas odoríferas no ar. A visão e a audição são pouco desenvolvidas. Logo, para a localização das presas, as serpentes possuem fossetas labiais ou loreal responsáveis pela percepção das variações de temperaturas, facilitando a predação (BERNARDE, 2014b) (Figura 1).



Figura 1. Representação do órgão sensorial chamado de fosseta loreal (indicado pela seta vermelha) localizado entre os olhos e a narina da serpente *Bothrops atrox* (BERNARDE; TURCI; MACHADO, 2017).

Nas atividades habituais, especialmente durante a caça, as serpentes são classificadas como (BERNARDE, 2014b): (i) Aquáticas: cobras-d'água (*Helicops* spp.), coral-verdadeira (*Micrurus surinamensis*) e sucuri (*Eunectes murinus*); (ii) Semiaquáticas: *Erythrolamprus miliaris* e *E. reginae*; (iii) Fossorial: cobra-cega (*Typhlops reticulatus*), *Atractus* spp., e algumas

corais verdadeiras (*Micrurus* spp.); (iv) Criptozoicas: *Taeniophalus brevirostris*; (v) Terrícolas: surucucu-pico-de-jaca (*Lachesis muta*), cascavel (*Crotalus durissus*) e salamantas (*Epicrates* spp.); (vi) Subarborícolas/semiarborícolas: cobras-cipós (*Chironius* spp.) e cobra-verde (*Philodryas olfersii*); ou (vii) Arborícolas: cobra-cipó (*Imantodes cenchoa*), jararaca-verde (*Bothrops bilineatus*) e periquitamboa (*Crotalus batesii*) (BERNARDE, 2014b).

As serpentes podem ser vivíparas ou ovíparas e a quantidade de filhos varia de acordo com a espécie. Nas vivíparas ocorre a termorregulação para o desenvolvimento adequado dos embriões; já nas ovíparas, após a oviposição, os ovos são distribuídos em lugares estratégicos para proteção. As espécies ovíparas são a maioria no Brasil (BERNADE; TURCI; MACHADO, 2017; LÍGIA PIZZATTO; MARQUES, 2007).

A alimentação é diversificada, predando desde pequenos animais como lesmas e aranhas, até grandes mamíferos, como roedores e marsupiais (BERNARDE; ABE, 2010). A captura por alimentos e subjugação é feita por meio de botes para os peçonhentos; mordidas e movimentos com o corpo para os não-peçonhentos. Realizam a ingestão das presas sem mastigação, com isso, necessitam de alto consumo energético para tal processo, bem como para a digestão (PAIVA, 2020).

A anatomia bucal é diversa, mas apresentam algumas estruturas gerais. Quando há presas destinadas à liberação de peçonha durante o bote, as serpentes são conhecidas como peçonhentas. O aparelho bucal é posicionado na maxila e é composto por um conjunto de presas, glândulas e um duto, nos quais ocorre a produção da mistura tóxica. As glândulas são formadas por células basais, cônicas ricas em mitocôndrias e células secretoras. As presas possuem formato de cone e são, geralmente, curvas com tubos ocos para a liberação do líquido no tecido da presa (PUCCA et al., 2020; WESTEEN et al., 2020).

As serpentes brasileiras são divididas em nove famílias, sendo elas (BERNARDE, 2014b) (i) não-peçonhentas: Anomalepididae, Leptotyphlopidae, Yphlopidae, Aniliidae, Tropidophiidae, Boidae e Colubridae; e (ii) peçonhentas: Elapidae e Viperidae. Neste trabalho, serão abordadas as espécies não-peçonhentas, bem como as serpentes das famílias Elapidae e Viperidae causadoras de acidentes ofídicos no estado do Amazonas.

3.2 Serpentes no estado do Amazonas

Até o momento, são reconhecidas um total 3.496 espécies de serpentes no mundo. Destas, 406 são ocorrentes no Brasil, sendo 67 pertencentes às famílias Elapidae (gêneros: *Micrurus* e *Leptomicrurus*) e Viperidae (gêneros: *Bothrops*, *Bothriopsis*, *Bothrocophias*, *Crotalus* e

Lachesis) (CALDEIRA COSTA, 2018; DE OLIVEIRA et al., 2020); as demais – a maioria das espécies – são caracterizadas como serpentes não-peçonhentas.

De acordo com o Ministério da Saúde (MS), os elapídeos e os viperídeos são os que mais causam envenenamentos ofídicos mais graves, portanto, são de maior importância médica (SCHNEIDER et al., 2021). Apesar da ampla distribuição de serpentes no país, a maior diversidade destes vertebrados é encontrada região Amazônica, com 189 espécies já registradas (FRAZÃO et al., 2020). No Amazonas, estão presentes os gêneros *Micrurus*, *Lachesis*, *Crotalus* e *Bothrops* (BERNARDE, 2014b; WALDEZ; VOGT, 2009), além de gêneros com espécies não-peçonhentas (DA SILVA et al., 2021).

3.2.1 *Micrurus* spp.

As serpentes de *Micrurus* são as principais representantes da família Elapidae (TANAKA et al., 2012). São as mais importantes no âmbito da saúde pública quando comparada aos demais elapídeos (PARDAL et al., 2010). No Brasil, são reconhecidas 32 espécies e estão presentes em todos os estados do país. Popularmente, recebem os nomes de coral-verdadeira, cobra-coral e coral devido aos anéis nas cores pretos, vermelhos ou laranja e branco ou amarelos (Figura 2) (MATOS; IGNOTTI, 2020).

As espécies do gênero *Micrurus* ocorrentes no estado são: *M. albicinctus*, *M. annellatus*, *M. averyi*, *M. filiformis*, *M. hemprichii*, *M. langsdorffii*, *M. lemniscatus*, *M. nattereri*, *M. ornatissimus*, *M. psyches*, *M. putumayensis*, *M. remotus*, *M. spixii* e *M. surinamensis* (BERNARDE, 2014b). São encontradas, principalmente, em áreas de várzea e em florestas primárias da região, mas podem ocorrer registros de espécies em áreas urbanas. A maioria não ultrapassa 1,20 m de comprimento. Apresentam uma dentição proteróglifa, ou seja, dentes pequenos e imóveis. A peçonha possui ação neurotóxica e não há fosseta loreal (GREGO et al., 2021).



Figura 2. Coral-verdadeira (*Micrurus lemniscatus*) no solo com o padrão coralino (BERNARDE; TURCI; MACHADO, 2017).

De forma geral, apresentam hábitos fossoriais e criptozóicos. São noturnas e diurnas, alimentando-se de outras serpentes, anfisbenas, lagartos e peixes. São ovíparas. Sua coloração vibrante alerta os predadores. Quanto incomodadas, as reações variam de achatamento do corpo dorsalmente, seguido de bote com mordidas (BERNARDE, 2014a; MOORE et al., 2020). Para a inoculação da peçonha, é necessário que haja mordida. Não costumam ser agressivas (GOUVEIA et al., 2021).

3.2.2 *Lachesis* spp.

Conhecidas popularmente como surucucu-pico-de-jaca, as serpentes do gênero *Lachesis* pertencem a família Viperidae (JUNQUEIRA-DE-AZEVEDO et al., 2006) e são conhecidas por serem as maiores das Américas (HANO et al., 2021; ID et al., 2021), atingindo tamanhos que variam de 3,05 m a 4,5 m (DINIZ-SOUSA et al., 2020). No Brasil, existe apenas uma espécie, a *Lachesis muta*, que habita, preferencialmente, áreas florestadas e bem preservadas, com níveis elevados de umidade e temperatura (Figura 3) (CITELI; CARVALHO; FIGUEIREDO, 2020; FILHO et al., 2020).



Figura 3. Representação de *Lachesis muta* (surucucu-pico-de-jaca) fazendo “S” com a parte anterior do corpo, posição característica dos viperídeos (BERNARDE; TURCI; MACHADO, 2017).

A origem do nome “*muta*” vem do latim e significa “mudo”, fazendo referência à sua semelhança com a cascavel (*Crotalus durissus*), porém, sem a presença de chocalho (DA SILVA; MONTEIRO; BERNARDE, 2019). Na região da cauda, incluindo a parte subcaudal, as serpentes apresentam escamas com coloração pálida escura. Possuem manchas escuras na cabeça e uma lista pós-ocular característica da espécie (SOLÓRZANO; SASA, 2020).

Sua dentição é solenóglifa, ou seja, os dentes são ocos e se projetam para a frente durante o bote. São terrícolas e suas atividades são noturnas. Sua base alimentar consiste em roedores e marsupiais. São ovíparas e, como os demais viperídeos, defendem-se por meio de mordida, mas não costumam ser agressivas (SÉRGIO BERNARDE, 2012).

3.2.3 *Crotalus* spp.

As serpentes crotálicas, no Brasil, são representadas apenas por uma única espécie, a *Crotalus durissus*. Devido à sua ampla distribuição geográfica no país e pela alta gravidade dos envenenamentos, a espécie é considerada de importância médica (DA SILVA-JÚNIOR et al., 2020; OLIVEIRA et al., 2018). Popularmente, é conhecida como cascavel. Faz parte da família Viperidae e subfamília Crotalinae. Apresenta um total de 11 subespécies (*C. d. durissus*, *C. d. cascavella*, *C. d. collilineatus*, *C. d. cumanensis*, *C. d. marajoensis*, *C. d. maricelae*, *C. d. ruruima*, *C. d. terrificus*, *C. d. trigonicus*, *C. d. unicolor* e *C. d. vegrandis*). São encontradas, frequentemente, em *habitats* abertos na região Amazônica (DA SILVA-JÚNIOR et al., 2020; PUCCA et al., 2021).

O termo *Crotalus* tem origem grega e significa “chocalho” ou “castanholas”, fazendo referência à extremidade característica da cauda desta serpente. Sua morfologia é baseada na presença de fosseta loreal, pupilas verticais escamas dorsais quilhadas (PUCCA et al., 2021). No pescoço, há duas listras escuras e sua cabeça é triangular. O tamanho corporal padrão da espécie varia entre 315 e 1345 milímetros. As atividades habituais ocorrem durante o crepúsculo noturno e não costumam ser ativas das seis às oito da manhã. Alimentam-se de pequenos maníferos e, em menor, proporção, de lagartos. São vivíperas e dão de 11 a 13 filhotes. Diante dos humanos, estas serpentes costumam fugir, mas pode sacudir o chocalho da cauda e se enrolar (DA SILVA-JÚNIOR et al., 2020; PUCCA et al., 2021) (Figura 4).



Figura 4. *Crotalus durissus* enrolada e de frente para o observador, posição característica desta espécie (CAMPBELL; LAMAR, 2004).

3.2.4 *Bothrops* spp.

As serpentes neotropicais do gênero *Bothrops* (família Viperidae) são as principais responsáveis por acidentes envolvendo serpentes na América Latina e, mais especificamente, na Amazônia Brasileira (BERNARDE, 2014a; MONTEIRO et al., 2020a). No Amazonas este gênero é constituído pelas espécies *Bothrops bilineatus*, *B. brazili*, *B. mattogrossensis*, *B. taeniatus* e *B. atrox* (Figura 5) (BERNARDE, 2014b).

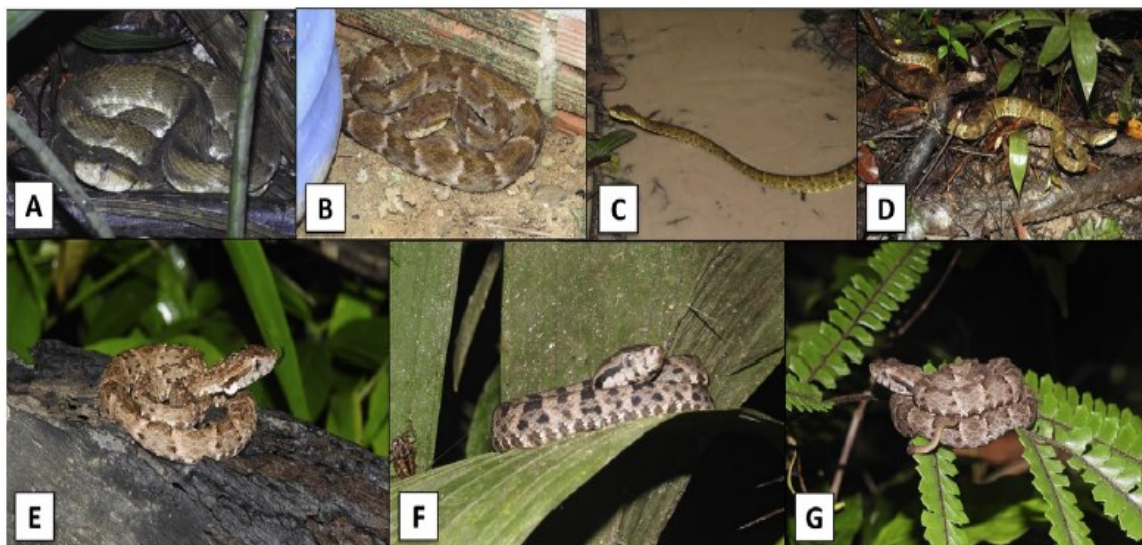


Figura 5. Espécimes de *Bothrops atrox* em repouso ou em busca de alimentos. Imagens de A à D mostram espécimes adultos no solo: A) caça de emboscada em um ambiente de floresta; B) repouso em local urbano, entre uma parede e um recipiente de armazenamento de água. C) locomovendo-se em um ambiente florestal em um pequeno poço d'água. D) locomovendo-se sobre serrapilheira. Imagens de E a G mostram espécimes juvenis em caça de emboscada em diferentes locais suspensos (MONTEIRO et al., 2020).

A espécie responsável pela maioria dos acidentes no estado é a *B. atrox*. É reconhecida por diversos nomes populares como, jararaca, surucucu, surucucu-do-barranco, boca-podre e comboia. O tamanho das serpentes varia entre 1 e 1,72 metros de comprimento nas formas adultas, e 1,5 metros para os juvenis. Estão presentes em áreas florestais, bem como em áreas antropizadas, como as pastagens, lavouras e espaços urbanos. É mais ativa durante a noite (Figura 6) (RESIERE et al., 2020).



Figura 6. Serpente *Bothrops atrox* (jararaca) em fase adulta, responsável pela maioria dos acidentes ofídicos na Amazônia Brasileira (BERNARDE; TURCI; MACHADO, 2017).

Quanto às preferências alimentares, esta serpente é generalista e alimenta-se de centopeias, peixes, anfíbios, lagartos, roedores, marsupiais e pássaros. Assim como as demais espécies vivíparas, as serpentes botrópicas podem dar à luz a 11 e 43 filhotes, com tamanhos que variam de 28 a 35 cm. *B. atrox* apresenta um alto nível de polimorfismo morfológico, com cores que variam entre verde-oliva, marrom, cinza e amarela ou raramente com aspecto enferrujado, além de manchas formando trapézio lateral (MONTEIRO et al., 2020a; RESIERE et al., 2020).

3.2.5 Serpentes não-peçonhentas

As famílias compostas por espécies de serpentes não-peçonhentas encontradas no Amazonas são: Anomalepididae, Leptotyphlopidae, Yphlopidae, Aniliidae, Boidae e Colubridae. As mais frequentes em acidentes envolvendo seres humanos são as famílias Boidae e Colubridae (Figura 7). Estas, não apresentam aparelhos inoculares eficientes, nem glândula de peçonha desenvolvida. Mesmo assim, há produção de toxinas e as mordidas podem desencadear em infecções secundárias ou, até mesmo, em envenenamentos (BERNARDE, 2014a; DA SILVA et al., 2019).

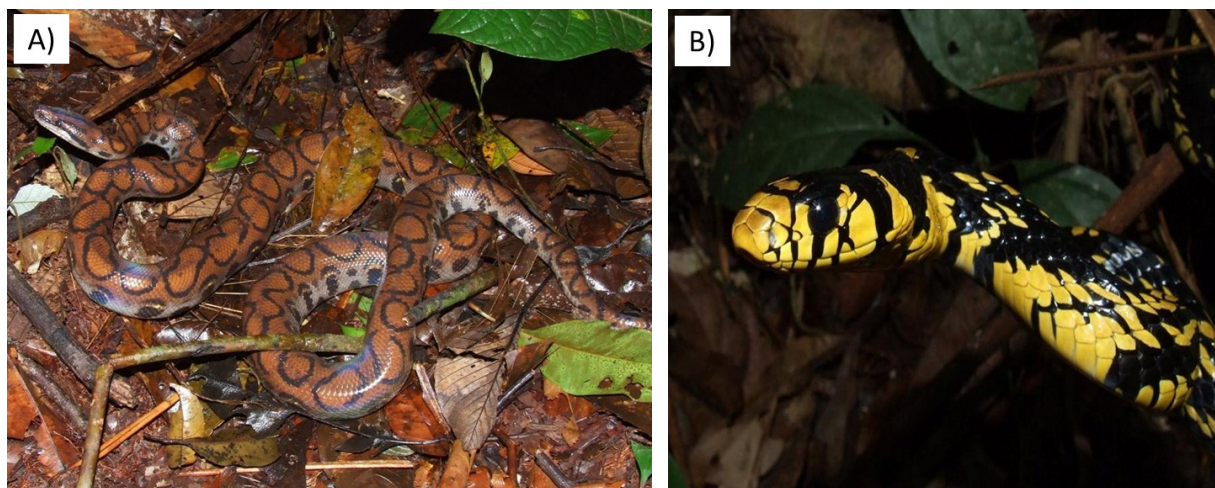


Figura 7. Representação das serpentes não-peçonhentas pertencentes às famílias Boidae e Colubridae, as que mais causam acidentes ofídicos no Amazonas. A) Serpente da espécie *Epicrates cenchria* (família Boidae); B) serpente da espécie *Spilotes pullatus* (família Colubridae) (BERNARDE; TURCI; MACHADO, 2017).

O tipo de dentição das serpentes não-peçonhentas é uma característica importante para o entendimento dos acidentes. As que possuem a dentição áglifa, apresentam dentes do maxilar superior maciços e sem a presença de sulcos. Dificilmente mordem seres humanos. Este tipo de

dentição está presente nas famílias Colubridae, Boidae, Anomalepididae, Leptotyphlopidae e Aniliidae (BERNARDE, 2014a).

Outro grupo constitui-se de serpentes com dentição opistóglifa. Neste, os dentes estão dispostos na região posterior da mandíbula superior e são sulcados longitudinalmente. Esta dentição é observada nas Colubridae (*Philodryas olfersii*, *P. patagoniensis*, *Boiruna* spp., *Clelia* spp. e *Mussurana* spp.), e em algumas falsa-corais (*Erythrolamprus aesculapii*, *Oxyrhopus guibei*, *O. trigeminus* e *Phalotris* spp.) (BERNARDE, 2014a).

3.3 Epidemiologia dos acidentes ofídicos no Amazonas

Os envenenamentos por ofidismo pode ser entendido como o resultado da injeção de uma secreção tóxica por uma serpente peçonhenta em seres humanos, geralmente em uma condição acidental (GUTIÉRREZ et al., 2017; HUI WEN et al., 2015). Devido à sua frequência e gravidade, estes representam um sério problema de saúde pública nos países em desenvolvimento.

De forma geral, tais envenenamentos apresentam altas taxas de morbimortalidade, especialmente em regiões quentes e pobres, como África Subsaariana, Sul ao Sudeste Asiático, Papua Nova Guiné e América Latina. Com isso, os acidentes por mordidas de serpentes são considerados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma doença tropical negligenciada (FARO; COUTINHO; GADELHA; PARDAL, 2020; GUTIÉRREZ et al., 2017; MISE; LIRA-DA-SILVA; CARVALHO, 2007).

Embora os dados sobre incidência, letalidade e proporção geral das mordidas por serpente sejam subestimados, o cenário mundial dos acidentes ofídicos apresenta cerca de 1,8 e 2,7 milhões de casos anualmente. Destes, a taxa de mortalidade resultante varia entre 81.410 e 137.880 óbitos notificados; ao mesmo tempo, aproximadamente 400.000 vítimas permanecem com sequelas físicas e psicológicas (RESIERE et al., 2020). Os envenenamentos afetam desproporcionalmente os níveis socioeconômicos mais baixos da sociedade, especialmente as pessoas que vivem em áreas agrícolas empobrecidas, comunidades nativas e com acesso limitado à saúde e educação (GUTIÉRREZ et al., 2017; PARDAL et al., 2010; RESIERE et al., 2020).

O Brasil é um dos países da América Latina que apresenta elevadas médias anuais de casos de acidentes ofídicos. As principais causas destas ocorrências estão relacionadas às extensas áreas florestais, com diferentes biomas e, conseqüentemente, às inúmeras espécies de serpentes

peçonhentas e não-peçonhentas (BORGES; SADAHIRO; SANTOS, 1999; SCHNEIDER et al., 2021).

No Brasil, o número de casos de acidentes ofídicos notificados a cada ano pelo SINAN (Sistema de Notificação de Agravos de Notificação) é de aproximadamente 29.000, com uma média de 129 registros de óbitos (letalidade de 0,44%) (CHIPPAUX, 2017). Existe, também, a possibilidade de casos não registrados ocorridos em lugares com difícil acesso ao atendimento hospitalar, ocasionando em possíveis subnotificações. De forma complementar, a distribuição geográfica dos casos demonstra uma predominância dos envenenamentos por serpentes no norte do país, especialmente na bacia Amazônica (BRENDT et al., 2020; CÂMARA et al., 2020; CHIPPAUX, 2017; DA SILVA et al., 2020).

A bacia amazônica inclui territórios de inúmeros países como Bolívia, Colômbia, Equador, Guiana Francesa, Guiana, Peru, Suriname e Venezuela. Devido a riqueza de sua biodiversidade, a Amazônia abriga uma rica fauna e, por isso, os acidentes ofídicos ocorrem de forma frequente (RESIERE et al., 2020).

Na Amazônia Brasileira, entre 2010 e 2015, houve o registro de 70.816 casos de mordida por serpentes, representando uma média de 11.802 acidentes por ano. Destes, um total de 337 mortes foram notificadas, com média anual de 56 óbitos e um coeficiente de letalidade de 0,47% (MAGALHÃES et al., 2020).

As principais espécies ocorrentes na região são dos gêneros, *Micrurus*, *Lachesis*, *Crotalus*, *Bothrops* e serpentes não-peçonhentas. Tais envenenamentos resultam em efeitos locais e/ou sistêmicos, sendo os mais frequentes incoagulação sanguínea e distúrbios hemostáticos (DE SOUZA BARBOSA et al., 2021; HUI WEN et al., 2015).

No estado do Amazonas, é possível observar uma taxa de incidência de 52,8 casos para cada 100.000 habitantes e uma taxa de letalidade de 0,6%. Tais taxas de mortalidade e incidência estão relacionadas também ao tipo de tratamento e condução que as vítimas recebem pelo sistema de saúde (MAGALHÃES et al., 2020; RESIERE et al., 2020).

Sugere-se que o elevado número de casos seja um resultado da estação das chuvas predominante. Com o aumento do volume de água decorrente das cheias, as serpentes tendem a procurar abrigos mais secos, geralmente em assentamentos rurais e próximos aos seres humanos (Figura 8) (CÂMARA et al., 2020).

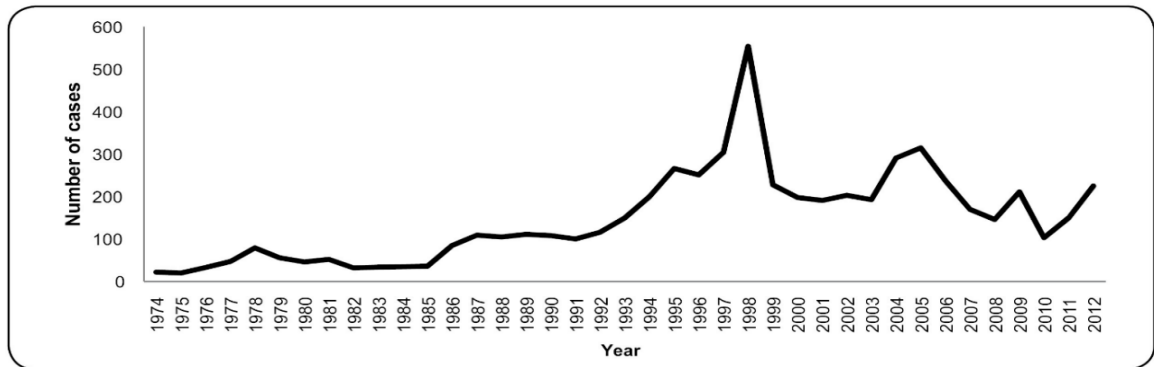


Figura 8. Evolução histórica do número de acidentes ofídicos registrados na Fundação de Medicina Tropical de Heitor Vieira Dourado, em Manaus (1974-2012) (FEITOSA et al., 2015).

