

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU EM CIÊNCIAS DA  
SAÚDE

SUELEN PEREIRA PRIANTE

**ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO EM VÍTIMAS DE ACIDENTES  
OFÍDICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE DE DADOS  
INDIVIDUAIS**

MANAUS

2023

SUELEN PEREIRA PRIANTE

**ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO EM VÍTIMAS DE ACIDENTES  
OFÍDICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE DE DADOS  
INDIVIDUAIS**

Pesquisa apresentada como requisito para a defesa para obtenção de título de Mestre em Ciências da Saúde, no Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Amazonas, nível Mestrado Acadêmico. Linha de Pesquisa: Saúde baseada em evidências.

**ORIENTADOR: Profa. Dra. BÁRBARA APARECIDA CHAVES**

**CO-ORIENTADORES: Prof. Dr. VANDERSON DE SOUZA SAMPAIO**

**Prof. Dr. WUELTON MARCELO MONTEIRO**

**MANAUS**

**2023**

## Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

P945a Priante, Suelen Pereira  
Acidente vascular encefálico em vítimas de acidentes ofídicos:  
uma revisão sistemática com metanálise de dados individuais /  
Suelen Pereira Priante . 2023  
91 f.: il. color; 31 cm.

Orientador: Bárbara Aparecida Chaves  
Coorientador: Vanderson de Souza Sampaio  
Coorientador: Wuelton Marcelo Monteiro  
Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade  
Federal do Amazonas.

1. Acidente ofídico. 2. Acidente vascular cerebral . 3. Isquemia  
cerebral. 4. Hemorragia cerebral. I. Chaves, Bárbara Aparecida. II.  
Universidade Federal do Amazonas III. Título

SUELEN PEREIRA PRIANTE

**ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO EM VÍTIMAS DE ACIDENTES  
OFÍDICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE DE DADOS  
INDIVIDUAIS**

Pesquisa apresentada como requisito para a defesa para obtenção de título de Mestre em Ciências da Saúde, no Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Amazonas, nível Mestrado Acadêmico. Linha de Pesquisa: Saúde baseada em evidências.

Aprovada em: 13 de julho de 2023.

**BANCA EXAMINADORA**

Prof.<sup>a</sup>. DR.<sup>a</sup>. BÁRBARA APARECIDA CHAVES - ORIENTADORA -  
PRESIDENTE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS - UFAM

PROF. DR. ROBSON LUÍS OLIVEIRA DE AMORIM - MEMBRO  
INTERNO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS - UFAM

PROF. DR. MARCO AURÉLIO SARTIM - MEMBRO EXTERNO  
UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS - UEA

PROF. DR. DANIEL BARROS DE CASTRO - SUPLENTE INTERNO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS - UFAM

PROF. DR. ALLYSON GUIMARÃES DA COSTA - SUPLENTE  
EXTERNO  
UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS - UEA

## AGRADECIMENTOS

A Deus por tudo que tenho e o que está por vir. Diante de todos os grandes desafios que me foram impostos, me capacitou e colocou pessoas na minha vida que foram essenciais para o meu direcionamento durante todas as fases;

À minha mãe, Lenise, que é exemplo de força, coragem e determinação para mim. Serei eternamente grata, pois investiu nos meus estudos, acreditou e segue acreditando no meu potencial. Não há nada que eu diga que seja suficiente para agradecê-la por tanto;

Aos meus filhos, Davi e Bianca, todo meu amor, pois diversas vezes tiveram de lidar com ausências e impaciência diante do estresse do processo em prol de um objetivo de vida, o qual sempre foi de proporcionar uma vida melhor a eles através dos estudos;

À minha orientadora Dra. Bárbara Chaves, aos meus coorientadores Dr. Vanderson Sampaio e ao Dr. Wuelton Monteiro por terem me recebido e me direcionado no mundo da pesquisa. Agradeço imensamente pela oportunidade, confiança e paciência durante todo o processo do mestrado;