Em adição, o desmatamento causa um grande impacto no *habitat* desses animais, favorecendo a migração deles. A grande maioria das mordidas por serpentes é causada por espécies constituintes da família Viperidae, sendo a espécie *Bothrops* responsável por 80-90% (DA SILVA SOUZA et al., 2018) dos acidentes em toda a Amazônia (Figura 9) (CÂMARA et al., 2020; FEITOSA et al., 2015; MISE; LIRA-DA-SILVA; CARVALHO, 2019).

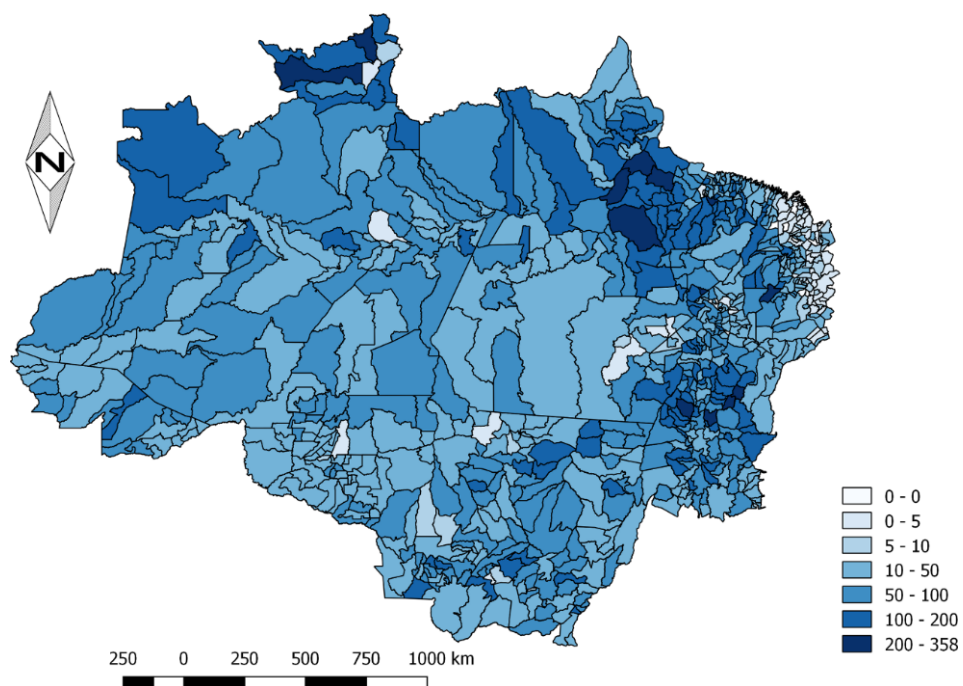


Figura 9. Distribuição espacial de acidentes ofídicos por *Bothrops* na Amazônia brasileira de 2010 a 2015 (DA SILVA SOUZA et al., 2018).

Nesta região, tais mordidas são definidas como um risco ocupacional. O perfil epidemiológico das vítimas está fortemente associado às pessoas do sexo masculino em idade ativa (entre 15 e 49 anos), moradores rurais, ribeirinhos e indígenas que exercem trabalhos na agricultura, caça e demais atividades florestais (CÂMARA et al., 2020). De acordo com estudos, 13% das populações de indígenas e ribeirinhos relataram que já haviam sofrido mordida por serpentes pelo menos uma vez na vida (FEITOSA et al., 2015). Na literatura, há também o registro de acidentes ofídicos entre crianças e adolescentes, entre 10 e 19 anos de idade, correspondendo a 23,2% das vítimas (CITELI; CARVALHO; FIGUEIREDO, 2020; FEITOSA et al., 2015; MISE; LIRA-DA-SILVA; CARVALHO, 2019; RESIERE et al., 2020).

Visto que as picadas possuem capacidade de causar ferimentos fatais, muitas vezes exigindo cuidados especiais e intensivos, um dos maiores problemas em relação aos envenenamentos está no tempo decorrido entre a picada e o atendimento médico. Estas dificuldades estão associadas às condições geográficas características da Amazônia, bem como dos meios de transporte utilizados (CÂMARA et al., 2020; FEITOSA et al., 2015).

A cobertura de rodovias e estradas é mínima, logo, as vítimas das comunidades mais remotas da região dependem unicamente de transportes fluviais para chegar aos hospitais das cidades. Segundo a literatura, mais de 30% desses pacientes levam mais de seis horas para receber assistência médica adequada, causando atraso no início do tratamento. Tais fatores influenciam diretamente em resultados indesejáveis, como pacientes gravemente envenenados, desenvolvimento de sequelas e aumento de mortalidade (CÂMARA et al., 2020; FEITOSA et al., 2015).

3.3 Aspectos clínicos

3.3.1 Envenenamentos por *Micrurus* spp.

Embora a o número de acidentes por *Micrurus* seja baixo no Amazonas e nas demais partes do país, a peçonha é conhecida pelo alto grau de toxicidade e severidade. Suas toxinas são pouco conhecidas pela dificuldade na captura destes animais, bem como pela produção reduzida. Mesmo assim, sabe-se que algumas atividades bioquímicas da peçonha elapídica possuem efeitos adversos devido à presença de fosfolipases A₂ (PLA₂), hialuronidases, fosfodiesterases, leucina amino peptidases, L-aminoácido desidrogenases e L-aminoácido oxidases (PARDAL et al., 2010; TANAKA et al., 2012).

Diante destes componentes, já foi possível relatar inúmeras manifestações neurotóxicas, cardiotoxícas, miotóxicas, hemolíticas, hemorrágicas e edematogênicas em pacientes. Nestes envenenamentos, podem ocorrer danos teciduais locais, bloqueios nas transmissões sinápticas, resultando em parestesia, paralisias neuromusculares dos olhos e mandíbulas, pescoço e membros, além de paradas respiratórias (Figura 10) (MENDES et al., 2019; NAYDENOV; KARACHOROVA; ILIEVA, 2016; TANAKA et al., 2010). Dependendo da gravidade do acidente, a vítima pode evoluir à óbito em poucas horas após o envenenamento (DE CASTRO et al., 2019).



Figura 10. Paciente, vítima de acidente elapídico, durante ventilação mecânica (NAYDENOV; KARACHOROVA; ILIEVA, 2016).

3.3.2 Envenenamentos por *Lachesis* spp.

Os envenenamentos por serpentes do gênero *Lachesis*, quando comparados aos demais acidentes por outros gêneros da família Viperidae, apresentam menor toxicidade e atividade letal (MALVEIRA et al., 2021). Não são os acidentes mais frequentes (CAMPOS et al., 2020; STRANSKY et al., 2018). No entanto, injetam uma grande quantidade de peçonha durante a mordida, favorecendo o surgimento de inúmeras consequências clínicas e potencialmente danosas à vítima (DA SILVA et al., 2015; DE OLIVEIRA et al., 2014).

Substâncias farmacologicamente ativas são encontradas na peçonha laquéctica. Dentre as principais, estão os peptídeos natriuréticos tipo C/potenciador de bradicinina (PPB), veneno de cobra dependente de zinco, C-type lectin-like (CLR), proteínas secretoras ricas em cisteína (CRP), metaloproteinases (MP), fosfolipases A₂ (PLA₂), serina proteases e L-aminoácido oxidases (LAAO) (BREGGE-SILVA et al., 2012; MADRIGAL et al., 2017). Logo, com este complexo de componentes bioquímicos, podem surgir diversas manifestações clínicas nas vítimas, incluindo eventos locais e sistêmicos (Figura 11) (WIEZEL et al., 2017).



Figura 11. Representação de um paciente, vítima de acidente laquéctico, que evoluiu à síndrome compartimental (SC). A) Presença de edema em três segmentos do membro superior. B) Ocorrência de parestesia e paresia em mão e antebraço (MALVEIRA et al., 2021).

Os danos locais característicos destes envenenamentos são constituídos por dor, edema, hemorragia, equimose e necrose (CAMPOS et al., 2009); já os efeitos sistêmicos desencadeados incluem sudorese, dor abdominal, hemorragias, náuseas, vômitos, diarreia, distúrbios na coagulação, hipotensão, choque cardiovascular, insuficiência cardíaca, disfunções renais, atividades neurotóxicas, e até mesmo choque (CORIOLANO DE OLIVEIRA et al., 2016; DAMICO et al., 2012; JUNQUEIRA-DE-AZEVEDO et al., 2006).

3.3.3 Envenenamentos por *Crotalus* spp.

Envenenamentos crotálicos são frequentemente graves e, quando não ocorre tratamento imediato, podem ser fatais. A composição da peçonha influencia no surgimento das manifestações clínicas. A mistura é o resultado da produção de componentes bioquímicos essenciais para o envenenamento. As principais toxinas são nomeadas como: crotoxina, crotamina, giroxina e convulxina. A mais importante é a crotoxina, formada por duas subunidades (fosfolipase A2, com alta atividade enzimática e peptídeo ácido sem atividade tóxica). Tal atribuição se deve ao fato desta enzima possuir efeitos neurotóxicos e nefrotoxicidade graves (DE CARVALHO et al., 2019; FRARE et al., 2019).

Os aspectos clínicos incluem edema, bolhas e necrose local como eventos locais; manifestações sistêmicas incluem hemorragia, sangue incoagulável e choque hipovolêmico, sinais neurotóxicos e rabdomiólise. Acidente leves apresentam sinais e sintomas neurotóxicos discretos (Figura 12) (FARO; COUTINHO; GADELHA; PARDAL et al., 2020), ausência de mialgia ou de alteração de cor da urina, ou mialgia leve; acidente moderados sinais e sintomas discretos de neurotoxicidade, mialgia discreta e mioglobulinúria; em acidentes graves estão presentes sinais e sintomas neurotóxicos intensos, mialgia intensa, urina escura, com oligúria ou anúria (DE CARVALHO et al., 2019; FRARE et al., 2019).



Figura 12. Paciente, vítima de acidente por *Crotalus durissus marajoensis*, com fáceis neurotóxicas (ptose bípalebral (FARO; COUTINHO; GADELHA; PARDAL et al., 2020).

3.3.4 Envenenamentos por *Bothrops* spp.

Os acidentes botrópicos podem resultar em manifestações locais e, em sua maioria, desordens sistêmicas (BHAT et al., 2021; D'AMÉLIO et al., 2021; LOTTO et al., 2021; ZYCHAR et al., 2021). Tais eventos dependem de alguns fatores como a espécie da serpente envolvida, a quantidade de peçonha inoculada no organismo, bem como as características da própria vítima. O diagnóstico geral do envenenamento é baseado em aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais (GIMENES et al., 2021; OLIVEIRA, Sâmella S. et al., 2020).

As manifestações locais podem variar de uma lesão avermelhada e indolor até o surgimento de dor e edema no local do corpo atingido. Sangramento causado pela introdução das presas e equimose podem ser observados em alguns pacientes. O aumento dos linfonodos regionais e hematomas também podem ocorrer algumas horas logo após a mordida (MONTEIRO et al., 2020a). Em cerca de 24 horas, a formação de bolhas e necrose tecidual podem ser visualizadas na presença ou não de infecções secundárias (HUI WEN et al., 2015). Além disso, celulites e abscessos são facilmente observados em acidentes moderados e graves (Figura 13 e 15) (BERNARDE et al., 2021; HATAKEYAMA et al., 2020; MONTEIRO et al., 2020a; NERY et al., 2020).



Figura 13. Manifestações locais decorrentes de envenenamentos por *Bothrops atrox*. Imagens A e B: Edema extenso na parte inferior do membro de dois pacientes do sexo masculino; a foto A também mostra sangramento local. C) Edema, infecção secundária e necrose em dedos da mão direita de paciente do sexo feminino. D) Edema, infecção secundária e extensa placa necrótica na face externa do pé esquerdo de paciente do sexo feminino. E) Edema extenso, equimoses e bolha com conteúdo sanguinolento em pé esquerdo de paciente do sexo masculino. F) Área necrótica, com exposição tecidual, em membro inferior direito de paciente do sexo masculino. G) Placa necrótica no dedo do pé direito de paciente do sexo masculino. H) Síndrome do compartimento em extensão do membro inferior esquerdo, pós-fasciotomia. Fonte: A, C, D, G: Lisele Brasileiro; B, E, F, H: Ageane Mota da Silva (HUI WEN et al., 2015).

Geralmente, quando há presença de sangue incoagulável, os sinais e sintomas sistêmicos podem ser visualizados. Hemorragias por venopunção, gengivorragias, macrohematúria, sangramentos em feridas, hematêmese, epistaxe, disfunções renais, assim como hemoptise e sangramento conjuntival são frequentes em quadros clínicos do envenenamento (ALBUQUERQUE et al., 2020; DE CARVALHO, J. Freire; QUISPE TORREZ, 2021). Em exames laboratoriais, é possível detectar baixos níveis de fibrinogênio e altos níveis de D-dímeros, além de incoagulação sanguínea e trombocitopenia (Figura 14) (AMÉLIO et al., 2021).

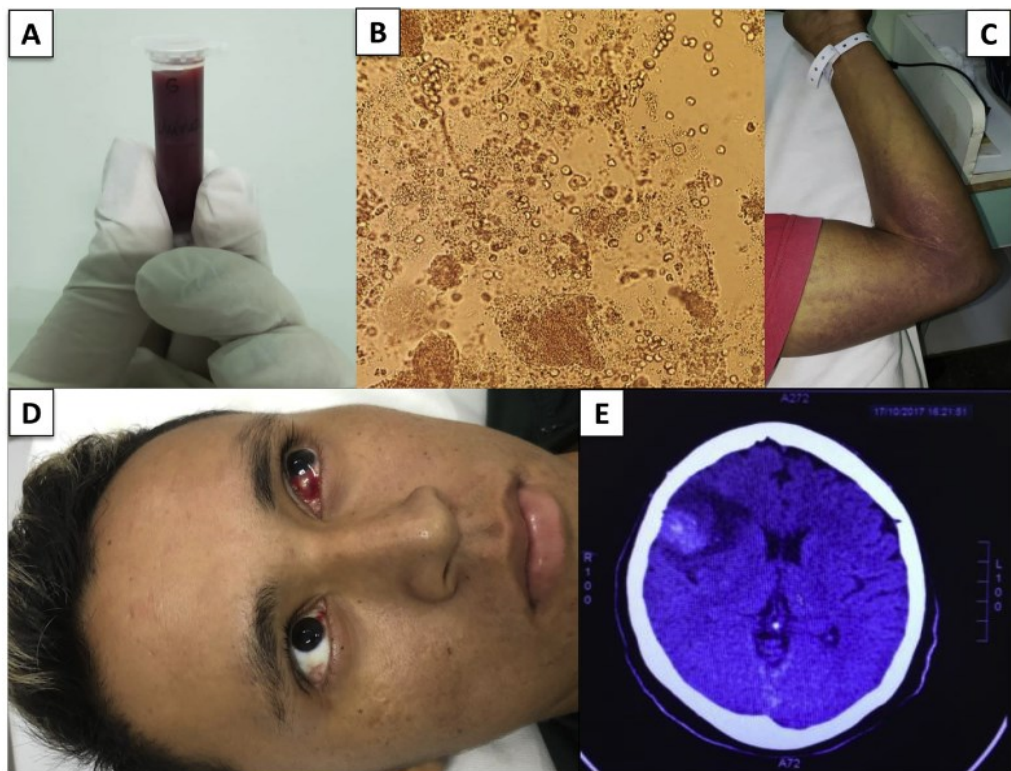


Figura 14. Manifestações hemorrágicas de envenenamento por *Bothrops atrox*. A) hematúria macroscópica; B) presença de hemácias na urina, observada em microscópio óptico; C) equimose em membro superior inteiro de um paciente picado na mão; D) sangramento conjuntival; E) cérebro apresentando lesão hipodensa em lobo frontal direito e edema em áreas cortico-subcorticais e perilesionais em tomografia computadorizada. Fonte: A, B, C: Lisele Brasileiro; D, E: Aline Perez-Gomes (MONTEIRO et al., 2020b).



Figura 15. Complicações locais resultantes de acidentes botrópicos. A) Envenenamento na mão com edema e bolhas sero-hemorrágicas no membro superior esquerdo e sangue incoagulável. B) Envenenamento grave na mão esquerda com síndrome compartimental no membro superior esquerdo, exigindo fasciotomia. C) Envenenamento na mão esquerda com uma extensa área de edema e necrose no membro superior esquerdo e gangrena do quarto dedo. D) O mesmo paciente mostrado em C, após amputação do quarto dedo (na fase de cura) (HUI WEN et al., 2015).

3.3.5 Envenenamentos por serpentes não-peçonhentas

Os acidentes envolvendo serpentes não-peçonhentas, apesar de não ocasionarem graves consequências, podem desencadear em determinadas manifestações clínicas após a mordida. Não muitas evidências no que diz respeito à ação das peçonhas destas serpentes (CORREIA et al., 2010). Entretanto, alguns estudos *in vivo* demonstram atividades hemorrágica, proteolítica e fibrinolítica nas substâncias tóxicas de *Philodryas olfersii*.

Dor local, edema, eritema, ardor, dormência, equimose e hemorragia fazem, geralmente, parte dos eventos locais destes envenenamentos (Figura 16) (SABITHA et al., 2021). Eventualmente, ocorrem acidentes com manifestações não-locais como gengivorragia e lipotimia. Até o momento, não há registros de mortes ocasionadas por serpentes não-peçonhentas no Amazonas (BERNARDE, 2014a).



Figura 16. Presença de lesões no pé (imagem à esquerda) e ocorrência de edema na mão (imagem à direita) decorrentes do envenenamento por *Philodryas olfersii*, uma espécie de serpente não-peçonhenta (CORREA et al., 2010).

3.4 Tratamento e classificação dos acidentes ofídicos

O tratamento mais eficiente para o envenenamento por picadas por cobra é a terapia sérica convencional. A produção de antiveneno é realizada por hiperimunização de grandes mamíferos, geralmente cavalos, e com doses subletais de um ou mais venenos (SAVIOLA; NEGRÃO; YATES, 2020). O tratamento específico para os envenenamentos na Amazônia Brasileira segue protocolos estabelecidos pelo MS (SRIRANGAN; PUSHPAKUMARA; WANIGASURIYA, 2020).

O antiveneno deve ser administrado por via intravenosa, diluído em um líquido isotônico e administrado durante um período de 60 minutos. Recomenda-se que os pacientes sejam internados para a realização da terapia e monitorados nas primeiras 24 horas. Sabe-se que os antivenenos são importantes devido a sua atividade de reversão dos possíveis distúrbios hematológicos causados principalmente por *Bothrops* (SRIRANGAN; PUSHPAKUMARA; WANIGASURIYA, 2020). Abaixo está representado o esquema de tratamento dos envenenamentos ofídicos no Brasil (Tabela 1).

Tabela 1. Tratamento e classificação dos envenenamentos ofídicos de acordo com o Ministério da Saúde.

Tipo de acidente	Gravidade e orientação para tratamento	Soroterapia (nº de ampolas)	Via de administração
Elapídico	Acidentes raros. Pelo risco de insuficiência respiratória aguda, devem ser considerados potencialmente graves.	10 de SAE*	Intravenosa
Laquético	Poucos casos estudados. Gravidade avaliada pelos sinais locais e intensidade das manifestações vagas (bradicardia, hipotensão arterial, diarreia).	10-20 de SAL/SABL**	Intravenosa
Crotálico	<p>Leve: Fácies miastêmica/visão turva ausente ou tardia; mialgia ausente ou discreta; urina vermelha ou marrom ausente; oligúria/anúria ausente; tempo de coagulação (TC)*** normal ou alterado.</p> <p>Moderado: Fácies miastêmica/visão turva discreta ou evidente; mialgia discreta; urina vermelha ou marrom pouco evidente ou ausente; oligúria/anúria ausente; TC normal ou alterado.</p> <p>Grave: Fácies miastêmica/visão turva evidente; mialgia intensa; urina vermelha ou marrom presente; oligúria/anúria presente ou ausente; TC normal ou alterado.</p>	<p>5 de SAC ou SABC****</p> <p>10 de SAC ou SABC</p> <p>20 de SAC ou SABC</p>	Intravenosa

	Leve: Efeitos locais (dor, edema, equimose) ausentes ou discretos; efeitos sistêmicos (hemorragia grave, choque, anúria) ausentes; TC normal ou alterado.	2-4 de SAB/SABC/SABL*****	
Botrópico	Moderado: Efeitos locais evidentes. Efeitos sistêmicos ausentes. TC normal ou alterado.	4-8 de SAB/SABC/SABL	Intravenosa
	Grave: Efeitos locais intensos. Efeitos sistêmicos presentes. TC normal ou alterado.	12 de SAB/SABC/SABL	

*SAE: soro antielapídico, **SAL: Soro antilaquético/SABL: Soro antibotrópico-laquético, ***TC (tempo de coagulação) normal: até 10 minutos; TC prolongado: de 10 a 30 minutos; TC incoagulável: maior que 30 minutos. ****SAC: Soro anticrotálico/SABC: Soro antibotrópico-crotálico, *****SAB: soro antibotrópico/SABC = soro antibotrópico-crotálico/SABL = soro antibotrópico/laquético.

3.5 Acidentes ofídicos em gestantes

Além da espécie da serpente, região da mordida e do tempo de assistência, o sexo e a idade também são fatores importantes para a associação ao acidente ofídico. Apesar dos homens em idade produtiva serem os mais acometidos pelas serpentes, as mulheres também sofrem consequências dos envenenamentos ofídicos pela exposição a atividades como a pesca, pecuária e caça. Dentre elas, encontram-se as gestantes que também podem ser afetadas pelos envenenamentos (MISE; LIRA-DA-SILVA; CARVALHO, 2018).

Poucos casos de acidentes ofídicos em gestantes são descritos e as estimativas sobre incidência e prevalência são imprecisas. Entretanto, sabe-se que as mulheres grávidas podem sofrer variadas complicações decorrentes de envenenamentos por serpentes peçonhentas (SHIMI et al., 2011). Tal situação é preocupante pois o período gestacional apresenta complexidades devido às mudanças fisiológicas maternas, preocupações quanto ao uso de medicamento, bem como ao bem-estar do feto em desenvolvimento (BROWN; SEIFERT; RAYBURN, 2013a).

A gestação se inicia a partir da fecundação do óvulo pela espermatozoide, seguindo pelo desenvolvimento do feto. É marcada por alterações fisiológicas durante e após o parto (BARROS; LOGRADO, 2020). Tal processo é necessário para suprir as necessidades do complexo materno-fetal. As transformações resultam das mudanças nos níveis hormonais e do aumento de tamanho do útero (BARROS; LOGRADO, 2020). Observa-se mudanças cardiocirculatórias (aumento do débito e da frequência cardíaca, diminuição da resistência periférica), hematológicas (aumento do volume sanguíneo materno), gastrointestinais (deslocamento do estômago), renais (infecção urinária) e hepáticas (aumentos nos níveis de transaminases e de colesterol) (REIS, 1993).

Eventos adversos após um envenenamento são resultado dos efeitos das toxinas presentes na peçonha (BROWN; SEIFERT; RAYBURN, 2013a). Os componentes bioquímicos podem causar danos teciduais, dor, inchaço, reação anafilática, necroses teciduais e perda funcional de membros. Efeitos mais graves incluem hipotensão, coagulopatias, queda dos níveis de fibrinogênio e de plaquetas, abortos, descolamento prematuro da placenta, trabalho de parto antecipado, mal formações fetais (CHANG et al., 2006; LANGLEY, 2010) e óbito de fetos, recém-nascidos e de mulheres grávidas (ADEWOLE et al., 2017; LANGLEY, 2010; LANKOANDÉ et al., 2020).

A mortalidade materna constitui um importante indicador sobre a realidade social. É definida, pela OMS, como aquela que ocorre durante a gestação ou em até 42 dias após o parto, independente da duração, e devido a causas ligadas à gravidez, diretas ou indiretas. É considerada um desafio à Saúde Pública (FERRAZ; BORDIGNON, 2012). Causas obstétricas diretas são baseadas em tratamento ou acompanhamento inadequado durante a gestação, parto ou puerpério; causas indiretas são relacionadas a doenças presentes antes ou durante o período gestacional, especialmente na ocorrência de envenenamento ofídico (LANGLEY, 2010), agravando-se devido às mudanças fisiológicas específicas da mulher grávida (MARTINS; SILVA, 2017).

Óbitos fetais ou neonatais podem ser atribuídos à intoxicação, visto que estão em grave risco de hipóxia e morte. Há relatos que comprovam a passagem de toxinas da peçonha pela placenta, atingindo o feto (DENISSE G; NEWTON G, 2019b). Entretanto, tais mecanismos moleculares ainda são desconhecidos. Estudos *in vivo* demonstraram que o envenenamento por serpente causa anomalias como fenda palatina, deformidades faciais, danos hepáticos e miocárdicos, perdas embrionárias e reabsorção fetal (DAVID; PADMAJA, 2017). Achados histopatológicos da placenta evidenciam necrose e congestão vascular intensa (PECCHIO et al., 2018). Não há restrições quanto ao tratamento de envenenamentos ofídicos em mulheres gestantes. Logo, necessitam da administração imediata de antiveneno específico a fim de evitar possíveis complicações (BROWN; SEIFERT; RAYBURN, 2013b).

3.6 Sistemas de Informação em Saúde (SIS)

A informação é considerada um elemento essencial para a tomada de decisões. Logo, representa uma ferramenta indispensável à vigilância epidemiológica. No âmbito da saúde, a informação serve como suporte aos serviços, influencia na implementação, no acompanhamento e na avaliação dos modelos de atenção às ações de saúde, atuando tanto na prevenção como no controle de doenças. Adicionalmente, um sistema significa um conjunto de partes que se articulam com um propósito comum, incluindo, por exemplo, a obtenção e processamento de dados (BRASIL, 2005).

Baseado nisso, desde o início da década de 1970, o Brasil começou a sofrer inúmeras transformações no setor da saúde, sendo uma destas mudanças a informatização dos dados da área da saúde pública por meio do uso de Tecnologias da Informação e Comunicação (TIC) (DANIEL; PEREIRA; MACADAR, 2014). O primeiro marco histórico referente às estatísticas de saúde no Brasil foi alcançado em 1973, com a Lei Federal nº 6.015, onde foi regulamentado

o registro civil no país pelo IBGE; já o segundo momento, foi marcado pela I Reunião Nacional sobre Sistemas da Informação em Saúde no ano de 1975. A partir disso, entre 1970 e 1980, vários sistemas de informação de abrangência nacional começaram a ser desenvolvidos pelo MS (MINISTÉRIO DA SAÚDE; PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION; FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2009).

Os Sistemas de Informação em Saúde (SIS) são recursos computacionais voltados tanto ao paciente quanto às instituições e profissionais de saúde. Podem ser prontuários eletrônicos, telemedicina e até mesmo um conjunto de componentes com base tecnológica para a coleta, monitoramento, processamento, análise de dados, prevenção e diagnóstico de doenças. São utilizados, também, para fins administrativos e de gestão em hospitais públicos e privados, além de clínicas, consultórios, serviços de enfermagem, entre outros (SALES; PINTO, 2019).

Os objetivos do SIS consistem na disseminação de informações para análise e compreensão de problemas de saúde importantes na população, na organização da produção de informações, no realce das prioridades de cada localidade (ARAÚJO et al., 2016), na participação da qualificação dos profissionais da saúde para a garantia de consciência sanitária na comunidade, e na realização de pesquisas e atividades de ensino (BITTAR et al., 2018; MEDEIROS et al., 2005; PINTO; DE FREITAS; DE FIGUEIREDO, 2018).

É comum os profissionais e gestores públicos da saúde utilizarem dezenas de SIS para a captação de dados dentro dos serviços de rotina (COELHO NETO; CHIORO, 2021), especialmente pelo fato de serem adequados à organização do SUS (Sistema Único de Saúde), assim como à sua missão. Os SIS são constituídos de subsistemas e contam com requisitos técnicos e profissionais para o planejamento, coordenação e supervisão de todas as atividades envolvendo a geração de informação (BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE ATENÇÃO A SAÚDE; DEPARTAMENTO DE REGULAÇÃO AVALIAÇÃO E CONTROLE, 2015).

Os principais SIS que até hoje prestam serviços à saúde e que serão abordados neste trabalho são: Sistema de Informação sobre Agravos de Notificação (SINAN). Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM); Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC) (CARVALHO; RODRIGUES; DA ROSA, 2020; PINTO; DE FREITAS; DE FIGUEIREDO, 2018).

3.6.1 Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)

O Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) é uma ferramenta desenvolvida pelo MS junto ao Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) e à Empresa de Processamento de Dados da Prefeitura Municipal de Belo Horizonte (Prodabel) para a notificação e investigação de doenças e agravos que constam na lista nacional de Doenças de Notificação Compulsória (DNC) (Portaria de Consolidação nº 4, de 28 de Setembro de 2017, anexo V - Capítulo I), além da inclusão de demais questões de saúde consideradas importantes em cada região (BRASIL, 2021; ROCHA et al., 2020).

Foi implementado, gradualmente, a partir de 1993 em território nacional. Entretanto, este processo foi realizado sem acompanhamento por parte dos gestores de saúde e o sistema apresentava limitações quanto às informações das morbidades. Com isso, em 1998, o Centro Nacional de Epidemiologia (Cenepi) criou uma comissão afim de desenvolver instrumentos, fluxos e um novo *software* para agilizar o sistema (MINISTÉRIO DA SAÚDE; PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION; FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2009). Logo, o SINAN foi reestruturado e tornou-se obrigatória a alimentação dos bancos de dados pelos municípios, estados e Distrito Federal por meio da Portaria Funasa/MS nº 073 de 9/3/98 (Cenepi). Atualmente, o SINAN tem como gestora nacional a Secretaria de Vigilância em Saúde vinculada ao Ministério da Saúde (SVS/MS) (SAÚDE, 2007).

As bases para a criação do SINAN tinham como propostas a padronização da definição de cada caso notificado, a organização do sistema nas três esferas de governo (municipal, estadual e federal), o acesso às bases de dados, bem como a facilidade de disseminação das informações registradas ao Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica do Sistema Único de Saúde (SNVE/SUS). Além disso, poderia atuar nos estudos da história natural de um agravo ou doença, estimar a gravidade de um problema de saúde na população e direcionar na formulação de hipóteses em pesquisas epidemiológicas. (CHAGAS; SALIM; SERVO, 2012; LAGUARDIA, 2012).

Até o momento, o SINAN desempenha inúmeras contribuições à análise das informações sobre vigilância epidemiológica das doenças compulsórias, sendo as principais: inclusão e atualização dos dados sobre surtos, tracoma e notificação negativa; pesquisa rápida às informações sobre cada caso notificado, como surtos, tracoma, hanseníase e tuberculose; identificação de duplicidades de registros; acesso e atualização de tabelas do sistema; geração de relatórios; descentralização de bases de dados e tabelas; backups; acesso ao TABWIN, entre outras aplicabilidades (SAÚDE, 2007).

Os dados notificados são utilizados para auxiliar na prevenção e diagnóstico de eventos danosos à saúde da população, fornecimento de informações sobre morbidade e indicação de riscos e monitoramento de saúde, planejamento de ações em saúde pública, identificação de prioridades de intervenção e avaliação do impacto de ações de controle (LUNA, 2004; NETO, RABELLO, 2012; SAÚDE, 2007).

Quanto às atribuições para as três esferas de governo, foram definidas diretrizes e estratégias pela Portaria MG/MS nº 1.399, Portaria GM/MS nº 95 e Instrução Normativa SVS/MS nº 2 para garantir a atualização regular das notificações. Dentre as principais competências da União, estados, municípios e Distrito Federal, destacam-se: o apoio técnico às suas respectivas unidades, definição de fluxos e prazos para envio de dados, atualização das versões do sistema e dos instrumentos de coletas de dados, avaliação da integridade das informações notificadas, análises epidemiológicas e divulgação dos resultados (SAÚDE, 2007).

3.6.2 Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM)

Com a criação e implementação do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) pelo DATASUS/MS em 1975, foi possível regularizar a obtenção dos dados sobre a mortalidade no Brasil. (BRASIL, 2021; DATASUS, 2011). A iniciativa envolveu, inicialmente, apenas alguns estados que já registravam os óbitos. Todavia, o sistema já se encontrava ativo e essencial à vigilância epidemiológica no país (BRASIL; FUNDAÇÃO NACIONAL DA SAÚDE, 2001a).

O SIM é um produto da união de mais de quarenta modelos de declarações sobre óbitos oficiais utilizados ao longo dos anos. Apresenta benefícios e funcionalidades que abrangem diversas esferas de gestão em saúde pública (BRASIL, 2021; DATASUS, 2011; MG, 2022). Os primeiros dados sobre mortalidade foram disponibilizados em 1944 por meio do Anuário Bioestatístico do Serviço Federal de Bioestatística do DATASUS/MS. Embora ainda incompletos, a publicação continha dados sobre as capitais brasileiras no período entre 1929 e 1932 (BRASIL, 2021; DATASUS, 2011; JORGE; GOTLIEB, 2001; MG, 2022).

A partir disso, o MS deu início a novos fluxos para tornar o SIM a principal ferramenta de notificação das informações sobre mortalidade. Primeiramente, foi elaborado um formulário-padrão em território nacional, definido como Declaração de Óbito (DO), além da definição da periodicidade para a computação dos dados. Foram desenvolvidos, também, os manuais de preenchimento, bem como os manuais operacionais para a codificação das variáveis, processamento e correção de dados; ao mesmo tempo, o Centro de Processamento de Dados da Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul (CPD/SES/RS) iniciou a construção do sistema operacional do SIM. Já o Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (USP) foi o responsável pelos treinamentos do pessoal das Secretarias Estaduais de Saúde (SES) (BRASIL; FUNDAÇÃO NACIONAL DA SAÚDE, 2001a).

Com estes segmentos, foi possível consolidar o SIM em todo o país. Em 1992, as Secretarias Estaduais de Saúde foram destinadas à implementação de sistemas ligados a microcomputadores, onde os dados poderiam ser digitados diretamente em uma tela de entrada, tornando obsoleta as planilhas utilizadas para os registros de óbitos e ágil o processo de notificação (FELIX et al., 2012; JORGE; GOTLIEB, 2001; MACEDO et al., 2012).

O preenchimento do DO é feito, à princípio, por um médico, conforme as diretrizes recomendadas pelos conselhos federal e regional de medicina. O atestado médico segue o modelo internacional - aprovado pela OMS - para a descrição das causas que levaram o paciente à óbito. Estas informações são relatadas de acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID-10) (BRASIL; FUNDAÇÃO NACIONAL DA SAÚDE, 2001b).

3.6.3 Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC)

Após a detecção de inconsistências quantitativas sobre nascimentos por meio da Lei nº 6.015/1973 da Fundação IBGE, o MS decidiu implantar um sistema para evitar os subregistros provenientes dos cartórios (DRUMOND; MACHADO; FRANÇA, 2008; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001). O Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) foi desenvolvido e destinado à coleta e processamento de dados sobre o perfil dos recém-natos, dados da saúde da mãe e atenção perinatal (MINISTÉRIO DA SAÚDE; PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION; FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2009).

A criação iniciou-se a partir dos contatos entre a Divisão Nacional de Epidemiologia (DNE), da antiga Secretaria de Ações Básicas de Saúde (SNABS), os Sistemas de Informações em Estatísticas Vitais e professores da Faculdade de Saúde Pública da USP. Houve a formação do

Grupo de Estatísticas Vitais (GEVI/MS) que, juntamente com a SNABS, selecionaram as variáveis do sistema, desenvolveram o documento-padrão e o manual de instruções para o preenchimento do mesmo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001).

A implementação do SINASC ocorreu gradualmente nas capitais do país em 1990 e já estava presente em todo o território nacional no ano de 1994 (ALMEIDA; ALENCAR, 2000; GABRIEL et al., 2014). A Declaração de Nascido Vivo (DN) é o documento-padrão e o principal instrumento do sistema. Deve ser preenchido pelos profissionais de saúde no local onde ocorreu o nascimento, seja no setor público ou privado, ou mesmo por parteiras tradicionais vinculadas a unidades de saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001).

A DN apresenta três vias, sendo a primeira designada à Secretaria Municipal de Saúde (SMS); a segunda que é entregue à família para ser utilizada no cartório para a formulação da certidão de nascimento; e a terceira destinada ao arquivamento nos prontuários dos serviços de saúde. Destas, a primeira via é a única utilizada para o fornecimento de informações ao SINASC (DRUMOND; MACHADO; FRANÇA, 2008; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001).

3.7 Pareamento de dados probabilístico (*Record probabilistic linkage*)

As volumosas quantidades de informações dispostas em forma de bases de dados é o resultado da evolução significativa das tecnologias computacionais. Dados são rapidamente coletados, processados e analisados de forma a facilitar o desenvolvimento de estratégias ou pesquisas da atualidade (LIMA et al., 2020; SAYERS et al., 2016b). Além disso, a manutenção de conexões entre registros possibilita o entendimento das relações entre as fontes de dados, especialmente quando se trata de dados sobre eventos vitais em sistemas de informação em saúde (MAMUN; ASELTINE; RAJASEKARAN, 2016).

Na busca pela articulação e integração de informações, destaca-se uma ferramenta sistemática e altamente explorada conhecida como pareamento de arquivos (*linkage*) (EVANS; MACDONALD, 1999). Este método permite a formação de pares de dados (*matched*) (SILVA et al., 2006) do mesmo indivíduo de duas fontes distintas; ou a identificação de registros que pertençam ao mesmo indivíduo, em uma mesma base de dados (COELI; PINHEIRO; CAMARGO JR., 2015a; DRUMOND; MACHADO; FRANÇA, 2008; GU; BAXTER, 2003; NETO; INTEGRAÇÃO, 2019; ROOS; WAJDA, 1991).

O *linkage* pode ser aplicado na melhoria da qualidade de dados, reutilização de dados secundários, redução de custos na aquisição de bancos de dados para pesquisas, acompanhamento de eventos vitais, recuperação de dados de pacientes e estudos ecológicos

(SILVA et al., 2006). A combinação garante a formulação de hipóteses para o melhor uso dos dados disponíveis, análise de conjunto de variáveis, realização de estudos longitudinais, prospectivos ou retrospectivos, eliminação de registros duplicados, detecção de dados faltantes e correção de campos (COELI; PINHEIRO; CAMARGO JR., 2015b).

Dentro deste processo de vinculação de bancos de dados, destaca-se o *record probabilistic linkage* (RPL), um tipo de pareamento que usa funções para a comparação de campos de dados em dois arquivos diferentes. Esta comparação é baseada no peso cumulativo de concordância ou discordância entre os valores de campo ou conjunto de variáveis. De acordo com uma métrica de distância, as informações podem ser parcialmente iguais mesmo na presença de inconsistência ou na falta de alguma informação. São alguns exemplos de atributos frequentemente utilizados no *record probabilistic linkage*: nome, sobrenome, data de nascimento, endereço, entre outros (YAOHAO; MATION, 2018).

O RPL é feito a partir de três etapas básicas: padronização de registros, blocagem de registros e pareamento de registros. A padronização é um processo de preparação dos campos de dados para evitar a ocorrência de erros durante o pareamento; retira-se pontuações, acentuações gráficas ou letras minúsculas. No segundo processo, há a construção de blocos lógicos de registros dentro dos arquivos utilizados no *linkage*. Este passo otimiza o pareamento e as bases de dados, ficando limitadas aos registros exclusivos dos mesmos blocos. Além disso, possibilita que mais pares verdadeiros sejam formados. O pareamento consiste na formação de *scores* para a definição dos pares verdadeiros e dos pares falsos. Entretanto, mesmo com a definição de um valor de corte, podem ser feitas investigações manuais (CAMARGO JR.; COELI, 2000).

A partir das etapas mencionadas acima, a ligação probabilística apresenta mais flexibilidade e permite a geração de mais pares mesmo na ausência de determinadas informações; logo, sua sensibilidade é mais alta (BLAKE; SHARPLES, 2021). Sua relevância é tratada em diversos estudos de diferentes áreas de conhecimento (YAOHAO; MATION, 2018).

RPL é frequentemente aplicado em monitoramentos de serviços médicos, consumo de medicamentos e procedimentos cirúrgicos com o registro de pacientes (BUTTON et al., 2011; CLIFTON et al., 2004). Recentemente, houve o mapeamento de estrelas e constelações, cruzamento de dados de censos e informações administrativas, além de trabalhos voltados ao desenvolvimento de políticas públicas por meio de cruzamento de bancos de dados sobre contribuições tributários e beneficiários de programas de assistência governamental

(BUDAVÁRI; LOREDO, 2015; JUTTE; ROOS; BROWNELL, 2011; KELMAN; BASS; HOLMAN, 2002).

Algumas pesquisas utilizando RPL buscam pela detecção de erros em registros de identidades para a melhoria das notificações de bancos de dados em saúde (SAULEAU; PAUMIER; BUEMI, 2005). No Brasil, o MS brasileiro desenvolveu inúmeros sistemas de informação em saúde ao longo do tempo, permitindo o avanço da disseminação de dados. Porém, pela ausência de identificadores únicos que unem bancos de dados para a busca de um mesmo indivíduo, os *linkages* tornam-se ferramentas indispensáveis neste processo (DA SILVEIRA; ARTMANN, 2009). Logo, o RPL foi a ferramenta escolhida para ser aplicada neste estudo com o objetivo de unificar as bases de dados de interesse.

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de estudo e aspectos éticos

Este projeto trata-se de uma coorte concorrente realizado pelo Instituto Leônidas e Maria Deane (ILMD/Fiocruz Amazônia) em parceria com a Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT/HVD) sob aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da mesma instituição, com o seguinte número de CAAE: 52805821.4.0000.5016.

4.2 Coleta de dados

Para este estudo, foram necessárias informações sobre gestantes no estado do Amazonas por meio de três bases de dados brasileiros, no período de 2007 a 2021, sendo eles: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) e Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC).

A exposição foi definida como episódio de envenenamento ofídico, segundo a diretriz brasileira do MS. As variáveis preditoras idade, escolaridade (em anos de escolaridade), etnia autorreferida, zona de ocorrência (rural/urbana/periurbana), associação com atividades laborais, tempo da picada ao atendimento médico (em horas), local anatômico da picada, tipo de envenenamentos, manifestações locais e sistêmicas, resultado do teste de coagulação, classificação de gravidade, tratamento antiveneno também foram utilizados.

4.3 Amazonas

O Amazonas (AM) está localizado no oeste da Amazônia Brasileira e é o maior estado em extensão territorial do Brasil, com uma área de 1,570,946.8 km², 62 municípios e sua capital, a cidade de Manaus. Limita-se ao norte com Roraima e Venezuela, a leste com o estado do Pará, a noroeste com Colômbia, a sudeste com Mato Grosso, ao sudoeste com o Peru e Acre, e ao sul com Rondônia (Figura 17) (IBGE, 2020; BORGES; SADAHIRO; DOS SANTOS, 1999).

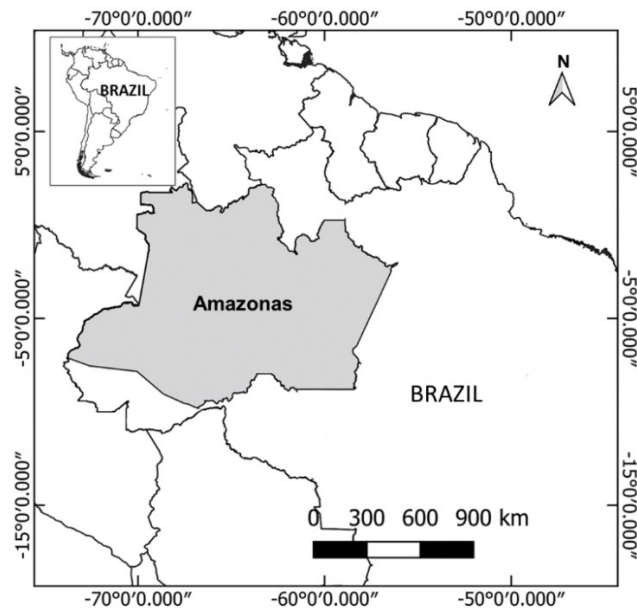


Figura 17. Localização geográfica do estado do Amazonas (AM).

Em 2010, foi estimada uma população com 3,807,921 habitantes, sendo 74,2% vivendo em zonas urbanas, 25,8% em áreas rurais (indígenas, seringueiros, e habitantes das comunidades ribeirinhas) e 45% residentes em Manaus, a capital do estado (SILVA et al., 2020). Apesar de existência de rodovias e estradas, a maior parte dos deslocamentos de pessoas é feita por meio do transporte fluvial. O estado apresenta extensas áreas florestais, incluindo as florestas de terra firme, várzeas e igapós (FEITOSA et al., 2015). Tem influência do clima equatorial, com chuvas recorrentes durante todo o ano, resultando em elevadas taxas de acidentes ofídicos (SILVA et al., 2020).

4.4 Curadoria das bases de dados

4.4.1 Filtragem e identificação de registros

Primeiramente, houve a realização de um filtro na base de dados do SINAN para a detecção de mulheres em idade fértil (10 - 49 anos) que sofreram acidente ofídico. Em seguida, o SIM foi dividido em duas partes, sendo: uma para a identificação de mulheres em idade fértil que evoluíram a óbito, e a outra com informações a respeito dos óbitos fetais e/ou neonatais (< 28 dias). Não houve aplicação de filtro no SINASC. Após a filtragem, foi criado um identificador único para cada registro das três bases por meio de uma enumeração em ordem crescente, utilizando números naturais.

4.4.2 Padronização das bases de dados

As variáveis do SINAN, SIM e SINASC utilizadas durante o pareamento das bases de dados foram:

- (i) SINAN: nome do paciente (NM_PACIENT), nome da mãe (NM_MAE_PAC), data de nascimento do paciente (DT_NASC), sexo (CS_SEXO), município de residência (ID_MN_RESI);
- (ii) SIM: nome do falecido (NO_FALECIDO), nome da mãe do falecido (NO_MAE), data de nascimento do falecido (DT_NASCIMENTO), sexo (SG_SEXO), município de residência (CO_MUNICIPIO_IBGE_RESIDENCIA);
- (iii) SINASC: nome do paciente (NM_PACIENTE), município de residência (CO_MUNICIPIO_IBGE_RESIDENCIA).

Os ajustes das variáveis foram feitos com o nome da mãe, nome do paciente e nome do falecido por meio da retirada de caracteres especiais, tais como: pontuações (pontos, vírgulas, ponto e vírgula, dois pontos, travessão, entre outros); preposições (“do”, “da”, “dos”, “das”, “de”); acentuações gráficas (acento agudo, acento circunflexo, acento til, entre outros). As variáveis “data de nascimento” do SIM e do SINAN foram ajustadas para o formato “dia-mês-ano”.

4.5 *Record probabilistic linkage* e blocagem

Para o cruzamento do SINAN, SIM e SINASC e obtenção dos pares de registros, foi realizado o *Record probabilist linkage* com a linguagem “R”, na plataforma Rstudio 3.11.1 e biblioteca “*RecordLinkage*”. Neste trabalho, foram realizados três *linkages* (Figura 18):

- (i) *Linkage* SINAN x SIM (identificação de óbitos de mulheres em idade fértil): comparação entre “nome do paciente” (SINAN), “nome do falecido” (SIM), “data de nascimento” (SINAN e SIM), “nome da mãe” (SINAN e SIM) e “sexo” (SINAN e SIM);
- (ii) *Linkage* SINAN x SIM (identificação de óbitos fetais ou perinatais): comparação entre “nome do paciente” (SINAN), “nome da mãe” (SIM), “município de residência” (SINAN e SIM);

- (iii) *Linkage* SINAN x SINASC (identificação de complicações de nascidos vivos): comparação entre “nome do paciente” (SINAN), “nome da mãe” (SINASC) e “município de residência” (SINAN e SINASC).

Nestes pareamentos, foi utilizado o método fonético e “Levenshtein”. No *linkage* (i) foi utilizado o método de blocagem com a data de nascimento dos dois bancos. Para o *linkage* (ii) e (iii) foi utilizado uma blocagem no sobrenome do participante. Como produto do *linkages* probabilísticos, um *score* foi utilizado para a verificação dos pares verdadeiros, variando entre 0 e 1, sendo o 0 “falsos pares” e 1 “pares perfeitos”. Todos os pares foram analisados manualmente para a identificação do ponto de corte.