A todos os meus colegas e amigos do grupo de pesquisa em acidentes por animais peçonhentos e do Labdata, ambos do IPCCB da Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, em especial, Gabriel Mouta, Thaís Pinto e Alexandre Neto que dispuseram do seu tempo e conhecimentos me auxiliando pacientemente e contribuindo em todas as fases da minha pesquisa;

Aos meus colegas de profissão e grandes amigos que se tornaram ao longo de todos esses anos, Wilson Aires Neto e Jonathas Gonçalves da Costa que são fontes de inspiração pessoal e profissional. A generosidade de vocês no compartilhamento do conhecimento é muito valorosa para mim;

Às minhas grandes amigas Sandra Leite, Hellen Sena, Keitiane Lima, Patrícia Homrich e Karem Oliveira por me incentivarem e vibrarem comigo a cada conquista, além de serem um importante suporte emocional na minha vida;

À querida psicóloga Luíse Gonçalves por me direcionar e fazer enxergar meus valores e conquistas mesmo diante dos conflitos. Sinto orgulho em compartilhar minhas superações pessoais e profissionais, das quais você também faz parte.

Por fim, agradeço a todos os professores do PPGCIS da UFAM, do PPGMT da UEA e do PPGGIO da ILMD-Fiocruz Amazônia que contribuíram com seus ensinamentos e conhecimentos através das disciplinas que cursei ao longo do mestrado. Toda minha gratidão e respeito por estes profissionais.

## RESUMO

**Introdução:** Os acidentes ofídicos constituem importantes agravos negligenciados na saúde em virtude de sua gravidade e frequência. O envenenamento pode causar complicações locais e sistêmicas que dependem de vários fatores como: a serpente envolvida, a quantidade de veneno inoculada, presença de comorbidades e tempo até o atendimento médico. As complicações sistêmicas podem ser fatais ou causar desfechos com sequelas permanentes importantes, como nos casos de comprometimento vascular cerebral, causado pela interação das toxinas do veneno, em casos de acidente vascular encefálico (AVE). **Objetivo:** Esta revisão sistemática tem como objetivo reunir e investigar as principais características clínicas e epidemiológicas das vítimas acometidas pelo AVE decorrente do acidente ofídico e identificar os fatores associados aos principais desfechos como a gravidade e risco de óbito. **Material e métodos:** Para isto, foram realizadas buscas nas principais bases de dados disponíveis: MEDLINE/PubMed, LILACS e Scielo. Os critérios para o desenvolvimento desse estudo levaram em consideração as diretrizes do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*), o qual consiste em um checklist e diagrama de fluxo que orientam a busca e o relato das evidências das revisões sistemáticas com o objetivo de manter a qualidade da avaliação. Foram incluídos 79 artigos, entre relatos e séries de casos, os quais possuíam as principais informações clínicas e epidemiológicas das vítimas, totalizando 101 relatos. **Resultados:** Acerca do tipo de AVE relacionado às interações das toxinas do veneno, o isquêmico foi o mais relatado, causado principalmente por serpentes da família Viperidae. Fatores como a demora até o atendimento médico e baixos valores de pontuação na Escala Glasgow, avaliados durante a internação das vítimas, foram identificados como fatores de risco para o desenvolvimento de AVE hemorrágico. As vítimas de AVE hemorrágico possuem maior risco de óbito, assim como aqueles que apresentam baixa pontuação na escala de Glasgow. Uma parcela expressiva de vítimas permanece com sequelas de AVE em longo prazo e não dispõem de seguimento ou tratamentos

especializados refletindo os impactos socioeconômicos gerados pela carga global da doença.

**Palavras-chave:** Acidente ofídico; acidente vascular cerebral; isquemia cerebral; hemorragia cerebral.

## ABSTRACT

**Introduction:** Snakebites are important neglected health problems due to their severity and frequency. Envenomation can cause local and systemic complications that depend on several factors such as: the snake involved, the amount of venom inoculated, the presence of comorbidities and the time until medical attention. Systemic complications can be fatal or cause outcomes with significant permanent sequelae, such as in cases of cerebral vascular impairment, caused by the interaction of venom toxins, in cases of stroke.