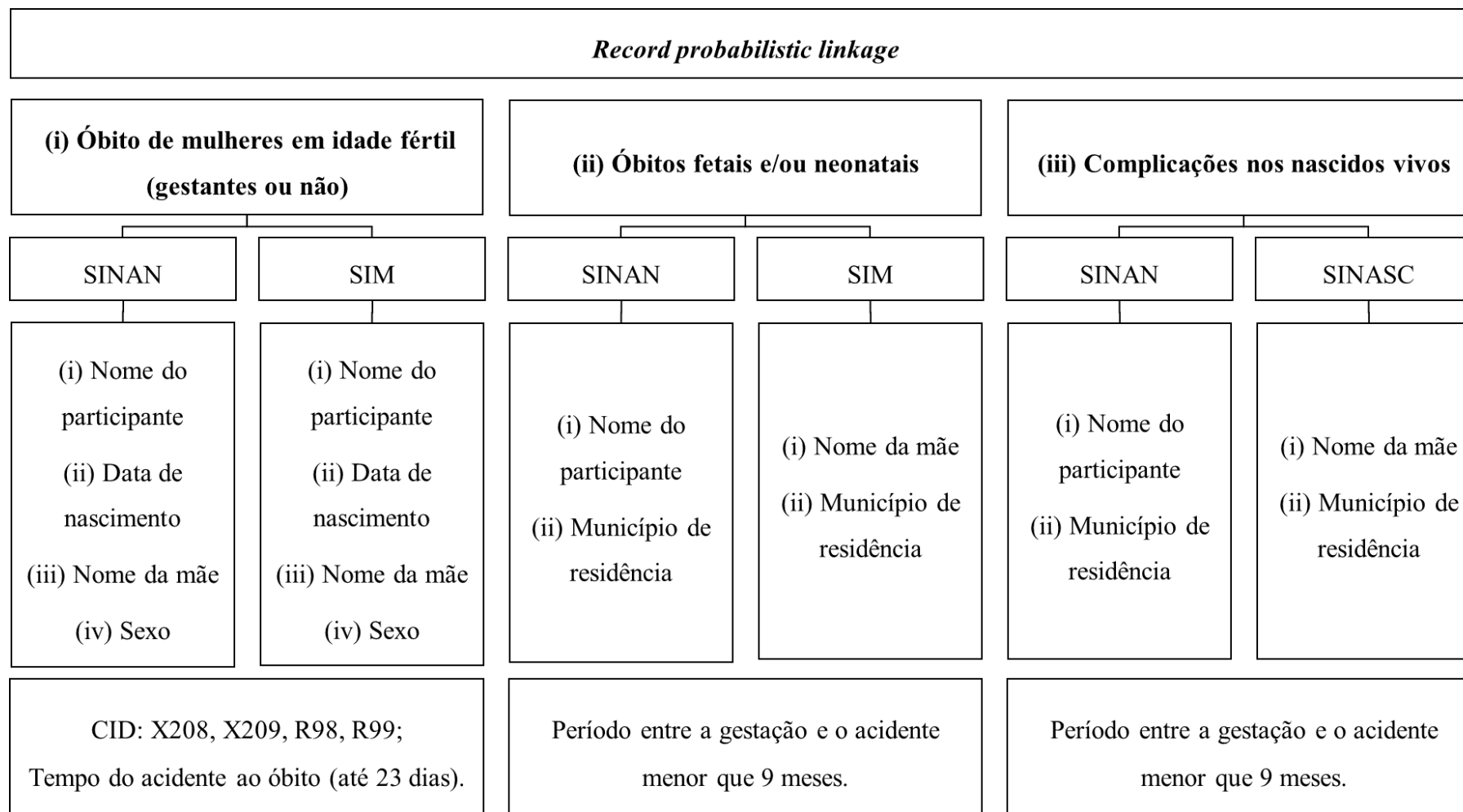


Figura 18. Esquematização dos três pareamentos probabilísticos (*Record probabilistic linkage*) das bases de dados com os bancos SINAN, SIM e SINASC.

4.6 União das bases de dados

Após a realização dos *linkages*, foi feita a unificação dos três bancos de dados por meio do método determinístico e com auxílio dos códigos numéricos criados anteriormente. Nesta união, um código era referente ao SINAN (fonte principal de dados para o estudo) e o outro código era pertencente ao banco utilizado para o pareamento probabilístico (SIM ou SINASC) (Figura).

4.7 Critérios para definição de termos

- (i) baixo peso ao nascer, definido pela OMS como peso ao nascer < 2.500 gramas, conforme informado ao Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) (WHO, 2022);
- (ii) parto prematuro, definido como bebês nascidos vivos antes 37 semanas de gestação estão completas, conforme informado ao SINASC. Existem subcategorias de parto prematuro, com base na idade gestacional: prematuro extremo (menos de 28 semanas), prematuro muito prematuro (28 a 32 semanas), prematuro moderado a tardio (32 até 37 semanas) (WHO, 2018);
- (iii) óbitos fetais, que se referem à morte intrauterina de um feto em qualquer momento da gestação (BRASIL, 2009);
- (iv) óbitos neonatais, óbito de recém-nascido vivo antes dos 28 dias completos, conforme informado ao SIM (WHO, 2006); e
- (v) mortalidade perinatal, definida como a soma dos óbitos fetais e neonatais (WHO, 2006).

4.8 Investigação manual e associação de registros a acidente ofídico

Para a relação de óbitos de mulheres em idade fértil com acidente ofídico, resultantes do *linkage* (i), foram utilizados como critérios: CID X.28, X.29, R.98, R.99, tempo de acidente ao óbito (até 23 dias).

Para a comprovação de óbitos fetais ou perinatais, resultantes do *linkage* (ii), assim como para complicações dos nascidos vivos, *linkage* (iii), foi utilizado o seguinte critério: período entre a gestação e o acidente menor que 9 meses (período gestacional).

4.9 Análise estatística

As estatísticas descritivas foram utilizadas para variáveis demográficas. Variáveis contínuas apresentadas como média e desvio padrão. Casos maternos e neonatais que evoluíram a óbito foram descritos individualmente. O teste t de *Student* foi usado para comparar médias e o teste Qui-quadrado ou exato de Fisher foi usado para comparar proporções, conforme apropriado. O *odds ratio* (OR) bruto com seu respectivo intervalo de confiança de 95% (IC 95%) foi determinado em uma análise univariada.

A regressão logística foi utilizada para as análises multivariadas e, também, foram estimados os OR ajustados (AOR) com IC 95%. Uma regressão linear generalizada multivariada log-binomial foi realizada usando uma estimativa automatizada progressiva. Todas as variáveis que se associaram a variáveis dependentes ao nível de significância de $P < 0,2$ na análise univariada foram incluídas na análise multivariada. A significância estatística foi considerada quando $P < 0,05$ no teste de ajuste de Hosmer-Lemeshow. As análises estatísticas foram realizadas no software R (versão 4.1.0).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos neste estudo estão apresentados abaixo em forma de artigo científico.

Pregnancy Outcomes After Snakebite Envenomations: A Retrospective Cohort in the Brazilian Amazonia

Thaís Pinto Nascimento (1), Alexandre Vilhena Silva-Neto (2,3), Djane Clarys Baia-da-Silva (1,2,3,4), Patrícia Carvalho da Silva Balieiro (2,3), Antônio Alcirley Baleiro (2,3), Jacqueline Sachett (2,5), Lisele Brasileiro (2,3), Marco Aurélio Sartim (2,3), Flor Ernestina Martinez-Espinosa (1,3), Fan Hui Wen (5), Vanderson Souza Sampaio (3), Priscila Ferreira de Aquino (1), Wuelton Monteiro (2,3)*

1. Instituto Leônidas & Maria Deane, Fundação Oswaldo Cruz, Manaus, Amazonas, Brazil
2. Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, Amazonas, Brazil
3. Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, Manaus, Amazonas, Brazil
4. Universidade Federal do Amazonas, Manaus, Amazonas, Brazil
5. Fundação Alfredo da Matta, Manaus, Amazonas, Brazil
6. Instituto Butantan, São Paulo, Brazil

* Corresponding author: Wuelton Monteiro

Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado

Av. Pedro Teixeira, 25, Dom Pedro, Manaus, AM, Brazil 69040-000

wueltonmm@gmail.com

Abstract

Pregnant women, when affected by snakebite envenomations (SBEs), can suffer adverse maternal or neonatal effects, such as abortion, placental abruption, anticipation of labor, fetal malformations, and maternal, fetal or neonatal deaths. In

the Brazilian Amazonia, despite the high incidence, there is no evidence on the impact of SBEs on pregnancy outcomes. In this study, we describe clinical information and outcomes associated with snakebites in pregnant women in the state of Amazonas, Western Brazilian Amazon, from 2007 to 2021. Information on the population was obtained from the Reporting Information System (*SINAN*), Mortality Information System (*SIM*) and Live Birth Information System (*SINASC*). A total of 36,786 SBEs were reported, of which 3,297 (9%) occurred in women of childbearing age, and 274 (8.3%) in pregnant women. In pregnant women, the risk of extensive necrosis is 7.4 times greater (95% CI 1.17-47.08). Severity (7.9% in pregnant *versus* 8.7% in non-pregnant women) ($P= 0,87$) and case-fatality (0.4% in pregnant *versus* 0.3% in non-pregnant women) rates were similar between groups ($P= 0,76$). Pregnant women who suffered snakebites were at higher risk for fetal death (OR: 2.17, 95%CI: 1.74-2.67) and neonatal death (OR=2.79, 95%CI: 2.26-3.40). In the Brazilian Amazon, SBEs increased the risk of fetal and neonatal deaths.

Keywords: Snakebite envenomation, antivenom, pregnancy, maternal morbidity, fetal morbidity.

Introduction

Snakebite envenomation (SBE) is a serious global public health problem, affecting approximately 2.7 million people, with more than 100,000 deaths per year, predominantly tropical low- and middle-income countries (1). In Brazil, 25,432 cases occurred in 2021 (2). In the Amazon region, cases have an incidence 4 times higher than in the rest of the country (3,4). The burden of SBEs has not received the attention from public health community, development agencies and governments, and was properly categorized as a neglected tropical disease (5). Most SBE reporting systems are fragile and underestimate the actual numbers and case-fatalities (6). Better epidemiological surveillance is necessary to assess the extent of this important public health problem to improve prevention and treatment interventions. Most deaths and sequelae from snakebites are preventable by interventions such as making antivenom widely available in community health centers (7,8).

The SBEs caused by *Bothrops* snakes, in general, are characterized by local (pain, swelling, blisters and bleeding from the bite site) and systemic (vomiting, consumption coagulopathy, and spontaneous bleeding) manifestations (9,10). Secondary complications, namely secondary bacterial infections, necrosis, compartment syndrome, and acute renal failure are common (11–14). To prevent severe cases, antivenom treatment must be administered quickly. In the Amazonia, antivenom treatment is available only at urban health units, with time to medical care taking hours or even days after bite. In this scenario of poor access to medical care, use traditional practices, such as herb preparations, incisions at the bite site, application of black stones and tourniquets, are often observed (15–17), and may contribute to severity and deaths (18).

In Brazil, as observed in other parts of the world, SBEs mainly affect male rural workers of working age (19). Even if less affected, women are also exposed to SBEs, especially in the rural areas, with cases in childbearing women, including during pregnancy (3,20). When affected by SBEs, maternal or neonatal effects may be observed, such as abortion, placental abruption, anticipation of labor, fetal malformations, maternal death, and fetal or neonatal death (16-20). Although these events are important and maternal death has an impact on the family and community, most of the information in the literature is based on case reports and small case series (21). The absence of robust evidence may mask the actual burden of envenomation in pregnant women and make clinical management difficult.

In this study, we describe clinical information and outcomes associated with snakebites in women of childbearing age and pregnant women in the state of Amazonas, Western Brazilian Amazonia, from 2007 to 2021.

Methods

Ethics aspects

This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and the guidelines of Good Clinical Practice of the International Harmonization Conference. The study was approved by the Ethics Review Board (ERB) of the *Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado* (CAAE:

52805821.4.0000.5016). The ERB gave a waiver for informed consent. After database linkages, the final dataset was anonymized before statistical analysis.

Study site

The State of Amazonas is located in the western Brazilian Amazon, comprising an area of 1,559,167.878 km² (the biggest state of the country), with 62 municipalities. The estimated population of the state was 4,269,995 inhabitants in 2021, with 80% living in urban zones and 20% in rural, riverine and indigenous areas. Approximately 50% of the population lives in the state capital, Manaus. The state has a reduced coverage of highways and roads, with much of the transport made by river. The state is densely covered by an evergreen rain forest, standing out the upland forests (*terra firme* forest), floodplains (*várzeas*) and flooded areas (*igapós*).

In 2021, 1,996 cases were reported in the state of Amazonas (~50 cases/100,000 inhabitants), in the Western Brazilian Amazonia, with 90% of cases caused by the Amazonian lance head (*Bothrops atrox*) (2,19). In this state, 78 registered health units provide antivenom treatment free of charge, in the 62 municipalities of the state. SBE cases are compulsorily recorded in structured forms available on-line as part of the Brazilian Ministry of Health (MoH)'s Reporting Information System (*SINAN*).

Study design

This is a concurrent, cohort study, based on surveillance data from SBE patients treated in health units of the state of Amazonas and reported to SINAN, between January 2007 and December 2021. In this study, exposure was defined as a SBE episode, according to the Brazilian MoH guideline (22). The predictor variables age, education (in years of schooling), self-reported ethnicity, occurrence zone (rural/urban/periurban), association with work activities, time from bite to medical assistance (in hours), anatomical bite site, type of envenomations, local and systemic manifestations, clotting test result, severity classification, antivenom treatment were also used.

Outcomes

The present study was designed to estimate the risk of (i) severe SBE cases, life-threatening snakebites, with severe bleeding, hypotension/shock and/or acute renal failure, as reported to *SINAN* database (23); (ii) maternal SBE-related case-fatalities, defined as deaths reported as X.29, X.28, R98 and R99 according the ICD10-10th revision, as reported to the Mortality Information System (*SIM*) (24); (iii) low birth weight, defined by WHO as weight at birth of < 2500 grams (5.5 pounds) (25), as reported to Live Birth Information System (*SINASC*); (iv) preterm birth, defined as babies born alive before 37 weeks of pregnancy are completed, as reported to *SINASC*. There are sub-categories of preterm birth, based on gestational age: extremely preterm (less than 28 weeks), very preterm (28 to 32 weeks), moderate to late preterm (32 to 37 weeks) (26); (v) fetal deaths, which refer to the intrauterine death of a fetus at any time during pregnancy (27); (vi) neonatal deaths, death of live newborn before the age of 28 completed days (28), as reported to *SIM*; and (vii) perinatal mortality, defined as the sum of fetal and neonatal deaths (28).

Data processing and record linkage strategy

The database variables were standardized by removing special characters such as punctuation, prepositions, and graphic accents. Dates of birth have been changed to “day-month-year” format. In order to only assess information from women of childbearing age (10-49 years) (29), SBEs in males, women out of the childbearing age, dry bites and cases of bites by non-venomous snakes were excluded of the *SINAN* database. Gestational status was assessed in childbearing age women using *SINAN*, *SINASC* and *SIM* databases. Severity classification was obtained from *SINAN*. Case-fatality was assessed from *SIM* database. Pregnancy outcomes were also assessed from *SINASC* and *SIM* databases. The crossing of the *SINAN*, *SIM* and *SINASC* databases was performed by Record probabilist linkage with the “R” language, on the Rstudio 3.11.1 platform, “RecordLinkage” library and phonetic method and “Levenshtein”. Three linkages were made: (i) *SINAN* X *SIM* (pairing in identification of deaths of women of childbearing age), with blocking performed from the date of birth, “patient’s name” (*SINAN*) “deceased’s name” (*SIM*), “mother's

name” (*SINAN* and *SIM*) and “gender” (*SINAN* and *SIM*); (ii) *SINAN* X *SIM* (pairing to identify fetal or perinatal deaths) with the blocking performed from the surnames that were compared with the variables "patient's name" (*SINAN*), "mother's name" (*SIM*) and "city of residence” (*SINAN* and *SIM*); (iii) *SINAN* X *SINASC* (pairing for identification of complications in live births) with blocking of surnames and comparisons between the variables "patient's name" (*SINAN*), "mother's name" (*SINASC*) and "city of residence" (*SINAN* and *SINASC*). We obtained a final selection of pairs identified as likely to be from the same patients by automatic verification, applying a probability threshold (probability > 0.7) for all linkages. Pairs with score values > 0.3 were manually double-checked to identify other true pairs. A final identification was created for all included participants.

Data analysis

Descriptive statistics were used for demographic variables. Continuous variables presented as mean and standard deviation. Maternal and perinatal cases evolving to death were individually described. Student's t test was used to compare means, and Chi-square or Fisher's exact test were used to compare proportions, as appropriate. Crude odds ratio (OR) with its respective 95% confidence interval (95% CI) was determined in a univariate analysis. Logistic regression was used for the multivariate analyses and the adjusted OR (AOR) with 95% CI were also estimated. A log binomial multivariate generalized linear regression was performed using an automated forward stepwise estimation. All variables that were associated with dependent variables at a significance level of $P < 0.2$ in the univariate analysis were included in the multivariate analysis. Statistical significance was considered when $P < 0.05$ in the Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit test. The statistical analyses were carried out using R software (version 4.1.0).

Results

Participants' characteristics

Out of 36,786 SBEs reported in the state of Amazonas from 2007 to 2021, 3,297 (8.9%) occurred in women of childbearing age, of which 274 (8.3%) were pregnant

(Figure 1). Mostly sociodemographic and clinical aspects are similar in pregnant and non-pregnant women (Table 1). Mean age of pregnant women was significantly lower than that for non-pregnant women ($P < 0.01$). Most pregnant women affected by SBEs had *pardo* (58.9%) or Amerindian (34.1%) ethnicities, with 4-7 years of schooling (62.9%), and living in rural areas (82.8%). A total of 40% of the SBEs in pregnant women were related to work activities. Regarding time to medical assistance, 51.1% were admitted to health units within 3 hours after the snakebite. Bites were reported mostly in the lower limbs (87.1%). The Amazonian lancehead (*Bothrops*) was responsible by 73.7% of the cases. Pain, edema and ecchymosis were the major local manifestations. The most common local complications were secondary bacterial infections (2.7%) and necrosis (2.0%). Unclottable blood was reported in 39.8% of the cases. Acute kidney injury was the major systemic complication (2.4%). A total of 47.3% of the cases presented moderate severity, and 88.0% received antivenom treatment.

Maternal outcomes

The frequency of severe cases was similar between pregnant (7.9%) and non-pregnant (8.7%) women with SBEs [$P = 0.87$; OR=0.96 (CI95% 0.59-1.55)] (Table 1). Secondary bacterial infection was less frequent in pregnant women in the univariate analysis, but this difference was not observed in the multivariate analysis. Case-fatality was 0.4% in pregnant women and 0.3% in non-pregnant women, with no statistical difference [$P = 0.76$; OR=1.38 (CI95% 0.17-11.03)] (Table 1).

Fatal SBE cases in women of childbearing ages are described in Table 2. Out of the nine women, one was in the first trimester of pregnancy. This pregnant woman was 39 years old, had Amerindian ethnicity and was resident in the municipality of Tabatinga. She was bitten in the foot by a *Bothrops* snake. On the hospital admission, the case was classified as severe and 8 vials of *Bothrops* antivenom was prescribed. She died one day after admission. Unfortunately, clinical description and cause of death were not available in the databases. Eight non-pregnant women also died during the study period, with five of Amerindian ethnicity, with ages ranging from 26 to 49 years. Major local complications were secondary bacterial infections and necrosis. Acute kidney failure was the more common systemic complication during

hospitalization. Acute respiratory failure, sepsis and acute kidney failure were the main immediate causes of death. Six women received antivenom treatment and two died without medical care (Table 2).

Perinatal outcomes

Among the 145 pregnant women affected by SBEs with information on pregnancy outcomes, 24 (16.5%) had perinatal complications during pregnancy. A total of 129 (47.1%) pregnant women with reports of SBEs during pregnancy had no pregnancy outcome information in the databases. The possible reasons for this difference are limitations of the surveillance of SBE cases due to errors in self-reporting pregnancy during SBE notification, or due to fetal deaths prior to week 20 of pregnancy, which are not reported in SIM or SINASC. Frequency of low birth weight and preterm birth were, respectively, 5.5 and 10.3%. Perinatal deaths were reported in a frequency of 5.5%, with 2.8% of fetal deaths and 2.8% of neonatal deaths. No sociodemographic or clinical variables were associated to poor pregnancy outcomes among pregnant women affected by SBEs (Table 3).

Low birth weight and preterm birth were observed in 5.9% and 10.0% of the live births, respectively. Frequency of perinatal death was 5.6%, with 2.8% each of fetal and neonatal deaths (Table 4). Snakebites during pregnancy were not associated to an increased risk of low birth weight and preterm birth. Comparing pregnant women affected by SBEs with all the other pregnant women, snakebites during pregnancy was significantly associated to fetal death [$P<0.01$; AOR=2.24 (95%CI 1.80-2.76)] and neonatal death [$P<0.01$; AOR=2.89 (95%CI 2.34-3.52)], after adjusting by age, schooling, and number of antenatal consultations (Table 4).

Fetal deaths occurred from 22-27 (two cases) to ≥ 42 weeks (one case). Three cases were attributed to *Bothrops*, and the three received antivenom. All the bites were reported in the first trimester of pregnancy. The four cases were classified as mild in severity. Causes of fetal death are detailed in Table 5. No maternal deaths were reported in this group. Vaginal delivery was reported in the four cases.

Neonatal deaths occurred from 1 to 16 hours after birth. Gestational age ranged from <22 weeks (in a extreme low birth weight newborn, with 315 grams) to 37-41 week weeks (a baby of 3,200 grams). Three pregnant women were bitten by *Bothrops* and

one by *Lachesis* snakes. Regarding clinical severity, one was mild, two moderate and one severe. The four women received antivenom treatment. Also, no maternal deaths were reported in this group. Cesarean delivery was reported in two cases (Table 5).

Discussion

In Amazonas, as well as in other Brazilian states or countries, women are less affected by SBEs, this is justified by the lower exposure to environments and activities favorable to bites such as fishing, livestock, and hunting (30). Although snakebites in women are less frequent, the severity should not be neglected. In pregnant women, SBEs can cause consequences, such as tissue damage, pain, swelling, anaphylactic reaction, tissue necrosis and functional loss of limbs. More serious effects include hypotension, coagulopathies, falling fibrinogen and platelet levels, miscarriages, placental abruption, early labor, and fetal malformations (20,31–33). Although envenomation in pregnant women has important consequences for both the mother and the fetus or neonate, studies related to the subject are scarce and there are no accurate estimates of the number of cases of snakebites in women of childbearing age and pregnant women, as well as the risk factors to mother and fetus or neonate and important outcomes, such as maternal death or death of the fetus or neonate. In the present study, we estimated the number of women of childbearing age and pregnant women who suffered snake poisoning in Amazonas in a period of 15 years and whose case was reported in SINAN. In addition, we added clinical-demographic descriptions and risk factors for complications, maternal and fetal or neonatal deaths and we report cases with evolution to death of women of childbearing age or pregnant women and fetal or neonatal deaths.

During the study period, 3297 (8.9%) snakebites occurred in women of childbearing age and 274 (8.3%) in pregnant women. Case fatality rates were similar between pregnant and non-pregnant women, and fetal or neonatal losses were low, but present. Two hundred thirteen venomous snakebites in pregnant women were reported in the literature between 1966 and 2009 (33). The overall case-fatality rate in the pregnant females was approximately 4%, and the fetal loss rate was approximately 20%. Unlike the rates reported in the literature, it is important to consider that the real number of SBEs can be underestimated, although notification has been mandatory in

Brazil, notification since 1998 (34). Failure to seek medical assistance, due to the absence of symptoms, distance from the health care location, use of traditional medicinal practices may be related to low notification of cases, but it is important to remember that these can be aggravating causes of the accident, since may delay antivenom treatment (13,35).

In pregnant women, delay in proper clinical management can result in serious outcomes, such as death of both the mother and the fetus or neonate or important morphological changes, such as hydrocephalus and bad formations (36,37). We did not find differences in the time of seeking care between pregnant and non-pregnant women. However, it is important to highlight that woman tended to seek medical assistance in the first 3 hours after the accident, a time that is considered short when compared to accidents that occur in men in the same region (5.47), evidencing, as in other studies with different aggravations, that women are more careful with their health (38). For pregnant women, access to care and use of antivenom must be fast (39). There is no restriction for antivenom administration to pregnant women (39). Although important, 25% of pregnant women did not receive antivenom, which may have contributed to a slightly higher percentage of mortality than in non-pregnant women, although these differences are not statistically significant.

In the Amazon, the main accidents are the *Bothrops* (40,41). *Bothrops* envenomations trigger important physiological imbalances in coagulation, blood pressure, renal and respiratory function, for example (42). Respiratory failure, obstetric bleeding with progression to anemia, septicemia, secondary infection, and acute renal failure (37) are the main complications in pregnant women who have suffered snake poisoning (43,44). Although these complications were found in pregnant women, they did not differentiate between pregnant and non-pregnant, potentially due to a balance between factors associated with poisoning and those associated with pregnancy. During pregnancy, the pregnant woman undergoes significant anatomical and physiological changes, which include (i) an increase in plasma volume with a consequent increase in the mass of red blood cells and a drop in the concentration of hemoglobin, hematocrit and red blood cell counts; (ii) alterations of the coagulation system with a physiological state of hypercoagulability; (iii) adaptive changes in the renal vasculature; (iv) increased renal plasma flow and glomerular filtration rate and others (45). In general, in intoxications, these functions would be deregulated and may have been counterbalanced by physiological changes

typical of pregnancy, which would justify the absence of differential clinical symptoms between pregnant and non-pregnant women.

The venom extends to areas beyond the bite site and by molecular mechanisms, yet unknown, cross the placenta and cause medical complications to the fetus or neonate (33,45,48–50). Pregnant women who suffered snakebites were 2.19 and 2.79 times more at risk for fetal death and neonatal death, respectively. The causes attributed to death were septicemia, respiratory failure and/or distress, specified complications of labor, birth defects, fetus and neonates affected by maternal trauma, placental abruption and hemorrhage, renal failure, and meconium aspiration. The fetus of pregnant women who have suffered accidents are at severe risk of hypoxia, demise and death (51–53). Complications of fetal hypoxia/anoxia are among the leading causes of fetal death (54). Hypoxia, secondary to placental dysfunction, plays an important role in most fetal deaths, but the evidence is indirect and an understanding of the causes of hypoxia and the intermediate steps between fetal hypoxia and fetal death are necessary (55). The consequence of hypoxia is the failure of the fetus to achieve its genetically determined growth potential. Intrauterine growth restriction is associated with distress and asphyxia and a 6- to 10-fold increased perinatal death (56–58) Despite the worldwide frequency of stillbirths due to different conditions, such as infection diseases, the subsequent implications are neglected and underestimated (59). Fetal or neonatal losses are painful experiences that have biological, psychological, social, and spiritual consequences for parents and family members (60–63). The indirect and intangible costs of stillbirths are extensive and are usually covered only by families. This issue is particularly onerous for those with few resources (64), such rural populations in the interior of the Amazon.

Like all studies with secondary and retrospective databases, this study has limitations related to the quality and completeness of the information. The absence of a unique identifier that facilitates the search for information on the same individual in different banks is another limiting point (65,66), however in this study we used record probabilistic linkage to pair the banks and ensure the correct and accurate identification of the individuals. This processed has high sensitivity and specificity when used for probabilistic linking of public health dataset (67).

Conclusion

In conclusion, although the snakebite of pregnant women is low, outcomes such as maternal death and especially risk of death in fetuses and neonates cannot be neglected.

Table legends

Table 1. Demographic and clinical aspects between pregnancy and women of childbearing age.

Table 2. Characteristics of the fatal snakebite envenomation cases in women of childbearing age.

Table 3. Demographic and clinical aspects between pregnancy with complications and no complications.

Table 4. Perinatal outcomes in pregnant women affected by snakebite envenomations and other pregnant women.

Table 5. Characteristics of the perinatal deaths related to snakebite envenomation in pregnant women.

Figure legends:

Figure 1. Study flowcharts, with absolute numbers and frequencies of snakebite envenomations in childbearing age and pregnant women, and maternal and perinatal outcomes. *SINAN*: Case Reporting Information System; *SINASC*: Live Birth Information System; *SIM*: Mortality Information System.

Funding: J.S., M.P., F.R. and W.M.M. were funded by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq productivity scholarships). W.M. was funded by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas (PRÓ-

ESTADO, call 011/2021 - PCGP/FAPEAM, call 010/2021 - CT&I ÁREAS PRIORITÁRIAS, call 003/2022 - PRODOC/FAPEAM, and POSGRAD) and by the Ministry of Health, Brazil (proposal No. 733781/19-035). F.M. is funded by Fiocruz (Inova scholarship).

Acknowledgments: We would like to the technicians of the *Fundação de Vigilância em Saúde do Amazonas Dra. Rosemary Costa Pinto* for providing informations used in this manuscript.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Noutsos T, Currie BJ, Wijewickrama ES, Isbister GK. Snakebite Associated Thrombotic Microangiopathy and Recommendations for Clinical Practice. *Toxins* (Basel). 2022;14(1):1–18.
2. Saúde M da S. Doenças e Agravos de Notificação – 2007 em diante (SINAN) – DATASUS [Internet]. [cited 2022 May 30]. Available from: <https://datasus.saude.gov.br/aceso-a-informacao/doencas-e-agravos-de-notificacao-de-2007-em-diante-sinan/>
3. Roriz KRPS, Zaqueo KD, Setubal SS, Katsuragawa TH, da Silva RR, Fernandes CFC, et al. Epidemiological study of snakebite cases in Brazilian western Amazonia. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2018;51(3):338–46.
4. da Silva TB, Aly J, Figueira M, da Gama Araújo CM, de Sousa IKF, Tonin AA, et al. Epidemiological Aspects of Snakebites in the State of Amazonas, Brazil, From 2007 To 2017. *Journal of Tropical Pathology*. 2021;50(4):315–26.
5. Chippaux JP, Massougbdji A, Habib AG. The WHO strategy for prevention and control of snakebite envenoming: A sub-Saharan Africa plan. *Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases*. 2019;25(December 2019):4–9.
6. Fizon JT, Bochner R. Subnotificação de acidentes por animais peçonhentos registrados pelo SINAN no Estado do Rio de Janeiro no período de 2001 a 2005. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2008 Mar;11(1):114–27.
7. Monteiro WM, de Farias AS, Val F, Neto AVS, Sachett A, Lacerda M, et al. Providing Antivenom Treatment Access to All Brazilian Amazon Indigenous Areas:

- 'Every Life has Equal Value.' *Toxins* (Basel) [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Jun 20];12(12):772. Available from: [/pmc/articles/PMC7762137/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3711137/)
8. Schneider MC, Min KD, Hamrick PN, Montebello LR, Ranieri TM, Mardini L, et al. Overview of snakebite in Brazil: Possible drivers and a tool for risk mapping. *PLOS Neglected Tropical Diseases* [Internet]. 2021 Jan 25 [cited 2022 Jun 20];15(1):e0009044. Available from: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0009044>
 9. Nina-Cueva O, Olazabal-Chambilla D, Quispe-Arpasi J, Alzamora-Sánchez A, Gomes-Helena M, Huancahuire-Vega S. Caracterización bioquímica del veneno de la serpiente *Bothrops roedingeri* Mertens, 1942, y sus actividades edematógena, hemorrágica y miotóxica. *Biomédica*. 2020;40(4):682–92.
 10. Larréché S, Chippaux JP, Chevillard L, Mathé S, Résière D, Siguret V, et al. Bleeding and thrombosis: Insights into pathophysiology of bothrops venom-related hemostasis disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(17).
 11. Albuquerque PLMM, Jacinto CN, Silva Junior GB, Lima JB, Veras MDSB, Daher EF. Lesão renal aguda causada pelo veneno das cobras *Crotalus* e *Bothrops*: Revisão da epidemiologia, das manifestações clínicas e do tratamento. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*. 2013;55(5):295–301.
 12. Albuquerque PLMM, Paiva JHHGL, Martins AMC, Meneses GC, da Silva GB, Buckley N, et al. Clinical assessment and pathophysiology of *Bothrops* venom-related acute kidney injury: A scoping review. *Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases*. 2020;26(January 2020):1–17.
 13. Silva FS, Ibiapina HNS, Neves JCF, Coelho KF, Barbosa FBA, Lacerda MVG, et al. Severe tissue complications in patients of bothrops snakebite at a tertiary health unit in the Brazilian Amazon: Clinical characteristics and associated factors. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2021;54:1–5.
 14. Sachett JAG, da Silva IM, Alves EC, Oliveira SS, Sampaio VS, do Vale FF, et al. Poor efficacy of preemptive amoxicillin clavulanate for preventing secondary infection from *Bothrops* snakebites in the Brazilian Amazon: A randomized controlled clinical trial. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2017;11(7):1–21.
 15. de Moura VM, da Costa Guimarães N, Batista LT, Freitas-de-Sousa LA, de Sousa Martins J, de Souza MCS, et al. Assessment of the anti-snakebite properties of extracts of *Aniba fragrans* Ducke (Lauraceae) used in folk medicine as

- complementary treatment in cases of envenomation by *Bothrops atrox*. *Journal of Ethnopharmacology*. 2018;213(September 2017):350–8.
16. Chuat M, Alcoba G, Eyong J, Wanda F, Comte E, Nkwescheu A, et al. Dealing with snakebite in rural Cameroon: A qualitative investigation among victims and traditional healers. *Toxicon X* [Internet]. 2021;9–10:100072. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.toxcx.2021.100072>
 17. Ribeiro LA, Jorge MT. Acidente por serpentes do gênero *Bothrops*: série de 3.139 casos. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1997;30(6):475–80.
 18. Fita DS, Neto EMC, Schiavetti A. “Offensive” snakes: cultural beliefs and practices related to snakebites in a Brazilian rural settlement. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*. 2010;6:1–13.
 19. Feitosa ES, Sampaio V, Sachett J, de Castro DB, Noronha M das DN, Lozano JLL, et al. Snakebites as a largely neglected problem in the Brazilian Amazon: Highlights of the epidemiological trends in the state of Amazonas. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015;48(Suppl I):34–41.
 20. Adewole AA, Ugiagbe OA, Onile TG, Joseph GA, Kassim OD, Medupin PF, et al. Snake bite in third trimester of pregnancy with systemic envenomation and delivery of a live baby in a low resource setting: A case report. *Case Reports in Women’s Health* [Internet]. 2017;16(1):14–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crwh.2017.10.001>
 21. Viana R da C, Novaes MRCG, Calderon IMP. Mortalidade Materna - Uma abordagem atualizada. *Com Ciências Saúde*. 2011;22(1):141–52.
 22. Brasil M da S. Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos. *Revista Baiana de Saúde Pública*. 2001. 76 p.
 23. Da M, Brasília -DF S, Rotinas NE. Sistema de Informação de Agravos de Notificação [Internet]. 2007 [cited 2022 Jun 20]. p. 1–70. Available from: <http://www.saude.gov.br/editora>
 24. Brasil MDS, Fundação Nacional da Saúde. Manual de Procedimento do Sistema de Informações sobre Mortalidade. Manual de Procedimentos do Sistema de Informações sobre Mortalidade. 2001;Volume 1(1ª edição):36.
 25. Low birth weight [Internet]. [cited 2022 Jun 20]. Available from: <https://www.who.int/data/nutrition/nlis/info/low-birth-weight>

26. Nascimento prematuro [Internet]. [cited 2022 Jun 20]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
27. CID-11 para Estatísticas de Mortalidade e Morbidade [Internet]. [cited 2022 Jun 22]. Available from: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f505744734>
28. Neonatal and Perinatal Mortality Country, Regional and Global Estimates World Health Organization. 2006;
29. Ministério da Saúde. Estudo da mortalidade de mulheres de 10 a 49 anos, com ênfase na mortalidade materna. 2006. p. 1–130.
30. Maciel Salazar GK, Saturnino Cristino J, Vilhena Silva-Neto A, Seabra Farias A, Alcântara JA, Azevedo Machado V, et al. Snakebites in “Invisible Populations”: A cross-sectional survey in riverine populations in the remote western Brazilian Amazon. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(9):e0009758.
31. Chang CG, Jaynes C, Fernández MC, Hougen ST. Pit viper envenomation in pregnancy: A case report and literature review. *Journal of Emergency Medicine*. 2006;30(2):167–9.
32. Lankoandé M, Djiguemde NNW, Mion G, Oubian S, Zoundi MW, Bonkougou P. Snakebite Envenomation during a Third Trimester of Pregnancy: A Case Report. *Maternal-Fetal Medicine*. 2020;2(3):189–92.
33. Langley RL. Snakebite During Pregnancy: A Literature Review. *Wilderness and Environmental Medicine* [Internet]. 2010;21(1):54–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.wem.2009.12.025>
34. Ministério da Saúde, Pan American Health Organization, Fundação Oswaldo Cruz. A experiência brasileira em sistemas de informação em saúde. Vol. 1. 2009. 148 p.
35. Chippaux JP. Incidence and mortality due to snakebite in the Americas. Vol. 11, *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2017.
36. Langley RL. A review of venomous animal bites and stings in pregnant patients. *Wilderness and Environmental Medicine* [Internet]. 2004;15(3):207–15. Available from: [http://dx.doi.org/10.1580/1080-6032\(2004\)15\[207:AROVAB\]2.0.CO;2](http://dx.doi.org/10.1580/1080-6032(2004)15[207:AROVAB]2.0.CO;2)
37. Vikrant S, Parashar A. Case report: Snake bite-induced acute kidney injury: Report of a successful outcome during pregnancy. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2017;96(4):885–6.

38. Galvão, Jôse Ribas, Patty Fidelis de Almeida AM dos S, Bousquat A. Percursos e obstáculos na Rede de Atenção à Saúde: trajetórias assistenciais de mulheres em região de saúde do Nordeste brasileiro. *Cadernos de Saude Publica*. 2019;35(12):1–17.
39. Wang J. Neutrophils in tissue injury and repair. *Cell and Tissue Research*. 2018;371(3):531–9.
40. Magalhães A, Magalhães HPB, Richardson M, Gontijo S, Ferreira RN, Almeida AP, et al. Purification and properties of a coagulant thrombin-like enzyme from the venom of *Bothrops leucurus*. *Comparative Biochemistry and Physiology - A Molecular and Integrative Physiology*. 2007;146(4):565–75.
41. Monteiro WM, Contreras-Bernal JC, Bisneto PF, Sachett J, Mendonça da Silva I, Lacerda M, et al. *Bothrops atrox*, the most important snake involved in human envenomings in the amazon: How venomomics contributes to the knowledge of snake biology and clinical toxinology. *Toxicon X* [Internet]. 2020;6:100037. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.toxcx.2020.100037>
42. Amaral CFS, Rezende NA de, Silva OA da, Ribeiro MMF, Magalhães RA, Reis RJ dos, et al. Insuficiência renal aguda secundária a acidentes ofídicos botrópico e crotálico. Análise de 63 casos. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 1986;28(4):220–7.
43. Wong O, Lam T, Fung H, Choy C. Five-year experience with Chinese cobra (*Naja atra*)-related injuries in two acute hospitals in Hong Kong. 2010 [cited 2022 May 31]; Available from: www.hkmj.org
44. Costal-Oliveira F, Stransky S, Guerra-Duarte C, Naves de Souza DL, Vivas-Ruiz DE, Yarlequé A, et al. L-amino acid oxidase from *Bothrops atrox* snake venom triggers autophagy, apoptosis and necrosis in normal human keratinocytes. *Scientific Reports* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2022 May 31];9(1). Available from: [/pmc/articles/PMC6349910/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/349910/)
45. Odotayo A, Hladunewich M. Obstetric nephrology: renal hemodynamic and metabolic physiology in normal pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2012 Dec 1 [cited 2022 Jun 22];7(12):2073–80. Available from: <https://cjasn.asnjournals.org/content/7/12/2073>

46. Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovascular Journal of Africa* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2022 Jun 20];27(2):89. Available from: /pmc/articles/PMC4928162/
47. Otero-Patiño R. Epidemiological, clinical and therapeutic aspects of Bothrops asper bites. *Toxicon*. 2009;54(7):998–1011.
48. Ramirez-Cruz MP, Smolinske SC, Warrick BJ, Rayburn WF, Seifert SA. Envenomations during pregnancy reported to the national poison data system, 2009–2018. *Toxicon* [Internet]. 2020;186(August):78–82. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2020.07.029>
49. Moore EC, Porter LM, Ruha AM. Rattlesnake venom-induced recurrent coagulopathy in first trimester pregnant women – Two Cases. *Toxicon* [Internet]. 2019;163(December 2018):8–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2019.03.006>
50. Sarkar S, Bhattacharya P, Paswan A. Snakebite in pregnancy: Preliminary study. *British Journal of Anaesthesia* [Internet]. 2008;101(1):128–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aen157>
51. David A, Padmaja P. Snake bite in pregnancy-case report and review of literature. *International Journal of Pregnancy & Child Birth* [Internet]. 2017 Mar 6 [cited 2022 Jun 20];Volume 2(Issue 1):21–3. Available from: <https://medcraveonline.com/IPCB/IPCB-02-00010.php>
52. Aguilera Valderrama AA. Envenomations: Snakes Bites and Scorpion Stings. *Obstetric Catastrophes* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jun 20];299–311. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-70034-8_23
53. Chiang LC, Tsai WJ, Liu PY, Ho CH, Su HY, Lai CS, et al. Envenomation by *Trimeresurus stejnegeri stejnegeri*: clinical manifestations, treatment and associated factors for wound necrosis. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases* [Internet]. 2020 Sep 18 [cited 2022 Jun 20];26. Available from: <http://www.scielo.br/j/jvatitd/a/7ZGy6jXv58D6nrvT8XFfsJN/?lang=en>
54. Ream M, Ray AM, Chandra R, Chikaraishi DM. Early fetal hypoxia leads to growth restriction and myocardial thinning. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* [Internet]. 2008 Aug [cited 2022 Jun 20];295(2):R583. Available from: /pmc/articles/PMC2519936/

55. Pacora P, Romero R, Jaiman S, Erez O, Bhatti G, Panaitescu B, et al. Mechanisms of Death of Structurally Normal Stillbirths. *J Perinat Med* [Internet]. 2019 Feb 2 [cited 2022 Jun 20];47(2):222. Available from: [/pmc/articles/PMC6349478/](#)
56. Lueder FL, Kim SB, Buroker CA, Bangalore SA, Ogata ES. Chronic maternal hypoxia retards fetal growth and increases glucose utilization of select fetal tissues in the rat. *Metabolism*. 1995;44(4):532–7.
57. Ream M, Ray AM, Chandra R, Chikaraishi DM. Early fetal hypoxia leads to growth restriction and myocardial thinning. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* [Internet]. 2008 Aug [cited 2022 Jun 20];295(2):R583. Available from: [/pmc/articles/PMC2519936/](#)
58. Hutter D, Kingdom J, Jaeggi E. Causes and Mechanisms of Intrauterine Hypoxia and Its Impact on the Fetal Cardiovascular System: A Review. *International Journal of Pediatrics* [Internet]. 2010 [cited 2022 Jun 20];2010:1–9. Available from: [/pmc/articles/PMC2963133/](#)
59. Heazell AEP, Siassakos D, Blencowe H, Burden C, Bhutta ZA, Cacciatore J, et al. Stillbirths: economic and psychosocial consequences. *The Lancet* [Internet]. 2016 Feb 6 [cited 2022 Jun 3];387(10018):604–16. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673615008363/fulltext>
60. Fernández-Sola C, Camacho-ávila M, Hernández-Padilla JM, Fernández-Medina IM, Jiménez-López FR, Hernández-Sánchez E, et al. Impact of Perinatal Death on the Social and Family Context of the Parents. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet]. 2020 May 2 [cited 2022 Jun 8];17(10). Available from: [/pmc/articles/PMC7277582/](#)
61. Heazell AEP, Siassakos D, Blencowe H, Burden C, Bhutta ZA, Cacciatore J, et al. Stillbirths: economic and psychosocial consequences. *The Lancet* [Internet]. 2016 Feb 6 [cited 2022 Jun 8];387(10018):604–16. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673615008363/fulltext>
62. Fernández-Alcántara M, Cruz-Quintana F, Pérez-Marfil N, Robles-Ortega H. Factores psicológicos implicados en el Duelo Perinatal. *Index de Enfermería* [Internet]. 2012 [cited 2022 Jun 8];21(1–2):48–52. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1132-12962012000100011&lng=es&nrm=iso&tlng=es

63. Rosenbaum JL, Smith JR, Zollfrank R. Neonatal end-of-life spiritual support care. *Journal of Perinatal and Neonatal Nursing* [Internet]. 2011 Jan [cited 2022 Jun 8];25(1):61–9. Available from: https://journals.lww.com/jpnnjournal/Fulltext/2011/01000/Neonatal_End_of_Life_Spiritual_Support_Care.14.aspx
64. Heazell AEP, Siassakos D, Blencowe H, Burden C, Bhutta ZA, Cacciatore J, et al. Stillbirths: economic and psychosocial consequences. *The Lancet* [Internet]. 2016 Feb 6 [cited 2022 Jun 8];387(10018):604–16. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673615008363/fulltext>
65. da Silveira DP, Artmann E. Accuracy of probabilistic record linkage applied to health databases: Systematic review. *Revista de Saude Publica*. 2009;43(5):875–82.
66. Sayers A, Ben-Shlomo Y, Blom AW, Steele F. Probabilistic record linkage. *International Journal of Epidemiology*. 2016;45(3):954–64.
67. Victoria C, Guerra C, Maia Da Silva B, Müller P, Clarys Baia-Da-Silva D, Antônio M, et al. HIV infection increases the risk of acquiring *Plasmodium vivax* malaria: a 4-year cohort study in the Brazilian Amazon HIV and risk of vivax malaria. *Scientific Reports* 2022 12:1 [Internet]. 2022 May 31 [cited 2022 Jun 3];12(1):1–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-13256-4>

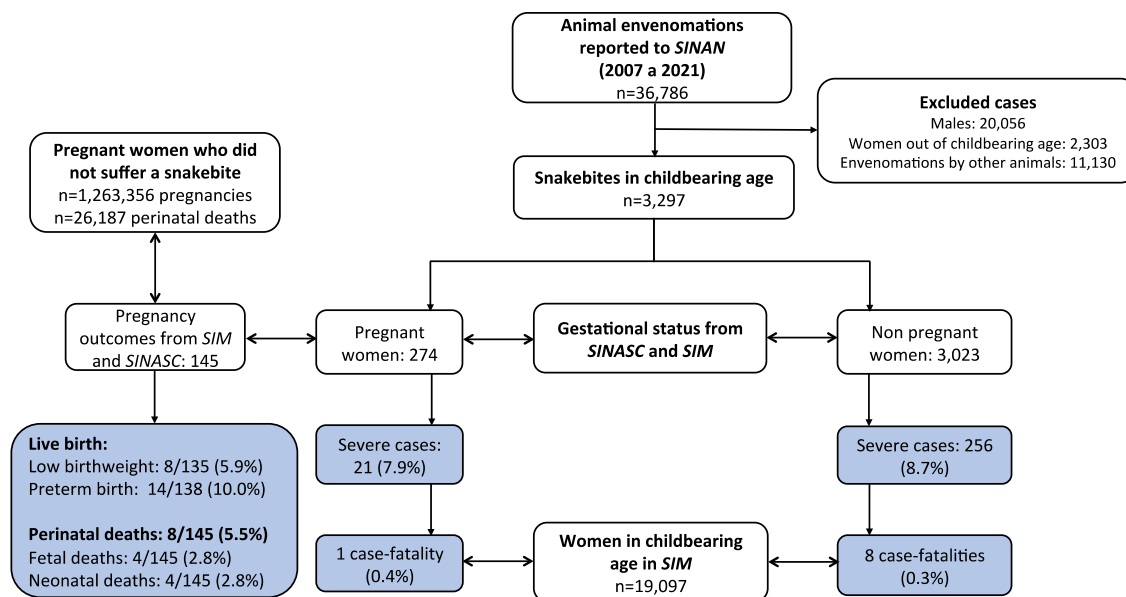


Figure 1. Study flowcharts, with absolute numbers and frequencies of snakebite envenomations in childbearing age and pregnant women, and maternal and perinatal outcomes. *SINAN*: Case Reporting Information System; *SINASC*: Live Birth Information System; *SIM*: Mortality Information System.

Table 1. Demographic and clinical aspects between pregnancy and women of childbearing age.

Variables	Total, n, % n = 3,297	Pregnant, n,% n = 274	Non-pregnant,n,% n = 3,023	P	OR (95%CI)
Mean age (±SD)	28.3 (10.7)	25.7 (9.3)	28.5 (10.8)	<0.01	0.97 (0.96-0.99)
Ethnicity (n=3,262)					
White	110 (3.4)	2.6	3.4	1	1
Black	84 (2.6)	3.7	2.5	0.18	1.99 (0.72-5.46)
Asian	13 (0.4)	0.7	0.4	0.25	2.67 (0.49-14.50)
<i>Pardo</i>	2,205 (67.6)	58.9	68.4	0.74	1.14 (0.52-2.50)
Amerindians	850 (26.1)	34.1	25.3	0.15	1.78 (0.80-3.96)
Education (in years) (n=2,357)					
0-4	227 (9.6)	11.9	9.4	1	1
4-7	1,366 (58.0)	62.9	57.5	0.54	0.86 (0.55-1.37)
8-15	488 (20.7)	19.3	20.8	0.25	0.73 (0.43-1.25)
16-18	251 (10.6)	5.4	11.1	0.01	0.39 (0.19-0.81)
>18	25 (1.1)	0.5	1.1	0.32	0.35 (0.05-2.72)
Ocurrence zone (n=3,261)					
Urban	479 (14.7)	16.5	14.5	1	1
Rural	2,738 (84.0)	82.8	84.1	0.41	0.87 (0.62-1.22)
Periurban	44 (1.3)	0.7	1.4	0.29	0.46 (0.11-1.96)
Work-related snakebite (n=3,196)	1,195 (37.0%)	40.0	37.0	0.53	1.08 (0.83-1.41)
Time from bite to medical assistance (in hours) (n=3,160)					
0-3	1,561 (49.4)	51.1	49.2	1	1
3-12	1,078 (34.1)	31.6	34.3	0.40	0.88 (0.66-1.17)
12-24	282 (8.9)	8.6	8.9	0.75	0.93 (0.58-1.47)
>24	239 (7.6)	8.6	7.5	0.64	1.11 (0.70-1.77)
Bite site (3,271)					
Head	32 (1.0)	1.5	0.9	1	1
Upper limbs	404 (12.4)	11.0	12.5	0.31	0.56 (0.18-1.71)
Lower limbs	2,827 (86.4)	87.1	86.4	0.41	0.64 (0.22-1.85)
Trunk	8 (0.2)	0.4	0.2	1	1 (0.10-10.41)
Type of envenomations (n=3,297)					
<i>Bothrops</i>	2,465 (74.8)	73.7	74.9	1	1
<i>Crotalus</i>	14 (0.4)	0.0	0.5	1	1
<i>Micrurus</i>	15 (0.5)	0.0	0.5	1	1
<i>Lachesis</i>	459 (13.9)	14.6	13.9	0.71	1.06 (0.75-1.52)
Unknown	344 (10.4)	4.4	3.1	0.27	1.41 (0.76-2.62)

Local manifestations (3,051)

Pain	2,985 (97.8)	98.8	97.7	0.27	1.93 (0.60-6.18)
Edema	2,477 (81.3)	78.7	81.6	0.26	0.83 (0.61-1.14)
Ecchymosis	497 (16.4)	16.3	16.4	0.97	0.99 (0.70-1.41)
Necrosis	64 (2.1)	2.0	2.1	0.23	2.14 (0.66-7.01)
Secondary bacterial infection	178 (5.9)	2.7	6.1	0.03	0.43 (0.20-0.92)
Compartment syndrome	26 (0.9)	0.8	0.9	0.89	0.90 (0.21-3.87)

Systemic manifestations (3,018)

Acute kidney injury	69 (2.3)		3.2	0.88	1.05 (0.45-2.46)
Respiratory failure	11 (0.4)	0.8	0.3	0.24	2.48 (0.53-11.55)
Sepsis	6 (0.2)	0.4	0.2	0.46	2.22 (0.25-19.15)
Shock	6 (0.2)	0.0	0.2

Unclottable blood (2,090)

863 (41.3)	39.8	41.4	0.67	0.93 (0.67-1.28)
------------	------	------	------	------------------

Severity classification (3,178)

Mild	1,500 (47.2)	44.7	47.4	1	1
Moderate	1,401 (44.1)	47.3	43.8	0.30	1.14 (0.88-1.49)
Severe	277 (8.7)	7.9	8.7	0.87	0.96 (0.59-1.55)

Antivenom treatment (n=3,219)

2,847 (88.4)	88.0	88.5	0.58	1.02 (0.93-1.12)
--------------	------	------	------	------------------

Deaths from snakebites (3,297)

9 (0.3%)	1 (0.4%)	8 (0.3%)	0.76	1.38 (0.17-11.03)
----------	----------	----------	------	-------------------

Table 2. Characteristics of the fatal snakebite envenomation cases in women of childbearing age.