**Objective:** This systematic review aims to gather and investigate the main clinical and epidemiological characteristics of victims affected by stroke resulting from snakebites and identify the factors associated with the main outcomes such as severity and risk of death. **Material and methods:** For this, searches were carried out in the main available databases: MEDLINE/PubMed, LILACS and Scielo. The criteria for developing this study took into account the PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*) guidelines, which consists of a checklist and flow diagram that guide the search and reporting of evidence from systematic reviews with the objective of maintaining the quality of the evaluation. 79 articles were included, including reports and case series, which had the main clinical and epidemiological information on the victims, totaling 101 reports. **Results:** Regarding the type of stroke related to the interactions of venom toxins, ischemic stroke was the most reported, caused mainly by snakes from the Viperidae family. Factors such as the delay in receiving medical care and low Glasgow Scale scores, assessed during the victims' hospitalization, were identified as risk factors for the development of hemorrhagic stroke. Victims of hemorrhagic stroke have a higher risk of death, as do those who have a low score on the Glasgow scale. A significant portion of victims remain with long-term stroke sequelae and do not have follow-up or specialized treatments, reflecting the socioeconomic impacts generated by the global burden of the disease.

**Keywords:** Snakebite; stroke; cerebral ischemia; cerebral hemorrhage.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### QUADROS

Quadro 1 Descrição das principais síndromes isquêmicas ocorrentes no AVE.. .....	34
Quadro 2 Estratégia de busca de artigos nas bases de dados para a elaboração da revisão sistemática.....	44
Quadro 3 Descrição dos locais de lesões do AVEI e desfechos dos estudos selecionados. ....	53
Quadro 4 Descrição dos locais de lesões do AVEH e desfechos dos estudos selecionados. ....	55
Quadro 5 Seguimento dos indivíduos recuperados parcialmente dos estudos selecionados. ....	59
Quadro 6 Descrição dos óbitos por AVE causados por SBE nos estudos selecionados. ....	63

### TABELAS

Tabela 1 Descrição clínico-epidemiológica dos acidentes e chances de desenvolver AVE hemorrágico .....	51
Tabela 2 Tabela descritiva do AVE .....	57
Tabela 3 Fatores de risco para óbito .....	61

## FIGURAS

Figura 1 Representação das estimativas mundiais de casos de acidentes ofídicos e óbitos ocorridos no mundo.....	19
Figura 2 A) Glândula da peçonha, ducto, músculo compressor e presas em uma serpente. B) Fosseta loreal na serpente (seta vermelha), órgão que facilita a predação..	21
Figura 3 Principais serpentes responsáveis por acidentes ofídicos no mundo.	22
Figura 4 Faixas de níveis de proteína e a distribuição distinta das famílias de toxinas mais abundantes em diferentes peçonhas de espécies das famílias Viperidae e Elapidae..	24
Figura 5 Diagrama da cascata de coagulação mostrando os principais fatores de coagulação (azul) e seu papel na ativação da via e formação de coágulos.....	28
Figura 6 Manifestações clínicas e complicações decorrentes de acidentes ofídicos.....	31
Figura 7 Tipos de AVE (isquêmico e hemorrágico).	33
Figura 8 Polígono de Willis e a esquematização das artérias cerebrais.	35
Figura 9 Processo de seleção dos estudos realizado nas etapas de identificação, triagem, seleção e inclusão.....	47
Figura 10 Mapa de distribuição de artigos por países.....	48
Figura 11 AVE - tipos e serpentes envolvidas nos acidentes dos estudos incluídos.....	49