Ci	Age (years)	Place of residence	Race	Schooling	Perpetrating snake	Time to medical care (in hours)	Site of the bite	Blood clotting times	Clinical manifestations	Clinical classification on admission, antivenom treatment	Complications	Time until death (in days)	Immediate cause of death§
1#	39	Tabatinga, rural	Amerindian	Unknown	<i>Bothrops</i>	Unknown	Foot	Unknown	Unknown	Severe, 8 BA vials	Unknown	1	Unknown
2	44	Japurá, rural	Pardo	Incomplete elementary school	<i>Lachesis</i>	6	Foot	Unclottable	Pain, swelling, ecchymosis and vagal syndrome	Severe, 10 BA vials	Necrosis and secondary bacterial infection	1	Sepsis, respiratory distressed cardiac arrest
3	37	Santa Isabel do Rio Negro, rural	Amerindian	Incomplete elementary school	Unknown	Unknown	Leg	Unclottable	Pain and swelling¶	...	Unknown	Unassisted death	Unknown
4	26	Coari, rural	Pardo	Incomplete elementary school	<i>Bothrops</i>	12	Leg	Unknown	Pain, swelling and respiratory distress	Severe, 5 BA vials	Acute kidney injury	1	Respiratory failure
5	49	Manicoré, rural	Amerindian	Unknown	<i>Bothrops</i>	6	Leg	Unclottable	Pain, swelling and oliguria	Severe, 8 BA vials	Secondary infection and acute kidney failure	5	Acute post-hemorrhagic anemia

6	47	Beruri, rural	Amerindian	Unknown	<i>Bothrops</i>	...	Finger	Unclottable	Pain, swelling and ecchymosis¶	...	Unknown	Unassisted death	Unknow
7	45	Tabatinga, rural	Amerindian	Incomplete elementary school	<i>Bothrops</i>	3	Finger	Unknown	Pain and swelling	Mild, 6 BA vials	Unknown	12	Brain stroke
8	26	São Gabriel da Cachoeira, rural	Amerindian	Unknown	<i>Bothrops</i>	> 24	Leg	Unknown	Pain, swelling, ecchymosis and oliguria	Severe, 6 BA vials	Secondary bacterial infection and acute kidney failure	3	Acute respiratory failure, sepsis, acute kidney failure and muscle ischemic infarction
9	48	Manaus, urban	Pardo	Incomplete elementary school	<i>Bothrops</i>	> 24	Foot	Unknown	Pain and swelling	Severe, 16 BA vials	Secondary bacterial infection	23	Sepsis, pneumonia, acute kidney injury

#Pregnant women, first trimester of pregnancy, unknown number of antenatal consultations.

∃Lee-White clotting test.

¶Information by interviewing relatives.

§According Mortality Information System (*SIM*).

Abbreviation – BA: *Bothrops* antivenom.

Table 3. Demographic and clinical aspects between pregnancy with complications and no complications.

Characteristics	Total, % n=145	No complications n, % n=121	With complications#, n,% n=24	<i>P</i>	OR (95%CI)
Mean age (±SD)	25 (8.5)	24.9 (7.9)	25.7 (10.9)	0.67	1.01 (0.96-1.06)
Race (n=145)					
White	4 (2.8%)	3 (2.5%)	1 (4.2%)	...	1
Black	5 (3.4%)	4 (3.3%)	1 (4.2%)	0.86	0.75 (0.03-17.51)
Asian	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	...	1
<i>Pardo</i>	90 (62.1%)	76 (62.8%)	14 (58.3%)	0.62	0.55 (0.05-5.70)
Amerindian	44 (30.3%)	36 (29.8%)	8 (33.3%)	0.74	0.67 (0.06-7.27)
Education (in years) (n=104)					
0-4	12 (11.5%)	9 (10.8%)	3 (14.3%)	...	1
4-7	58 (55.8%)	44 (53.0%)	14 (66.7%)	0.95	0.95 (0.22-4.02)
8-15	27 (25.9%)	24 (28.9%)	3 (14.3%)	0.27	0.37 (0.06-2.21)
16-18	6 (5.8%)	5 (6.0%)	1 (4.8%)	0.69	0.60 (0.05-7.41)
>18	1 (1.0%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	...	1
Ocurrence zone (n=145)					
Urban	22 (15.2%)	18 (14.9%)	4 (16.7%)	...	1
Rural	121 (83.4%)	101 (83.5%)	20 (83.3%)	0.85	0.89 (0.27-2.91)
Periurban	2 (1.4%)	2 (1.7%)	0 (0.0%)	...	1
Time from bite to medical assistance (in hours) (n=141)					
0-3	76 (53.9%)	63 (53.8%)	13 (54.2%)	...	1
3-12	39 (27.7%)	35 (29.9%)	4 (16.7%)	0.33	0.55 (0.17-1.83)
12-24	11 (7.8%)	7 (6.00%)	4 (16.7%)	0.28	2.77 (0.70-10.85)
>24	15 (10.6%)	12 (10.3%)	3 (12.5%)	0.78	1.21 (0.29-4.90)
Work-related bite (n=135)					
48 (35.6%)	38 (34.2%)	10 (41.7%)	0.49	1.37 (0.56-3.38)	
Gestational age at the time of the bite (n=145)					
Trimester 1	11 (7.6%)	10 (8.3%)	1/24 (4.2%)	...	1
Trimester 2	26 (17.9%)	25 (20.7%)	1/24 (4.2%)	0.51	0.4 (0.02-7.03)
Trimester 3	13 (9.0%)	9 (7.4%)	4/24 (16.7%)	0.21	4.4 (0.41-47.5)
Unknown	95 (65.5%)	77 (63.6%)	18/24 (75.0%)	0.42	2.3 (0.28-19.45)
Bite site (n=145)					

Head	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	...	1
Upper limbs	14 (9.7%)	12 (9.9%)	2 (8.3%)	0.84	0.85 (0.17-4.12)
Lower limbs	129 (89.0%)	108 (89.3%)	21 (87.5%)	...	1
Trunk	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)	...	1
Local manifestations					
(n=136)					
Pain	134 (98.5%)	112 (98.2%)	22 (100.0%)	...	1
Edema	108 (80.0%)	90 (79.6%)	18 (81.8%)	0.82	1.15 (0.36-3.73)
Ecchymosis	20 (15.0%)	14 (12.6%)	6 (27.3%)	0.09	2.6 (0.87-7.75)
Necrosis	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	...	1
Secondary bacterial infections	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	...	1
Acute kidney injury	2/21 (9.5%)	2/18 (11.1%)	0 (0.0%)	...	1
Unclottable blood					
(n=88)					
Type of accident					
(n=145)					
<i>Bothrops</i>	109 (75.2%)	92 (76.0%)	17 (70.8%)	...	1
<i>Lachesis</i>	22 (15.2%)	17 (14.0%)	5 (20.8%)	0.42	1.59 (0.52-4.90)
Unknown	14 (9.6%)	12 (9.9%)	2/24 (8.4%)	0.79	1.35 (0.14-12.86)
Severity classification					
(n=140)					
Mild	60 (42.9%)	51 (43.6%)	9 (39.1%)	...	1
Moderate	71 (50.7%)	58 (49.6%)	13 (56.5%)	0.61	1.27 (0.5-3.22)
Severe	9 (6.4%)	8 (6.8%)	1 (4.3%)	0.76	0.71 (0.08-6.37)
Antivenom treatment					
(n=141)					

#Low birth weight, preterm birth, fetal deaths, and neonatal deaths.

Abbreviation: SD: standard deviation.

Table 4. Perinatal outcomes in pregnant women affected by snakebite envenomations and other pregnant women.

Variables	Overall	Snakebite envenomation during pregnancy		Univariate		Multivariate#	
		No	Yes	<i>P</i>	OR (95%CI)	<i>P</i>	AOR (95%CI)
Low birth weight	87,276/1,228,463 (7.1%)	87,268/1,228,328 (7.1%)	8/135 (5.9%)	0.48	0.78 (0.35-1.48)	1	...
Preterm birth	118,879/1,209,939 (9.8%)	118,865/1,209,801 (9.8%)	14/138 (10.0%)	0.90	1.04 (0.57-1.74)	1	...
Perinatal death	26,187/1,263,650 (2.1%)	26,179/1,263,505 (2.1%)	8/145 (5.6%)	<0.01	2.76 (1.24-5.27)	<0.01	2.58 (2.21-2.99)
Fetal death	13,569/1,263,650 (1.1%)	13,565/1,263,505 (1.1%)	4/145 (2.8%)	0.06	2.61 (0.80 – 6.19)	<0.01	2.24 (1.80-2.76)
Neonatal death	12,618/1,263,650 (1.0%)	12,614/1,263,505 (1.0%)	4/145 (2.8%)	0.04	2.81 (0.86 – 6.66)	<0.01	2.89 (2.34-3.52)

#Adjusted for age and education, and number of antenatal consultations.

Table 5. Characteristics of the perinatal deaths related to snakebite envenomation in pregnant women.

Case	Fetal or neonatal information							Maternal information									
	Place of birth	Gender	Lifetime	Weight (grams)	Apgar #	Pregnancy time (week)	Cause of death	Age	Place of residence	Ethnicity	Schooling	Number of antenatal consultations, type of delivery	Perpetrating snake	Clinical classification on admission, antivenom treatment	Site of the bite	Clinical description and blood clotting times	Gestational trimester of the snakebite
Fetal deaths																	
1	Residence	M	...	ND	...	≥ 42	Labor complications and congenital malformations	46	Maués, rural	Pardo	Complete elementary school	0, vaginal	<i>Bothrops</i>	Mild, 5 BLA vials	Foot	Unknown clinical signs, normal blood clotting	1
2	Hospital	F	...	1,850	...	32-36	Unspecified cause	18	Urucurituba, urban	Pardo	Complete elementary school	0, vaginal	<i>Bothrops</i>	Mild, 10 BA vials	Foot	Pain and swelling, and unclottable blood	1
3	Hospital	F	...	766	...	22-27	Placental detachment and hemorrhage, and maternal trauma	15	Parintins, rural	Pardo	Complete elementary school	0, vaginal	Unknown	Mild, no	Foot	Pain and swelling	1
4	Hospital	M	...	830	...	22-27	Extreme immaturity	40	Jutai, urban	Pardo	Complete elementary school	0, vaginal	<i>Bothrops</i>	Mild, 4 BA vials	Leg	Pain, swelling, ecchymosis, hypotension, vomiting, and normal blood clotting	1
Neonatal deaths																	
5	Hospital	M	5 h	3,200	ND	37-41	Bacterial sepsis and respiratory failure	42	Borba, rural	Amerindian	Complete elementary school	0, vaginal	<i>Bothrops</i>	Mild, 5 BLA vials	Foot	Pain, swelling, and unclottable blood	1
6	Hospital	M	4 h	1,135	4;7	22-27	Low weight	16	Parintins, rural	Pardo	Complete elementary school	0, vaginal	<i>Lachesis</i>	Moderate, 8 BLA vials	Foot	Pain, swelling, ecchymosis, and unclottable blood	1
7	Hospital	F	16 h	2,150	10;8	32-36	Heart malformation, congenital renal failure, and bacterial septicemia	39	Pauini, rural	Black	Illiterate	1, Cesarean	<i>Bothrops</i>	Moderate, 8 BA vials	Leg	Pain and swelling	2
8	Hospital	M	1 h	315	ND	<22	Respiratory failure, neonatal meconium aspiration, and bacterial septicemia	14	São Gabriel da Cachoeira, rural	Amerindian	Unknown	0, Cesarean	<i>Bothrops</i>	Severe, 12 BLA vials	Forearm	Pain, swelling and ecchymosis	1

F: female, M: male; h: hours; ND: not define

#At 1st and 5th minutes, respectively. §According Mortality Information System (SIM). ∃Lee-White clotting test.

Abbreviation – BA: *Bothrops* antivenom; BLA: *Bothrops-Lachesis* antivenom.

6 LIMITAÇÃO DO ESTUDO

- (i) Por se tratar de uma pesquisa com a utilização de método probabilístico, a falta de preenchimento ou o preenchimento inadequado das variáveis nas bases pode gerar a redução do número total de pares reais. Tal dificuldade já foi relatada em demais trabalhos utilizando técnicas de pareamento de bases de dados, como o *linkage*.
- (ii) O número de registros pode ser subestimado devido ao não registro de óbitos maternos, fetais ou neonatais em alguns casos. Além disso, não houve planejamento para a busca por registros alternativos, como em cartórios.

7 CONCLUSÃO

Com este estudo foi possível concluir que:

- (i) Entre 2007 e 2021, foram notificados 36.786 de acidentes ofídicos, sendo 3.297 (9%) ocorreram em mulheres em idade fértil e 274 (8,3%) em gestantes.
- (ii) Em gestantes, o risco de necrose extensa é 7,4 vezes maior.
- (iii) As taxas de gravidade (7,9% em gestantes versus 8,7% em não gestantes) e letalidade (0,4% em gestantes versus 0,3% em não gestantes) foram semelhantes entre os grupos.
- (iv) As gestantes que sofreram acidentes ofídicos apresentaram maior risco de óbito fetal e óbito neonatal.
- (v) Embora a ocorrência de acidentes ofídicos em gestantes seja baixa, desfechos como morte materna e principalmente risco de morte em fetos e neonatos não podem ser negligenciados.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADEWOLE, A. A.; UGIAGBE, O. A.; ONILE, T. G.; JOSEPH, G. A.; KASSIM, O. D.; MEDUPIN, P. F.; ADENIRAN, A. S. Snake bite in third trimester of pregnancy with systemic envenomation and delivery of a live baby in a low resource setting: A case report. **Case Reports in Women's Health**, vol. 16, no. 1, p. 14–17, 2017. DOI 10.1016/j.crwh.2017.10.001. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crwh.2017.10.001>.
- ALBUQUERQUE, P. L. M. M.; PAIVA, J. H. H. G. L.; MARTINS, A. M. C.; MENESES, G. C.; DA SILVA, G. B.; BUCKLEY, N.; DAHER, E. D. F. Clinical assessment and pathophysiology of Bothrops venom-related acute kidney injury: A scoping review. **Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases**, vol. 26, no. January 2020, p. 1–17, 2020. <https://doi.org/10.1590/1678-9199-jvatitd-2019-0076>.
- ALMEIDA, M. F. de; ALENCAR, G. P. Informações em saúde: Necessidade de introdução de mecanismos de gerenciamento dos sistemas. **Informe Epidemiológico do Sus**, vol. 9, no. 4, p. 241–249, 2000. <https://doi.org/10.5123/s0104-16732000000400003>.
- AMÉLIO, F. D.; VIGERELLI, H.; ROSSAN, Á.; PRIETO, D. B.; KERKIS, I. Bothrops moojeni venom and its components – an overview. **Journal of venom research**, vol. 11, p. 26–33, 2021. .
- ARAÚJO, Y. B. de; REZENDE, L. C. M.; QUEIROGA, M. M. D. de; SANTOS, S. R. dos. Sistemas de Informação em Saúde: inconsistências de informações no contexto da Atenção Primária. **Journal of Health Informatics**, vol. 8, no. 5, p. 164–170, 2016. .
- BARROS, M. N. C.; LOGRADO, T. Saúde da mulher na gravidez: uma revisão bibliográfica . 2020. Available at: <https://revista.unitins.br/index.php/extensao/article/view/2040/1732>. Accessed on: 27 Jun. 2022.
- BERNADE, P. S.; TURCI, L. C. B.; MACHADO, R. A. **Serpentes do Alto Juruá, Acre - Amazônia Brasileira**. [S. l.: s. n.], 2017. vol. 1966, .
- BERNARDE, P. S. Serpentes peçonhentas e acidentes ofídicos no Brasil. **Anolis books**, , p. 223, 2014a. .
- BERNARDE, P. S. **Serpentes peçonhentas e acidentes ofídicos no Brasil**. 2nd ed. [S. l.: s. n.], 2014b.
- BERNARDE, P. S.; ABE, A. S. Hábitos alimentares de serpentes em Espigão do Oeste, Rondônia, Brasil Introdução Material e Métodos Resultados. **Biota Neotropica**, vol. 10, no. 1, p. 167–173, 2010. .

BERNARDE, P. S.; PUCCA, M. B.; MOTA-DA-SILVA, A.; DA FONSECA, W. L.; DE ALMEIDA, M. R. N.; DE OLIVEIRA, I. S.; CERNI, F. A.; GOBBI GRAZZIOTIN, F.; SARTIM, M. A.; SACHETT, J.; WEN, F. H.; MOURA-DA-SILVA, A. M.; MONTEIRO, W. M. *Bothrops bilineatus*: An Arboreal Pitviper in the Amazon and Atlantic Forest. **Frontiers in Immunology**, vol. 12, no. December, p. 1–16, 2021. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.778302>.

BERNARDE, P. S.; TURCI, L. C. B.; MACHADO, R. A. Serpentes do Alto Juruá, Acre - Amazônia Brasileira. 2017. Available at: https://www.researchgate.net/publication/321822328_Serpentes_do_Alto_Jurua_Acre_-_Amazonia_Brasileira. Accessed on: 26 Jun. 2022.

BHAT, S. K.; JOSHI, M. B.; VASISHTA, S.; JAGADALE, R. N.; BILIGIRI, S. G.; CORONADO, M. A.; ARNI, R. K.; SATYAMOORTHY, K. P-I metalloproteinases and L-amino acid oxidases from *Bothrops* species inhibit angiogenesis. **Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases**, vol. 27, no. April, p. 1–15, 2021. <https://doi.org/10.1590/1678-9199-JVATITD-2020-0180>.

BITTAR, O. J. N.; BICZYK, M.; SERINOLLI, M. I.; NOVARETTI, M. C. Z.; MOURA, M. M. N. de. Sistemas de informação em saúde e sua complexidade. **Revista de Administração em Saúde**, vol. 18, no. 70, 2018. <https://doi.org/10.23973/ras.70.77>.

BORGES, C. C.; SADAHIRO, M.; SANTOS, e M. C. dos. Aspectos epidemiológicos e clínicos dos acidentes ofídicos ocorridos nos municípios do Estado do Amazonas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, vol. 6, no. 32, p. 637–646, 1999.

BRASIL. Guia de Vigilância Epidemiológica. 2005. **Guia de vigilância epidemiológica**. Available at: www.saude.gov.br/svs%0Ahttp://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_epidemiologica_7ed.pdf.

BRASIL. **Manual de vigilância do óbito infantil e fetal e do Comitê de Prevenção do Óbito Infantil e Fetal**. Ministério da Saúde. [S. l.: s. n.], 2009.

BRASIL. Sistema de Informação sobre Mortalidade – SIM (1979 a 2019) - Conjuntos de dados - Portal Brasileiro de Dados Abertos. 2021. **Portal Brasileiro de Dados Abertos**. Available at: <https://dados.gov.br/dataset/sistema-de-informacao-sobre-mortalidade-sim-1979-a-2018>.

BRASIL, M. D. S.; FUNDAÇÃO NACIONAL DA SAÚDE. Manual de Procedimento do Sistema de Informações sobre Mortalidade. **Manual de Procedimentos do Sistema de Informações sobre Mortalidade**, vol. Volume 1, no. 1ª edição, p. 36, 2001a. .

BRASIL, M. D. S.; FUNDAÇÃO NACIONAL DA SAÚDE. Manual de Procedimento do Sistema de Informações sobre Mortalidade. **Manual de Procedimentos do Sistema de Informações sobre Mortalidade**, vol. Volume 1, no. 1ª edição, p. 36, 2001b.

BRASIL, M. da S. SINANWEB - Página inicial. **Sinan**, 2021. Available at: <https://portalsinan.saude.gov.br/>.

BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE ATENÇÃO A SAÚDE; DEPARTAMENTO DE REGULAÇÃO AVALIAÇÃO E CONTROLE. Sistemas de informação da Atenção à Saúde. 2015. Available at: http://www.escoladesaude.pr.gov.br/arquivos/File/sistemas_informacao_atencao_saude_contextos_historicos.pdf.

BREGGE-SILVA, C.; NONATO, M. C.; DE ALBUQUERQUE, S.; HO, P. L.; JUNQUEIRA DE AZEVEDO, I. L. M.; VASCONCELOS DINIZ, M. R.; LOMONTE, B.; RUCAVADO, A.; DÍAZ, C.; GUTIÉRREZ, J. M.; ARANTES, E. C. Isolation and biochemical, functional and structural characterization of a novel l-amino acid oxidase from *Lachesis muta* snake venom. **Toxicon**, vol. 60, no. 7, p. 1263–1276, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2012.08.008>.

BRENDT, M.; INTERNATIONAL, S.; MARIA, C.; ANA, S.; GUTIÉRREZ, J. M. Critical Care Toxicology. **Critical Care Toxicology**, no. October, p. 1–22, 2020. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-20790-2>.

BROWN, S. A.; SEIFERT, S. A.; RAYBURN, W. F. Management of envenomations during pregnancy. **Clinical Toxicology**, vol. 51, no. 1, p. 3–15, 2013a. <https://doi.org/10.3109/15563650.2012.760127>.

BROWN, S. A.; SEIFERT, S. A.; RAYBURN, W. F. Management of envenomations during pregnancy. <http://dx.doi.org/10.3109/15563650.2012.760127>, vol. 51, no. 1, p. 3–15, Jan. 2013b. DOI 10.3109/15563650.2012.760127. Available at: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/15563650.2012.760127>. Accessed on: 29 Jun. 2022.

BUDAVÁRI, T.; LOREDO, T. J. Probabilistic Record Linkage in Astronomy: Directional Cross-Identification and Beyond. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-statistics-010814-020231>, vol. 2, p. 113–139, 17 Apr. 2015. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-STATISTICS-010814-020231>.

BUTTON, L. A.; ROBERTS, S. E.; EVANS, P. A.; GOLDACRE, M. J.; AKBARI, A.; DSILVA, R.; MACEY, S.; WILLIAMS, J. G. Hospitalized incidence and case fatality for upper gastrointestinal bleeding from 1999 to 2007: A record linkage study. **Alimentary**

Pharmacology and Therapeutics, vol. 33, no. 1, p. 64–76, 2011. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04495.x>.

CALDEIRA COSTA, H. Répteis do Brasil e suas Unidades Federativas: Lista de espécies Checklist of Brazilian reptiles View project Monitoramento da Herpetofauna do AHE Dardanelos-Aripuanã, Mato Grosso View project. **Herpetologia Brasileira**, vol. 7, p. 11–57, 2018.