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

3FTx	Toxinas de três dedos
ACA	Artéria cerebral anterior
ACM	Artéria cerebral média
ACP	Artéria cerebral posterior
aPTT	<i>Activated partial thromboplastin time</i>
AV	Antiveneno
AVE	Acidente vascular encefálico
AVEH	Acidente vascular encefálico hemorrágico
AVEI	Acidente vascular encefálico isquêmico
CEP	Comitê de ética em pesquisa
CID	Coagulopatia intravascular disseminada
CRISP	Proteínas secretoras ricas em cisteína
CVE	Hemorragias e infartos cerebrais
CTL	Proteínas lectinas tipo C
DAC	Doença arterial coronariana
DTN	Doenças tropicais negligenciadas
DTx	Dendrotoxina
EAP	Edema agudo de pulmão
ECGI	Escala de coma de Glasgow
ERm	Escala de Rankin modificada
FDP	<i>Fibrin degradation products</i>
FMT-HVD	Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado
FOUR	<i>Full Outline of Unresponsiveness Score</i>

HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HIC	Hemorragia intracerebral
HSA	Hemorragia subaracnóidea
HV	Hemorragia ventricular
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Infarto cerebral
ILMD	Instituto Leônidas Maria Deane
INR	Razão normalizada internacional
IPCCB	Instituto de Pesquisa Clínica Carlos Borborema
IRA	Insuficiência renal aguda
LAO	L-aminoácido oxidases
Myo	Miotoxinas de baixa massa molecular
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PF3	Fator plaquetário 3
PIB	Produto Interno Bruto
PLA2	Fosfolipases A2
PPGBIO	Programa de Pós-graduação em Biologia da Interação Patógeno-Hospedeiro
PPGCIS	Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde
PPGMT	Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
RMN	Ressonância magnética nuclear
SBE	Acidentes ofídicos (“ <i>Snakebite envenoming</i> ”)
SC	Síndrome compartimental

SGB	Síndrome de Guillain Barré
SVMP	<i>Snake venom metalloproteinases</i>
SVSP	<i>Snake venom serinoproteinases</i>
TCT	Tempo de coagulação da trombina
TP	Tempo de protrombina
UEA	Universidade do Estado do Amazonas
WBCT20	Teste de tempo de coagulação de 20 minutos ( <i>Whole blood clotting test</i> )
XDP	<i>Serum crosslinked fibrin</i>

## SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	16
REVISÃO DE LITERATURA.....	18
A CARGA GLOBAL DOS ACIDENTES OFÍDICOS .....	18
SERPENTES PEÇONHENTAS NO MUNDO.....	20
CONSTITUINTES BIOQUÍMICOS DAS PEÇONHAS.....	23
HEMOSTASIA E DISTÚRBIOS DE COAGULAÇÃO .....	25
Hemostasia primária.....	25
Hemostasia secundária .....	26
Fibrinólise .....	26
Distúrbios de coagulação.....	27
Coagulopatia de consumo induzida por veneno (VICC) .....	27
MANIFESTAÇÕES E COMPLICAÇÕES CLÍNICAS.....	30
ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO .....	32
PRINCIPAIS SÍNDROMES CEREBROVASCULARES.....	34
PROGNÓSTICO .....	35
DESORDENS NEUROLÓGICAS.....	36
OUTRAS COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS.....	37
TRATAMENTO DOS ACIDENTES OFÍDICOS .....	37
JUSTIFICATIVA.....	40
OBJETIVOS.....	41

GERAL .....	41
ESPECÍFICOS .....	41
ESTRATÉGIAS DE ELABORAÇÃO DA PESQUISA .....	42
QUALIFICAÇÃO DOS PESQUISADORES .....	42
ETAPAS DA ELABORAÇÃO DA PESQUISA .....	42
MÉTODO .....	42
ASPECTOS ÉTICOS .....	42
DESENHO DO ESTUDO .....	43
PERGUNTA DE PESQUISA .....	43
CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE .....	43
Critérios de inclusão .....	43
Critérios de exclusão .....	43
ESTRATÉGIAS DE BUSCA E FONTES DE INFORMAÇÃO .....	44
ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	45
RESULTADOS.....	46
SELEÇÃO DOS ESTUDOS E EXTRAÇÃO DE DADOS.....	46
DADOS EPIDEMIOLÓGICOS-CLÍNICOS E FATORES DE RISCO PARA AVEH .....	47
COMPLICAÇÕES, SEQUELAS E DESFECHOS DECORRENTES DO AVE .....	57
FATORES DE RISCO PARA ÓBITO .....	61
DISCUSSÃO.....	65

CONCLUSÃO .....	73
REFERÊNCIAS .....	74
APÊNDICE A - Estratégia de Busca na base de dados PUBMED/Medline .....	84
APÊNDICE B - Estratégia de Busca na base de dados LILACS/BVS ...	85
APÊNDICE C - Estratégia de Busca na base de dados Scielo.....	86
APÊNDICE D - Planilhas de seleção dos artigos encontrados nas bases de dados .....	87
ANEXO A - Checklist <i>PRISMA</i> para revisões sistemáticas e metanálises .....	91



## INTRODUÇÃO

Acidentes ofídicos (“*Snakebite envenoming*” - SBE) ocorrem, em sua maioria, nas regiões intertropicais do globo e desencadeiam importantes impactos econômicos e sociais (CHIPPAUX; CITÉ, 2017; LOPES et al., 2009). O SBE é resultado da inoculação de peçonha da serpente no organismo e as consequências clínicas dependem de fatores como a espécie envolvida, quantidade de toxinas injetadas e de fatores intrínsecos da pessoa atingida (CHIPPAUX; CITÉ, 2017; GUTIÉRREZ et al., 2017). Dentre as inúmeras serpentes distribuídas pelo mundo (~3.700 espécies), apenas 15% são classificadas como peçonhentas e potencialmente perigosas ao ser humano (HUANG et al., 2022).

As famílias Viperidae e Elapidae são as principais responsáveis pelos SBE (FEITOSA et al., 2015). Peçonhas de serpentes são constituídas majoritariamente por proteínas, seguido de carboidratos, lipídeos e sais inorgânicos, que resultam em danos locais (sangramentos localizados, dor, edema, equimose) e sistêmicos (hipotensão, incoagulabilidade sanguínea, hemorragias) (GUTIÉRREZ; OWNBY, 2003; MOURA-DA-SILVA et al., 2020; SOUSA et al., 2013; TASHIMA et al., 2012).

A medida terapêutica recomendada é a administração de antiveneno (AV) (CRISTINO et al., 2021; SANZ et al., 2020). E quanto menor o tempo entre o SBE e o tratamento, menor o risco de complicações como amputação, infecção secundária, hemorragia cerebral e acidente vascular isquêmico (MARKLAND; SWENSON, 2013).

Em geral, elapídeos causam efeitos neurotóxicos, enquanto viperídeos atuam na degradação tecidual e toxicidade vascular (BHATTACHARYA et al., 2020). O comprometimento vascular cerebral após SBE está associado à alta mortalidade e morbidade (MOSQUERA et al., 2003). Normalmente, as vítimas que sobrevivem permanecem com sequelas incapacitantes devido ao infarto cerebral (IC) ou à hemorragia intracerebral (HIC) ou subaracnóidea (HSA). O acidente vascular encefálico (AVE) associado ao SBE já foi relatado em

trabalhos anteriores, mas a frequência precisa dos casos continua pouco esclarecida. Além disso, há poucas evidências a respeito da complexidade fisiológica da doença (MOSQUERA et al., 2003).

Neste estudo, reunimos dados de notificações de AVE decorrentes de SBE a fim de produzir evidências mais concisas sobre o perfil clínico e epidemiológico desses indivíduos e desfechos clínicos desfavoráveis. Também avaliamos a associação entre o AVE e as características individuais e do acidente, a fim de identificar fatores de risco para AVE hemorrágico e óbito.