CÂMARA, O. F.; SILVA, D. D. da; HOLANDA, M. N. de; BERNARDE, P. S.; SILVA, A. M. da; MONTEIRO, W. M.; LIMA, M. V. M. de; MONTEIRO, A.; WAJNSZTEJN, R. Envenenamentos ofídicos em uma região da Amazônia Ocidental Brasileira. **Journal of Human Growth and Development**, vol. 30, no. 1, p. 120–128, 2020. <https://doi.org/10.7322/jhgd.v30.9958>.

CAMARGO JR., K. R. de; COELI, C. M. Reclink: aplicativo para o relacionamento de bases de dados, implementando o método probabilistic record linkage. **Cadernos de Saúde Pública**, vol. 16, no. 2, p. 439–447, 2000. <https://doi.org/10.1590/s0102-311x2000000200014>.

CAMPBELL, J. A.; LAMAR, W. W. The venomous reptiles of the Western Hemisphere. , p. 870, 2004. . Accessed on: 26 Jun. 2022.

CAMPOS, L. B.; PUCCA, M. B.; SILVA, L. C.; PESSENDA, G.; FILARDI, B. A.; CERNI, F. A.; OLIVEIRA, I. S.; LAUSTSEN, A. H.; ARANTES, E. C.; BARBOSA, J. E. Identification of cross-reactive human single-chain variable fragments against phospholipases A2 from *Lachesis muta* and *Bothrops* spp venoms. **Toxicon**, vol. 184, no. June, p. 116–121, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2020.05.027>.

CAMPOS, V. R.; ABREU, P. A.; CASTRO, H. C.; RODRIGUES, C. R.; JORDÃO, A. K.; FERREIRA, V. F.; DE SOUZA, M. C. B. V.; SANTOS, F. D. C.; MOURA, L. A.; DOMINGOS, T. S.; CARVALHO, C.; SANCHEZ, E. F.; FULY, A. L.; CUNHA, A. C. Synthesis, biological, and theoretical evaluations of new 1,2,3-triazoles against the hemolytic profile of the *Lachesis muta* snake venom. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, vol. 17, no. 21, p. 7429–7434, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.09.031>.

CARVALHO, L. R. de O.; RODRIGUES, H. S. M. de C.; DA ROSA, C. D. P. Marcos históricos que permeiam a saúde pública brasileira: perspectiva de 1950 até 2019. **Revista Educação em Saúde**, vol. 8, no. 1, p. 161–177, 2020. <https://doi.org/10.29237/2358-9868.2020v8i1.p161-177>.

- CHAGAS, A. M. DE R.; SALIM, C. A.; SERVO, L. M. S. S. Saúde e segurança no trabalho no Brasil: aspectos institucionais, sistemas de informação e indicadores. **Epidem**, vol. 3, no. 13, p. 135–147, 2012. <https://doi.org/10.1590/s1413-81232013001100034>.
- CHANG, C. G.; JAYNES, C.; FERNÁNDEZ, M. C.; HOUGEN, S. T. Pit viper envenomation in pregnancy: A case report and literature review. **Journal of Emergency Medicine**, vol. 30, no. 2, p. 167–169, 2006. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2005.12.001>.
- CHIPPAUX, J. P. **Incidence and mortality due to snakebite in the Americas**. [*S. l.: s. n.*], 2017. vol. 11, . <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005662>.
- CITELI, N.; CARVALHO, B. M. De; FIGUEIREDO, M. D. A. Bushmaster bites in Brazil: ecological niche modeling and spatial analysis to improve human health measures. vol. 34, no. 2, p. 1–9, 2020. [https://doi.org/10.31017/CdH.2020.\(2019-033\)](https://doi.org/10.31017/CdH.2020.(2019-033)).
- CLAUDIA SIERRA MARTINS, A.; SOUZA SILVA, L. Epidemiological profile of maternal mortality. **Revista Brasileira de Enfermagem**, vol. 71, p. 677–83, 2017. DOI 10.1590/0034-7167-2017-0624. Available at: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2017-0624>. Accessed on: 27 Jun. 2022.
- CLIFTON, C.; KANTARCIOĞLU, M.; DOAN, A. H.; SCHADOW, G.; VAIDYA, J.; ELMAGARMID, A.; SUCIU, D. Privacy-preserving data integration and sharing. **Proceedings of the ACM SIGMOD International Conference on Management of Data**, p. 19–26, 2004. <https://doi.org/10.1145/1008694.1008698>.
- COELHO NETO, G. C.; CHIORO, A. After all, how many nationwide Health Information Systems are there in Brazil? **Cadernos de Saúde Pública**, vol. 37, no. 7, 2021. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00182119>.
- COELI, C. M.; PINHEIRO, R. S.; CAMARGO JR., K. R. de. Conquistas e desafios para o emprego das técnicas de record linkage na pesquisa e avaliação em saúde no Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, vol. 24, no. 4, p. 795–802, 2015a. <https://doi.org/10.5123/s1679-49742015000400023>.
- COELI, C. M.; PINHEIRO, R. S.; CAMARGO JR., K. R. de. Conquistas e desafios para o emprego das técnicas de record linkage na pesquisa e avaliação em saúde no Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, vol. 24, no. 4, p. 795–802, 2015b. <https://doi.org/10.5123/s1679-49742015000400023>.
- COROLANO DE OLIVEIRA, E.; ALVES SOARES CRUZ, R.; DE MELLO AMORIM, N.; GUERRA SANTOS, M.; CARLOS SIMAS PEREIRA JUNIOR, L.; FLORES SANCHEZ, E. O.; PINHO FERNANDES, C.; GARRETT, R.; MACHADO ROCHA, L.; LOPES FULY, A.

Protective Effect of the Plant Extracts of *Erythroxylum* sp. against Toxic Effects Induced by the Venom of *Lachesis muta* Snake. **Molecules (Basel, Switzerland)**, vol. 21, no. 10, 2016. <https://doi.org/10.3390/molecules21101350>.

CORREIA, J. M.; SANTANA NETO, P. de L.; PINHO, M. S. S.; SILVA, J. A. da; AMORIM, M. L. P.; ESCOBAR, J. A. C. Poisoning due to *Philodryas olfersii* (Lichtenstein, 1823) attended at Restauração Hospital in Recife, State of Pernambuco, Brazil: case report. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, vol. 43, no. 3, p. 336–338, 2010. <https://doi.org/10.1590/s0037-86822010000300025>.

DA SILVA, A. C. R.; FERREIRA, L. G.; DUARTE, M. E. R.; NOSEDA, M. D.; SANCHEZ, E. F.; FULY, A. L. Sulfated galactan from *Palisada flagellifera* inhibits toxic effects of *Lachesis muta* snake venom. **Marine Drugs**, vol. 13, no. 6, p. 3761–3775, 2015. <https://doi.org/10.3390/md13063761>.

DA SILVA, A. M.; MENDES, V. K. da G.; MONTEIRO, W. M.; BERNARDE, P. S. Non-venomous snakebites in the Western Brazilian Amazon. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, vol. 52, p. 2–5, 2019. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0120-2019>.

DA SILVA, J. L.; DA SIVA, A. M.; DO AMARAL, G. L. G.; ORTEGA, G.; MONTEIRO, W. M.; BERNARDE, P. S. The deadliest snake according to ethnobiological perception of the population of the Alto Juruá region, western Brazilian Amazonia. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, vol. 53, no. June, p. 0–2, 2020. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0305-2019>.

DA SILVA SOUZA, A.; DE ALMEIDA GONÇALVES SACHETT, J.; ALCÂNTARA, J. A.; FREIRE, M.; ALECRIM, M. das G. C.; LACERDA, M.; DE LIMA FERREIRA, L. C.; FAN, H. W.; DE SOUZA SAMPAIO, V.; MONTEIRO, W. M. Snakebites as cause of deaths in the Western Brazilian Amazon: Why and who dies? Deaths from snakebites in the Amazon. **Toxicon**, vol. 145, p. 15–24, 1 Apr. 2018. <https://doi.org/10.1016/J.TOXICON.2018.02.041>. Accessed on: 28 Jun. 2022.

DA SILVA, T. B.; ALY, J.; FIGUEIRA, M.; DA GAMA ARAÚJO, C. M.; DE SOUSA, I. K. F.; TONIN, A. A.; FERNANDES, L. G.; SOUSA, R. S. Epidemiological Aspects of Snakebites in the State of Amazonas, Brazil, From 2007 To 2017. **Journal of Tropical Pathology**, vol. 50, no. 4, p. 315–326, 2021. <https://doi.org/10.5216/rpt.v50i4.67841>.

DA SILVA-JÚNIOR, L. N.; DE SOUZA ABREU, L.; RODRIGUES, C. F. B.; DA COSTA GALIZIO, N.; DA SILVA AGUIAR, W.; SERINO-SILVA, C.; DOS SANTOS, V. S.; COSTA, I. A.; OLIVEIRA, L. V. F.; SANT'ANNA, S. S.; GREGO, K. F.; TANAKA-

- AZEVEDO, A. M.; DA SILVA RODRIGUES, L. N.; DE MORAIS-ZANI, K. Geographic variation of individual venom profile of *Crotalus durissus* snakes. **The Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases**, vol. 26, 2020. DOI 10.1590/1678-9199-JVATITD-2020-0016. Available at: [/pmc/articles/PMC7449379/](#). Accessed on: 26 Jun. 2022.
- DA SILVEIRA, D. P.; ARTMANN, E. Accuracy of probabilistic record linkage applied to health databases: Systematic review. **Revista de Saúde Pública**, vol. 43, no. 5, p. 875–882, 2009. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102009005000060>.
- DA SIVA, A. M.; MONTEIRO, W. M.; BERNARDE, P. S. Popular names for bushmaster (*Lachesis muta*) and lancehead (*Bothrops atrox*) snakes in the alto juruá region: Repercussions for clinical-epidemiological diagnosis and surveillance. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, vol. 52, p. 51–54, 2019. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0140-2018>.
- D'AMÉLIO, F.; VIGERELLI, H.; PRIETO-DA-SILVA, Á. R. de B.; OSÓRIO FRARE, E.; BATISTA, I. de F. C.; PIMENTA, D. C.; KERKIS, I. Bothrops moojeni venom and its components strongly affect osteoclasts' maturation and protein patterns. **Toxins**, vol. 13, no. 7, p. 1–18, 2021. <https://doi.org/10.3390/toxins13070459>.
- DAMICO, D. C. S.; VASSEQUI-SILVA, T.; TORRES-HUACO, F. D.; NERY-DIEZ, A. C. C.; DE SOUZA, R. C. G.; DA SILVA, S. L.; VICENTE, C. P.; MENDES, C. B.; ANTUNES, E.; WERNECK, C. C.; MARANGONI, S. LmrTX, a basic PLA2 (D49) purified from *Lachesis muta rhombeata* snake venom with enzymatic-related antithrombotic and anticoagulant activity. **Toxicon**, vol. 60, no. 5, p. 773–781, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2012.06.010>.
- DANIEL, V. M.; PEREIRA, G. V.; MACADAR, M. A. Perspectiva Institucional dos Sistemas de Informação em Saúde em Dois Estados Brasileiros. **Revista de Administração Contemporânea**, vol. 18, no. 5, p. 650–669, 2014. <https://doi.org/10.1590/1982-7849rac20141709>.
- DATASUS. Sistema de Informação sobre Mortalidade - SIM. 2011. **Datasus**. Available at: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205&VObj=http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10>.
- DAVID, A.; PADMAJA, P. Snake bite in pregnancy-case report and review of literature. **International Journal of Pregnancy & Child Birth**, vol. Volume 2, no. Issue 1, p. 21–23, 6 Mar. 2017. DOI 10.15406/PCB.2017.02.00010. Available at: <https://medcraveonline.com/PCB/PCB-02-00010.php>. Accessed on: 29 Jun. 2022.

DE CARVALHO, A. E. Z.; GIANNOTTI, K.; JUNIOR, E. L.; MATSUBARA, M.; SANTOS, M. C. dos; FORTES-DIAS, C. L.; TEIXEIRA, C. Crotalus durissus ruruima Snake Venom and a Phospholipase A2 Isolated from This Venom Elicit Macrophages to Form Lipid Droplets and Synthesize Inflammatory Lipid Mediators. **Journal of Immunology Research**, vol. 2019, 2019. DOI 10.1155/2019/2745286. Available at: /pmc/articles/PMC6875421/. Accessed on: 26 Jun. 2022.

DE CARVALHO, J. F.; QUISPE TORREZ, P. P. Bothrops envenomation and liver hematoma. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, vol. 25, no. 22, p. 6920–6923, 2021. https://doi.org/10.26355/eurev_202111_27240.

DE CASTRO, K. L. P.; LOPES-DE-SOUZA, L.; DE OLIVEIRA, D.; MACHADO-DE-ÁVILA, R. A.; PAIVA, A. L. B.; DE FREITAS, C. F.; HO, P. L.; CHÁVEZ-OLÓRTEGUI, C.; GUERRA-DUARTE, C. A combined strategy to improve the development of a coral antivenom against micrurus spp. **Frontiers in Immunology**, vol. 10, no. OCT, p. 1–13, 2019. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02422>.

DE OLIVEIRA, E. C.; FERNANDES, C. P.; SANCHEZ, E. F.; ROCHA, L.; FULY, A. L. Inhibitory effect of plant Manilkara subsericea against biological activities of Lachesis muta snake venom. **BioMed Research International**, vol. 2014, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/408068>.

DE OLIVEIRA, L. P.; MOREIRA, J. G. D. V.; SACHETT, J. de A. G.; MONTEIRO, W. M.; MENEGUETTI, D. U. de O.; BERNARDE, P. S. Snakebites in rio branco and surrounding region, acre, western brazilian amazon. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, vol. 53, no. May, p. 1–8, 2020. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0214-2020>.

DE SOUZA BARBOSA, Ê.; SANTOS IBIAPINA, H. N.; ROCHA DA SILVA, S.; COSTA, A. G.; VAL, F. F.; MENDONÇA-DA-SILVA, I.; CARLOS DE LIMA FERREIRA, L.; SARTIM, M. A.; MONTEIRO, W. M.; CARDOSO DE MELO, G.; DE ALMEIDA GONÇALVES SACHETT, J. Association of cfDNA levels and bothrops envenomation. **Toxicon**, vol. 192, no. September 2020, p. 66–73, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2021.01.015>.

DENISSE G, M.; NEWTON G, O. Snake envenomation during pregnancy. **Clinical Journal of Obstetrics and Gynecology**, vol. 2, no. 2, p. 150–155, 2019a. <https://doi.org/10.29328/journal.cjog.1001039>.

- DENISSE G, M.; NEWTON G, O. Snake envenomation during pregnancy. **Clinical Journal of Obstetrics and Gynecology**, vol. 2, no. 2, p. 150–155, 23 Dec. 2019b. <https://doi.org/10.29328/JOURNAL.CJOG.1001039>. Accessed on: 28 Jun. 2022.
- DINIZ-SOUSA, R.; MORAES, J. do N.; RODRIGUES-DA-SILVA, T. M.; OLIVEIRA, C. S.; CALDEIRA, C. A. da S. A brief review on the natural history, venomics and the medical importance of bushmaster (*Lachesis*) pit viper snakes. **Toxicon: X**, vol. 7, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.toxcx.2020.100053>.
- DRUMOND, E. de F.; MACHADO, C. J.; FRANÇA, E. Subnotificação de nascidos vivos: procedimentos de mensuração a partir do Sistema de Informação Hospitalar. **Revista de Saúde Pública**, vol. 42, no. 1, p. 55–63, 2008. <https://doi.org/10.1590/s0034-89102008000100008>.
- EVANS, J. M. M.; MACDONALD, T. M. Record-linkage for pharmacovigilance in Scotland. **British Journal of Clinical Pharmacology**, vol. 47, no. 1, p. 105–110, 1999. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1999.00853.x>.
- F F REIS, G. Alterações Fisiológicas Maternas da Gravidez. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, vol. 43, p. 3–9, 1993.
- FARO, S. M. de L.; COUTINHO, I. J. B.; GADELHA, M. A. da C.; PARDAL, P. P. de O. Envenenamento por *Crotalus durissus marajoensis* em Muaná, Ilha de Marajó, estado do Pará, Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, vol. 11, no. 0, p. 1–6, 2020. <https://doi.org/10.5123/s2176-6223202000177>.
- FARO, S. M. de L.; COUTINHO, I. J. B.; GADELHA, M. A. da C.; PARDAL, P. P. de O.; FARO, S. M. de L.; COUTINHO, I. J. B.; GADELHA, M. A. da C.; PARDAL, P. P. de O. Envenenamento por *Crotalus durissus marajoensis* em Muaná, Ilha de Marajó, estado do Pará, Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, vol. 11, no. 0, Apr. 2020. DOI 10.5123/S2176-6223202000177. Available at: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-62232020000100050&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt. Accessed on: 26 Jun. 2022.
- FEITOSA, E. L.; SAMPAIO, V. S.; SALINAS, J. L.; QUEIROZ, A. M.; DA SILVA, I. M.; GOMES, A. A.; SACHETT, J.; SIQUEIRA, A. M.; FERREIRA, L. C. L.; DOS SANTOS, M. C.; LACERDA, M.; MONTEIRO, W.; GUTIÉRREZ, J. M. 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**, vol. 10, no. 7, p. 1–15, 2015. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132237>.

FEITOSA, E. S.; SAMPAIO, V.; SACHETT, J.; DE CASTRO, D. B.; NORONHA, M. das D. N.; LOZANO, J. L. L.; MUNIZ, E.; DE FERREIRA, L. C. L.; DE LACERDA, M. V. G.; MONTEIRO, W. M. Snakebites as a largely neglected problem in the Brazilian Amazon: Highlights of the epidemiological trends in the state of Amazonas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, vol. 48, no. Suppl I, p. 34–41, 2015. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0105-2013>.

FELIX, J. D.; ZANDONADE, E.; AMORIM, M. H. C.; DE CASTRO, D. S. Evaluation of the plenitude of epidemiological variables of the information System on Mortality of women with deaths from breast cancer in the Southeast Region-Brazil (1998-2007). **Ciencia e Saude Coletiva**, vol. 17, no. 4, p. 945–953, 2012. <https://doi.org/10.1590/s1413-81232012000400016>.

FERRAZ, L.; BORDIGNON, M. Mortalidade materna no Brasil: uma realidade que precisa melhorar. 2012. Available at: https://rbsp.sesab.ba.gov.br/index.php/rbsp/article/view/474/pdf_150. Accessed on: 27 Jun. 2022.

FILHO, G. A. P.; SOUSA, S. de M.; DE SOUSA, A. G. F.; BARBOSA, A. R.; FRANÇA, F. G. R.; DE FREITAS, M. A. The distribution of *Lachesis muta* (Linnaeus, 1766) in the Atlantic forest of the Pernambuco endemism center, Northeastern Brazil. **Herpetology Notes**, vol. 13, no. July, p. 565–569, 2020.

FRAGA, R. De; LIMA, A. P.; PRUDENTE, A. L. D. C.; MAGNUSSON, W. E. **Guia de Cobras da região de Manaus - Amazônia Central = Guide to the snakes of the Manaus region - Central Amazonia**. [S. l.: s. n.], 2013.

FRARE, B. T.; RESENDE, Y. K. S.; DORNELAS, B. D. C.; JORGE, M. T.; SOUZA RICARTE, V. A.; ALVES, L. M.; IZIDORO, L. F. M. Clinical, Laboratory, and Therapeutic Aspects of *Crotalus durissus* (South American Rattlesnake) Victims: A Literature Review. **BioMed Research International**, vol. 2019, 2019. DOI 10.1155/2019/1345923. Available at: </pmc/articles/PMC6699371/>. Accessed on: 26 Jun. 2022.

FRAZÃO, L.; OLIVEIRA, M. E.; MENIN, M.; CAMPOS, J.; ALMEIDA, A.; KAEFER, I. L.; HRBEK, T. Species richness and composition of snake assemblages in poorly accessible areas in the Brazilian Amazonia. **Biota Neotropica**, vol. 20, no. 1, p. 1–19, 2020. <https://doi.org/10.1590/1676-0611-bn-2018-0661>.

GABRIEL, G. P.; CHIQUETTO, L. (1). pdf; MORCILLO, A. M.; FERREIRA, M. do C.; BAZAN, I. G. M.; DAOLIO, L. D.; LEMOS, J. J. R.; CARNIEL, E. de F. Avaliação das

informações das Declarações de Nascidos Vivos do. **Revista Paulista de Pediatria**, vol. 32, no. 3, p. 183–188, 2014.

GIMENES, S. N. C.; SACHETT, J. A. G.; COLOMBINI, M.; FREITAS-DE-SOUSA, L. A.; IBIAPINA, H. N. S.; COSTA, A. G.; SANTANA, M. F.; PARK, J. J.; SHERMAN, N. E.; FERREIRA, L. C. L.; WEN, F. H.; MONTEIRO, W. M.; MOURA-DA-SILVA, A. M.; FOX, J. W. Observation of bothrops atrox snake envenoming blister formation from five patients: Pathophysiological insights. **Toxins**, vol. 13, no. 11, p. 1–13, 2021. <https://doi.org/10.3390/toxins13110800>.

GOUVEIA, I. S.; OLIVEIRA, C. N. De; M, S.; S, J. M.; N, V. CASE REPORT OF A CORAL SNAKE BITE (MICRURUS IBIBOCCA) IN THE STATE OF PERNAMBUCO , NORTHEAST BRAZIL. , p. 1–4, 2021.

GREGO, K. F.; ROCHA, M. M. T.; MORAIS-ZANI, K.; TANAKA-AZEVEDO, A. M.; SANT'ANNA, S. S. Length, weight, and longevity record for *Micrurus frontalis* (Duméril, Bibron & Duméril, 1854). **Brazilian Journal of Biology**, vol. 83, p. 2021–2023, 2021. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.251764>.

GU, L.; BAXTER, R. Record linkage: Current practice and future directions. **Cmis**, , p. 03/83, 2003.

GUTIÉRREZ, J. M.; CALVETE, J. J.; HABIB, A. G.; HARRISON, R. A.; WILLIAMS, D. J.; WARRELL, D. A. Snakebite envenoming. **Nature reviews. Disease primers**, vol. 3, p. 17063, 2017. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.63>.

HANO, A. M.; JHENNYFER, D.; MUNHOZ, A.; LORENSINI, F. V. Aspectos epidemiológicos dos acidentes por animais peçonhentos ocorridos no cone sul de Rondônia , no período de 2009-2019 Epidemiological aspects of accidents by venomous animals that occurred in the southern cone of Rondônia , in the period period 2009-. , p. 52192–52207, 2021. <https://doi.org/10.34117/bjdv7n5-559>.

HATAKEYAMA, D. M.; TASIMA, L. J.; BRAVO-TOBAR, C. A.; SERINO-SILVA, C.; TASHIMA, A. K.; RODRIGUES, C. F. B.; DA SILVA AGUIAR, W.; DA COSTA GALIZIO, N.; DE LIMA, E. O. V.; KAVAZOI, V. K.; GUTIERREZ-MARÍN, J. D.; DE FARIAS, I. B.; SANT'ANNA, S. S.; GREGO, K. F.; DE MORAIS-ZANI, K.; TANAKA-AZEVEDO, A. M. Venom complexity of *Bothrops atrox* (common lancehead) siblings. **Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases**, vol. 26, no. October 2020, p. 1–17, 2020. <https://doi.org/10.1590/1678-9199-JVATITD-2020-0018>.

- HELEN A. BLAKE, LINDA D. SHARPLES, [...] e Kate Walker. Ligação probabilística sem informações pessoais conjuntos de dados clínicos nacionais vinculados com sucesso. 2021. **Revista de Epidemiologia Clínica**. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8443839/>. Accessed on: 25 Apr. 2022.
- HUI WEN, F.; MONTEIRO, W. M.; MOURA DA SILVA, A. M.; TAMBOURGI, D. v.; MENDONÇA DA SILVA, I.; SAMPAIO, V. S.; DOS SANTOS, M. C.; SACHETT, J.; FERREIRA, L. C. L.; KALIL, J.; LACERDA, M. Snakebites and Scorpion Stings in the Brazilian Amazon: Identifying Research Priorities for a Largely Neglected Problem. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, vol. 9, no. 5, p. 1–11, 2015. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003701>.
- ID, I.; ELEC, S.; VOL, A.; EDUARDO, C.; SILVA, R. Snakebites in the Mato Grosso State, Brazil : from 2007 to 2019 Corresponding author. vol. 13, no. Id, p. 2015–2019, 2021.
- JORGE, M. H. P. de M.; GOTLIEB, S. L. D. O Sistema de Informação de Atenção Básica como fonte de dados para os Sistemas de Informações sobre Mortalidade e sobre Nascidos Vivos. **Informe Epidemiológico do Sus**, vol. 10, no. 1, p. 7–18, 2001. <https://doi.org/10.5123/s0104-16732001000100002>.
- JUNQUEIRA-DE-AZEVEDO, I. L. M.; CHING, A. T. C.; CARVALHO, E.; FARIA, F.; NISHIYAMA, M. Y.; HO, P. L.; DINIZ, M. R. V. Lachesis muta (Viperidae) cDNAs reveal diverging pit viper molecules and scaffolds typical of cobra (Elapidae) venoms: Implications for snake toxin repertoire evolution. **Genetics**, vol. 173, no. 2, p. 877–889, 2006. <https://doi.org/10.1534/genetics.106.056515>.
- JUTTE, D. P.; ROOS, L. L.; BROWNELL, M. D. Administrative record linkage as a tool for public health research. **Annual Review of Public Health**, vol. 32, p. 91–108, 2011. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031210-100700>.
- KELMAN, C. W.; BASS, A. J.; HOLMAN, C. D. J. Research use of linked health data - A best practice protocol. **Australian and New Zealand Journal of Public Health**, vol. 26, no. 3, p. 251–255, 2002. <https://doi.org/10.1111/J.1467-842X.2002.TB00682.X>.
- LAGUARDIA, J. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan): desafios no desenvolvimento de um sistema de informação em saúde. **Epidem**, vol. 3, no. 13, p. 135–147, 2012.
- LANGLEY, R. L. Snakebite During Pregnancy: A Literature Review. **Wilderness and Environmental Medicine**, vol. 21, no. 1, p. 54–60, 2010. DOI 10.1016/j.wem.2009.12.025. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.wem.2009.12.025>.