## REVISÃO DE LITERATURA

### A CARGA GLOBAL DOS ACIDENTES OFÍDICOS

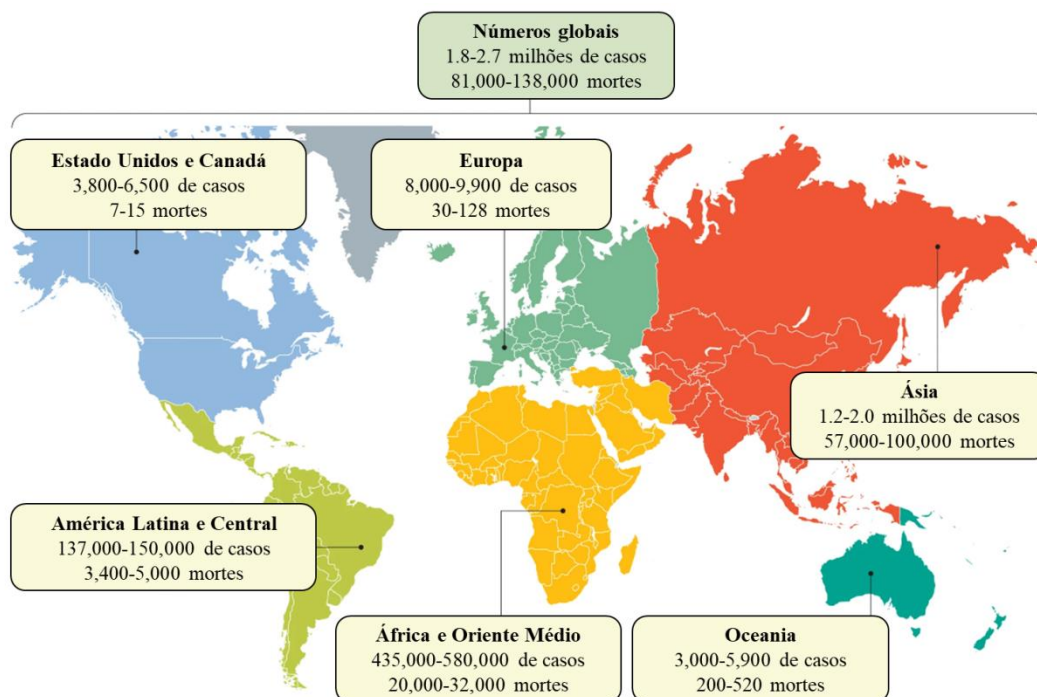
Embora seja uma das doenças mais importantes em termos de incidência e gravidade que afetam profundamente países em desenvolvimento, esta foi removida da lista de Doenças Tropicais Negligenciadas (DTN) em 2013 e apenas no dia 9 de junho de 2017, a Organização Mundial de Saúde (OMS) a inseriu novamente por solicitação das partes interessadas que lidam com esse flagelo mundial. (CHIPPAUX, 2017). Os SBE apresentam elevadas taxas de incidência e mortalidade em regiões tropicais e subtropicais do globo (África Subsaariana, subcontinente indiano, sudeste da Ásia e América Latina), especialmente em localidades rurais, onde o acesso à saúde e educação são limitados (KASTURIRATNE et a

I., 2008). As consequências clínicas provenientes das mordidas por serpentes em seres humanos são graves e, com frequência, resultam em incapacidades e sequelas físicas e psicológicas (BASNYAT; SHILPAKAR, 2022; KASTURIRATNE et al., 2008).

Estima-se que, no mundo, 1,8 a 2,7 milhões de pessoas sejam mordidas anualmente, com 81.410 a 137.880 mortes e 400.000 com problemas médicos a longo prazo (figura 1) (GUTIÉRREZ et al., 2017; PINTOR et al., 2021). Entretanto, tais dados estão sujeitos a subnotificações e desatualizações dos sistemas de registros epidemiológicos, já que há negligência da doença por parte de governos e instituições públicas. Na África Subsaariana, as estimativas de mortalidade são de 7.000 a 32.000 mortes anuais. Enquanto na África Ocidental as mortes variam entre 3.557 e 5.450 (KASTURIRATNE et al., 2008; PINTOR et al., 2021). Na Índia, 46.000 mortes são notificadas por ano devido principalmente, à mordida por víbora de Russell, a qual é amplamente distribuída e responsável pela maioria das mortes neste país (POTHUKUCHI et al., 2017). O Sri Lanka é um dos locais de maior envenenamento com 6 principais espécies peçonhentas e com uma incidência estimada de mais de 80.000 mordidas, 30.000 envenenamentos e 400 mortes por ano, predominantemente entre residentes rurais dedicados à agricultura ocupações relacionadas