LANKOANDÉ, M.; DJIGUEMDE, N. N. W.; MION, G.; OUBIAN, S.; ZOUNDI, M. W.; BONKOUNGOU, P. Snakebite Envenomation during a Third Trimester of Pregnancy: A Case Report. **Maternal-Fetal Medicine**, vol. 2, no. 3, p. 189–192, 2020. <https://doi.org/10.1097/FM9.0000000000000053>.

LÍGIA PIZZATTO; OTAVIO AUGUSTO VUOLO MARQUES. Reproductive ecology of Boine snakes with emphasis on Brazilian species and a comparison to pythons. **South American Journal of Herpetology**, vol. 2, no. 2, p. 107–122, 2007.

LIMA, B. S.; DE SOUZA, M. M.; SOUTO, N. L.; BARROS, A. B. Investigando O Conhecimento Etnoherpetológico Dos Cafeicultores Sobre As Serpentes Do Município De Inconfidentes, Minas Gerais. **Ethnoscintia**, vol. 3, 2018. <https://doi.org/10.22276/ethnoscintia.v3i0.137>.

LIMA, S. V. M. A.; CRUZ, L. Z.; ARAÚJO, D. da C.; SANTOS, A. D. dos; QUEIROZ, A. A. F. L. N.; ARAÚJO, K. C. G. M. de; MENDES, I. A. C. Quality of tuberculosis information systems after record linkage. **Revista Brasileira de Enfermagem**, vol. 73, no. suppl 5, p. 1–7, 2020. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2020-0536>.

LOTTO, N. P.; DE ALBUQUERQUE MODESTO, J. C.; SANT'ANNA, S. S.; GREGO, K. F.; GUARNIERI, M. C.; LIRA-DA-SILVA, R. M.; SANTORO, M. L.; OGUIURA, N. The absence of thrombin-like activity in Bothrops erythromelas venom is due to the deletion of the snake venom thrombin-like enzyme gene. **PLoS ONE**, vol. 16, no. 4 April 2021, p. 1–15, 2021. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248901>.

LUNA, E. J. A. O Sinan e o resgate da informação para a vigilância epidemiológica... [Editorial]. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, vol. 13, no. 3, p. 133–134, 2004. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742004000300001>.

MADRIGAL, M.; PLA, D.; SANZ, L.; BARBOZA, E.; ARROYO-PORTILLA, C.; CORRÊA-NETTO, C.; GUTIÉRREZ, J. M.; ALAPE-GIRÓN, A.; FLORES-DÍAZ, M.; CALVETE, J. J. Cross-reactivity, antivenomics, and neutralization of toxic activities of Lachesis venoms by polyspecific and monospecific antivenoms. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, vol. 11, no. 8, p. 1–21, 2017. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005793>.

MAGALHÃES, S. F. V.; PEIXOTO, H. M.; DE ALMEIDA GONÇALVES SACHETT, J.; OLIVEIRA, S. S.; ALVES, E. C.; DOS SANTOS IBIAPINA, H. N.; MONTEIRO, W. M.; DE OLIVEIRA, M. R. F. Snakebite envenomation in the Brazilian Amazon: a cost-of-illness study. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, vol. 114, no. 9, p. 635–642, 2020. <https://doi.org/10.1093/trstmh/traa005>.

- MALVEIRA, S. K. M.; SALIS, C. R. de; CORREIA, J. M.; ALBUQUERQUE, P. L. M. M.; ROMEU, G. A. Accidente de Surucucu (Lachesissp) en el Estado de Ceará: Reporte de caso. **Gastronomía ecuatoriana y turismo local.**, vol. 1, no. 69, p. 5–24, 2021.
- MAMUN, A. Al; ASELTINE, R.; RAJASEKARAN, S. Efficient record linkage algorithms using complete linkage clustering. **PLoS ONE**, vol. 11, no. 4, p. 1–21, 2016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154446>.
- MARQUES, O. A. V.; ETEROVIC, A.; ENDO, W. Seasonal activity of snakes in the Atlantic Forest in southeastern Brazil. **Amphibia Reptilia**, vol. 22, no. 1, p. 103–111, 2001. <https://doi.org/10.1163/156853801750096213>.
- MATOS, R. R.; IGNOTTI, E. Incidence of venomous snakebite accidents by snake species in brazilian biomes. **Ciencia e Saude Coletiva**, vol. 25, no. 7, p. 2837–2846, 2020. <https://doi.org/10.1590/1413-81232020257.31462018>.
- MEDEIROS, K. R. de; MACHADO, H. de O. P.; ALBUQUERQUE, P. C. de; GURGEL JUNIOR, G. D. O Sistema de Informação em Saúde como instrumento da política de recursos humanos: um mecanismo importante na detecção das necessidades da força de trabalho para o SUS. **Ciência & Saúde Coletiva**, vol. 10, no. 2, p. 433–440, 2005. <https://doi.org/10.1590/s1413-81232005000200021>.
- MENDES, G. F.; STUGINSKI, D. R.; LOIBEL, S. M. C.; MORAIS-ZANI, K. De; DA ROCHA, M. M. T.; FERNANDES, W.; SANT'ANNA, S. S.; GREGO, K. F. Factors that can influence the survival rates of coral snakes (*Micrurus corallinus*) for antivenom production. **Journal of Animal Science**, vol. 97, no. 2, p. 972–980, 2019. <https://doi.org/10.1093/jas/sky467>.
- MG, S. de E. de S. de. Mortalidade (SIM) – Portal da Vigilância em Saúde. 2022. **Portal de Vigilância em Saúde**. Available at: <http://vigilancia.saude.mg.gov.br/index.php/sistemas-de-informacao/mortalidade/>.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual de Procedimentos do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos. 2001.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE; PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION; FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. **A experiência brasileira em sistemas de informação em saúde**. [S. l.: s. n.], 2009. vol. 1.
- MISE, Y. F.; LIRA-DA-SILVA, R. M.; CARVALHO, F. M. Envenenamento por serpentes do gênero *Bothrops* no Estado da Bahia: aspectos epidemiológicos e clínicos. **Revista da**

Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, vol. 40, no. 5, p. 569–573, 2007. <https://doi.org/10.1590/s0037-86822007000500015>.

MISE, Y. F.; LIRA-DA-SILVA, R. M.; CARVALHO, F. M. Fatal snakebite envenoming and agricultural work in Brazil: A case–control study. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, vol. 100, no. 1, p. 150–154, 2019. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.18-0579>.

MISE, Y. F.; LIRA-DA-SILVA, R. M.; CARVALHO, F. M. Time to treatment and severity of snake envenoming in Brazil. **Revista Panamericana de Salud Pública**, vol. 42, p. 1–6, 2018. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2018.52>.

MONTEIRO, W. M.; CONTRERAS-BERNAL, J. C.; BISNETO, P. F.; SACHETT, J.; MENDONÇA DA SILVA, I.; LACERDA, M.; GUIMARÃES DA COSTA, A.; VAL, F.; BRASILEIRO, L.; SARTIM, M. A.; SILVA-DE-OLIVEIRA, S.; BERNARDE, P. S.; KAEFER, I. L.; GRAZZIOTIN, F. G.; WEN, F. H.; MOURA-DA-SILVA, A. M. Bothrops atrox, the most important snake involved in human envenomings in the amazon: How venomics contributes to the knowledge of snake biology and clinical toxinology. **Toxicon: X**, vol. 6, p. 100037, 2020a. DOI 10.1016/j.toxcx.2020.100037. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.toxcx.2020.100037>.

MONTEIRO, W. M.; CONTRERAS-BERNAL, J. C.; BISNETO, P. F.; SACHETT, J.; MENDONÇA DA SILVA, I.; LACERDA, M.; GUIMARÃES DA COSTA, A.; VAL, F.; BRASILEIRO, L.; SARTIM, M. A.; SILVA-DE-OLIVEIRA, S.; BERNARDE, P. S.; KAEFER, I. L.; GRAZZIOTIN, F. G.; WEN, F. H.; MOURA-DA-SILVA, A. M. Bothrops atrox, the most important snake involved in human envenomings in the amazon: How venomics contributes to the knowledge of snake biology and clinical toxinology. **Toxicon: X**, vol. 6, 2020b. <https://doi.org/10.1016/j.toxcx.2020.100037>.

MOORE, T. Y.; DANFORTH, S. M.; LARSON, J. G.; DAVIS RABOSKY, A. R. A Quantitative Analysis of Micrurus Coral Snakes Reveals Unexpected Variation in Stereotyped Anti-Predator Displays Within a Mimicry System. **Integrative Organismal Biology**, vol. 2, no. 1, 2020. <https://doi.org/10.1093/iob/obaa006>.

NAYDENOV, Y.; KARACHOROVA, T.; ILIEVA, D. Elapidae Snake Bites-Biophysical Aspects of the Neuroparalytic Envenomation. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, vol. 4, p. 715–720, 2016. <https://doi.org/10.17265/2328-2150/2016.12.009>.

NEONATAL AND PERINATAL MORTALITY COUNTRY, REGIONAL AND GLOBAL ESTIMATES WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2006. Accessed on: 22 Jun. 2022.

NERY, N. M.; SETÚBAL, S. S.; BOENO, C. N.; LOPES, J. A.; PALOSCHI, M. V.; PONTES, A. S.; LUNA, K. P.; ZULIANI, J. P. Bothrops erythromelas venom and its action on isolated murine macrophages. **Toxicon**, vol. 185, no. March, p. 156–163, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2020.07.017>.

NETO, G. C. C.; INTEGRAÇÃO. **Integração Entre Sistemas De Informação Em Saúde: O Caso Do E-Sus Atenção Básica**. 2019. 138 f. 2019. Available at: <http://repositorio.unifesp.br/bitstream/handle/11600/50934/2019-0002.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

NETO, RABELLO, D. L. As fontes de informação do sistema único de saúde para a saúde do trabalhador. **Saúde e segurança no trabalho no Brasil: aspectos institucionais, sistemas de informação e indicadores**. 2 ed, vol. 1, p. 233–288, 2012.

NOOTSOS, T.; CURRIE, B. J.; WIJEWICKRAMA, E. S.; ISBISTER, G. K. Snakebite Associated Thrombotic Microangiopathy and Recommendations for Clinical Practice. **Toxins**, vol. 14, no. 1, p. 1–18, 2022. <https://doi.org/10.3390/toxins14010057>.

OLIVEIRA, I. S. de; PUCCA, M. B.; SAMPAIO, S. V.; ARANTES, E. C. Antivenomic approach of different *Crotalus durissus collilineatus* venoms. **The Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases**, vol. 24, no. 1, 26 Nov. 2018. DOI 10.1186/S40409-018-0169-4. Available at: [/pmc/articles/PMC6260869/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31666666/). Accessed on: 26 Jun. 2022.

OLIVEIRA, S. S.; ALVES, E. C.; SANTOS, A. S.; NASCIMENTO, E. F.; PEREIRA, J. P. T.; SILVA, I. M.; SACHETT, J. A. G.; SARRAFF, L. K. S.; FREITAS-DE-SOUSA, L. A.; COLOMBINI, M.; MARQUES, H. O.; LACERDA, M. V. G.; SARTIM, M. A.; MOURA-DASILVA, A. M.; FERREIRA, L. C. L.; SANO-MARTINS, I. S.; MONTEIRO, W. M. Bleeding Disorders in *Bothrops atrox* Envenomations in the Brazilian Amazon: Participation of Hemostatic Factors and the Impact of Tissue Factor. **Toxins**, vol. 12, no. 9, 2020. <https://doi.org/10.3390/toxins12090554>.

PAIVA, D. D. A. M. R. De. Serpentes de interesse em saúde. 2020. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**. DOI 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/biologia/interesse-em-saude. Available at: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/biologia/interesse-em-saude>. Accessed on: 16 Feb. 2020.

PARDAL, P. P. de O.; PARDAL, J. S. de O.; GADELHA, M. A. da C.; RODRIGUES, L. da S.; FEITOSA, D. T.; PRUDENTE, A. L. da C.; FAN, H. W. Envenenamento por coral do

gênero *Micrurus* na Amazônia brasileira: Relato de dois casos. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, vol. 52, no. 6, p. 333–337, 2010. <https://doi.org/10.1590/S0036-46652010000600009>.

PATRÍCIA COSTA DE MACEDO, C.; AUGUSTA ACCIOLY VARELLA BARCA, D.; DAS CHAGAS VALCÁCIO, F.; DE AZEVEDO DANTAS, J.; DO LIVRAMENTO FIGUEIREDO FREITAS, M.; DO CÉU CLARA COSTA, I. Análise de dados do sistema de informação de mortalidade (sim) e Comitê de Mortalidade Materna (CMM) no Rio Grande do Norte. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, vol. 25, no. 4, p. 413–419, 2012. <https://doi.org/10.5020/18061230.2012.p413>.

PECCHIO, M.; SUÁREZ, J. A.; HESSE, S.; HERSH, A. M.; GUNDAKER, N. D. Descriptive epidemiology of snakebites in the Veraguas province of Panama, 2007-2008. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, vol. 112, no. 10, p. 463–466, 1 Oct. 2018. DOI 10.1093/TRSTMH/TRY076. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30165536/>. Accessed on: 29 Jun. 2022.

PINTO, L. F.; DE FREITAS, M. P. S.; DE FIGUEIREDO, A. W. S. National information and population survey systems: Selected contributions from the ministry of health and the IBGE for analysis of brazilian state capitals over the past 30 years. **Ciencia e Saude Coletiva**, vol. 23, no. 6, p. 1859–1870, 2018. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018236.05072018>.

PUCCA, M. B.; BERNARDE, P. S.; ROCHA, A. M.; VIANA, P. F.; FARIAS, R. E. S.; CERNI, F. A.; OLIVEIRA, I. S.; FERREIRA, I. G.; SANDRI, E. A.; SACHETT, J.; WEN, F. H.; SAMPAIO, V.; LAUSTSEN, A. H.; SARTIM, M. A.; MONTEIRO, W. M. *Crotalus Durissus Ruruima*: Current Knowledge on Natural History, Medical Importance, and Clinical Toxinology. **Frontiers in Immunology**, vol. 12, p. 659515, 8 Jun. 2021. DOI 10.3389/FIMMU.2021.659515. Available at: [/pmc/articles/PMC8219050/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3548219050/). Accessed on: 26 Jun. 2022.

PUCCA, M. B.; KNUDSEN, C.; OLIVEIRA, I. S.; RIMBAULT, C.; CERNI, F. A.; WEN, F. H.; SACHETT, J.; SARTIM, M. A.; LAUSTSEN, A. H.; MONTEIRO, W. M. Current Knowledge on Snake Dry Bite. **Toxins**, vol. 12, p. 4–7, 2020.

RESIERE, D.; MONTEIRO, W.; HOUCKE, S.; PUJO, J. M.; MATHIEN, C.; MAYENCE, C.; NEVIERE, R.; HOMMEL, D.; DE ALMEIDA GONÇALVES SACHETT, J.; MEHDAOUI, H.; GUTIÉRREZ, J. M.; KALLEL, H. Bothrops Snakebite Envenomings in the Amazon Region. **Current Tropical Medicine Reports**, vol. 7, no. 2, p. 48–60, 2020. <https://doi.org/10.1007/s40475-020-00203-4>.

- ROCHA, M. S.; CAVALCANTE, M. V.; MEDEIROS, F. C. de; CODENOTTI, S. B.; PELISSARI, D. M.; ANDRADE, K. B.; ARAKAKI-SANCHEZ, D.; PINHEIRO, R. S.; JANEIRO, R. de. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan): principais características da notificação e da análise de dados relacionada à tuberculose. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, vol. 29, no. 1, p. 1–13, 2020. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742020000100009>.
- ROOS, L. L.; WAJDA, A. Record Linkage Strategies. **Methods of Information in Medicine**, vol. 30, no. 02, p. 117–123, 1991. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1634828>.
- SABITHA, P.; BAMBIGATTI, C.; DEEPANJALI, S.; SURYANARAYANA, B. S.; KADHIRAVAN, T. Point-of-care infrared thermal imaging for differentiating venomous snakebites from non-venomous and dry bites. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, vol. 15, no. 2, p. 1–14, 2021. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008580>.
- SALES, O. M. M.; PINTO, V. B. Tecnologias digitais de informação para a saúde: revisando os padrões de metadados com foco na interoperabilidade TT - Digital information technologies for health: reviewing metadata standards focusing on interoperability TT - Tecnologías digitales de i. **RECIIS (Online)**, vol. 13, no. 1, p. 208–221, 2019. Available at: <https://www.reciis.icict.fiocruz.br/index.php/reciis/article/view/1469/2264%0Ahttp://fi-admin.bvsalud.org/document/view/vcn6q>.
- SAÚDE, M. da. **Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Manual_SinanNet 2007**. [S. l.: s. n.], 2007.
- SAÚDE, M. da-S. Sistema de Informação Agravos de Notificação. **Ministério da Saúde**, 2007.
- SAULEAU, E. A.; PAUMIER, J. P.; BUEMI, A. Medical record linkage in health information systems by approximate string matching and clustering. **BMC Medical Informatics and Decision Making**, vol. 5, p. 1–13, 2005. <https://doi.org/10.1186/1472-6947-5-32>.
- SAVIOLA, A. J.; NEGRÃO, F.; YATES, J. R. Proteomics of Select Neglected Tropical Diseases. **Annual Review of Analytical Chemistry**, vol. 13, p. 315–336, 2020. <https://doi.org/10.1146/annurev-anchem-091619-093003>.
- SAYERS, A.; BEN-SHLOMO, Y.; BLOM, A. W.; STEELE, F. Probabilistic record linkage. **International Journal of Epidemiology**, vol. 45, no. 3, p. 954–964, 2016a. <https://doi.org/10.1093/ije/dyv322>.
- SAYERS, A.; BEN-SHLOMO, Y.; BLOM, A. W.; STEELE, F. Probabilistic record linkage. **International Journal of Epidemiology**, vol. 45, no. 3, p. 954–964, 2016b. <https://doi.org/10.1093/ije/dyv322>.

SCHNEIDER, M. C.; MIN, K. D.; HAMRICK, P. N.; MONTEBELLO, L. R.; RANIERI, T. M.; MARDINI, L.; CAMARA, V. M.; LUIZ, R. R.; LIESE, B. et al. Overview of snakebite in Brazil: Possible drivers and a tool for risk mapping. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, vol. 15, no. 1, p. 1–18, 2021. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009044>.

SÉRGIO BERNARDE, P. **Anfíbios e Répteis - Introdução ao estudo da herpetofauna brasileira**. [S. l.]: Anolis Books, 2012.

SHIMI, A.; BERDAI, A. M.; BAHRA, I.; MESSOUDI, F.; KHATOUF, M. Envenimation mortelle par morsure de serpent chez une femme enceinte. **Pan African Medical Journal**, vol. 8, p. 1–5, 2011. <https://doi.org/10.4314/pamj.v8i1.71056>.

SILVA, J. P. L. da; TRAVASSOS, C.; VASCONCELLOS, M. M. de; CAMPOS, L. M. Saúde Coletiva Relacionamento de Bases Revisão sistemática sobre encadeamento ou linkage de bases de dados secundários para uso em pesquisa em saúde no Brasil. **Cadernos Saúde Coletiva**, vol. 14, no. 2, p. 197–224, 2006.

SILVA, J. P. L. Da; TRAVASSOS, C.; VASCONCELLOS, M. M. De; CAMPOS, L. M. Saúde Coletiva Relacionamento de Bases Revisão sistemática sobre encadeamento ou linkage de bases de dados secundários para uso em pesquisa em saúde no Brasil. **Cadernos Saúde Coletiva**, vol. 14, no. 2, p. 197–224, 2006.

SILVA, R. S. da; SILVA, E. H. O. da; ABREU, C. B.; PESSOA, D. L.; TEIXEIRA, F. F. N.; SILVA, F. O. Análise Epidemiológica de Acidentes por Animais Peçonhentos no Estado do Amazonas no Período de 2015 a 2018/ Epidemiological Analysis of Accidents by Venomous Animals in the State of Amazonas in the Period from 2015 to 2018. **Brazilian Journal of Health Review**, vol. 3, no. 6, p. 18359–18375, 2020. <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n6-233>.

SOLÓRZANO, A.; SASA, M. Redescription of the snake *Lachesis melanocephala* (Squamata: Viperidae): Designation of a neotype, natural history, and conservation status. **Revista de Biologia Tropical**, vol. 68, no. 4, p. 1384–1400, 2020. <https://doi.org/10.15517/RBT.V68I4.42359>.

SRIRANGAN, A.; PUSHPAKUMARA, J.; WANIGASURIYA, K. A life-threatening complication due to pulmonary haemorrhage following hump-nosed viper bite. **BMC Pulmonary Medicine**, vol. 20, no. 1, p. 1–4, 2020.

STRANSKY, S.; COSTAL-OLIVEIRA, F.; LOPES-DE-SOUZA, L.; GUERRA-DUARTE, C.; CHÁVEZ-OLÓRTEGUI, C.; BRAGA, V. M. M. In vitro assessment of cytotoxic activities of *Lachesis muta muta* snake venom. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, vol. 12, no. 4, p. 1–17, 2018. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006427>.

TANAKA, G. D.; FURTADO, M. D. F. D.; PORTARO, F. C. V.; SANT'ANNA, O. A.; TAMBOURGI, D. V. Diversity of Micrurus snake species related to their venom toxic effects and the prospective of antivenom neutralization. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, vol. 4, no. 3, p. 1–12, 2010. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000622>.

TANAKA, G. D.; PIDDE-QUEIROZ, G.; FURTADO, M. de F. D.; VAN DEN BERG, C.; TAMBOURGI, D. V. Micrurus snake venoms activate human complement system and generate anaphylatoxins. **BMC Immunology**, vol. 13, no. 1, p. 4, 2012. <https://doi.org/10.1186/1471-2172-13-4>.

WALDEZ, F.; VOGT, R. C. Ecological and epidemiological aspects of snakebites in riverside communities of the lower Purus River, Amazonas, Brazil. **Acta Amazonica**, vol. 39, no. 3, p. 681–692, 2009. <https://doi.org/10.1590/s0044-59672009000300025>.

WESTEEN, E. P.; DURSO, A. M.; GRUNDLER, M. C.; RABOSKY, D. L.; DAVIS RABOSKY, A. R. What makes a fang? Phylogenetic and ecological controls on tooth evolution in rear-fanged snakes. **BMC Evolutionary Biology**, vol. 20, no. 1, p. 1–15, 2020. <https://doi.org/10.1186/s12862-020-01645-0>.

WIEZEL, G. A.; PATTY K DOS SANTOS FRANCIELLE A CORDEIRO, K. C. B.; SELISTRE-DE-ARAÚJO, H. S.; UEBERHEIDE, B.; ARANTES, E. C. Identification of hyaluronidase and phospholipase B in Lachesis muta rhombeata venom. **Physiology & behavior**, vol. 176, no. 3, p. 139–148, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2015.08.029>. Identification.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Low birth weight. 2022. Available at: <https://www.who.int/data/nutrition/nlis/info/low-birth-weight>. Accessed on: 22 Jun. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Preterm birth. 2018. **World Health Organization (WHO)**. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>. Accessed on: 23 May 2022.

YAOHAO, P.; MATION, L. F. O desafio do pareamento de grandes bases de dados: mapeamento de métodos de record linkage probabilístico e diagnóstico de sua viabilidade prática. **Texto para Discussão, n. 2.420**, , p. 48, 2018.

ZYCHAR, B. C.; CLISSA, P. B.; CARVALHO, E.; ALVES, A. S.; BALDO, C.; FAQUIM-MAURO, E. L.; GONÇALVES, L. R. C. Modulation of adhesion molecules expression by different metalloproteases isolated from bothrops snakes. **Toxins**, vol. 13, no. 11, 2021. <https://doi.org/10.3390/toxins13110803>.