(JAYAWARDANA et al., 2018). Em 2013, no Brasil, foram relatados cerca de 27.181 casos de mordida de serpentes, sendo que este abriga pelo menos 5 espécies peçonhentas de importância médica. Na Amazônia brasileira, os acidentes ofídicos figuram entre os envenenamentos importantes com maior incidência (52,6/100.000 habitantes) (AMELLA et al., 2020).

A principal característica dos acidentes ofídicos é a sua magnitude nas populações das regiões mais vulneráveis do mundo (GUTIÉRREZ et al., 2017; SEIFERT; ARMITAGE; SANCHEZ, 2022). Países com baixos índices do produto interno bruto (PIB) são ainda mais impulsionados para a pobreza, já que se trata de uma doença que necessita de tratamentos adequados e manejo do acidentado de maneira específica e, dependendo da gravidade do acidente, com alternativas médicas complexas e profissionais da saúde qualificados (GUTIÉRREZ et al., 2017; PINTOR et al., 2021; SEIFERT; ARMITAGE; SANCHEZ, 2022).



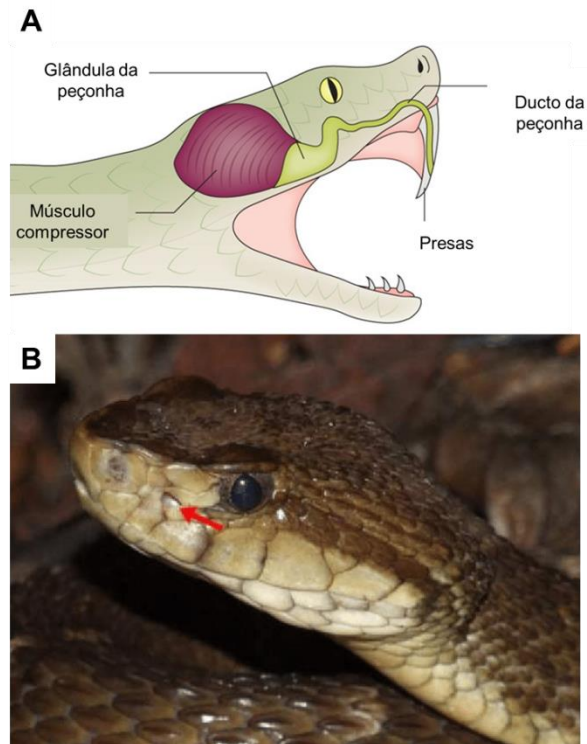
**Figura 1** Representação das estimativas mundiais de casos de acidentes ofídicos e óbitos ocorridos no mundo. Fonte: GUTIÉRREZ et al., 2017.

Atrelada a essas questões, a maioria dos acidentes ocorrem em áreas rurais de difícil acesso, logo, a coleta de informações fica ainda mais limitada

(DE SOUZA et al., 2021; PINTOR et al., 2021). Trabalhadores agrícolas do sexo masculino e em idade produtiva são os mais acometidos pelos acidentes. Há relatos graves de casos de picadas em crianças e mulheres em idade fértil, mas a frequência é reduzida (ÁVILA-AGÜERO et al., 2001; BUCARETCHI et al., 2001; LIN; LIN; LEE, 2011). Em alguns continentes, como na África Subsaariana, os acidentes ofídicos superam a carga de outras doenças de importância médica como leishmanioses, tripanossomíase e oncocercose (GUTIÉRREZ et al., 2017; SEIFERT; ARMITAGE; SANCHEZ, 2022).

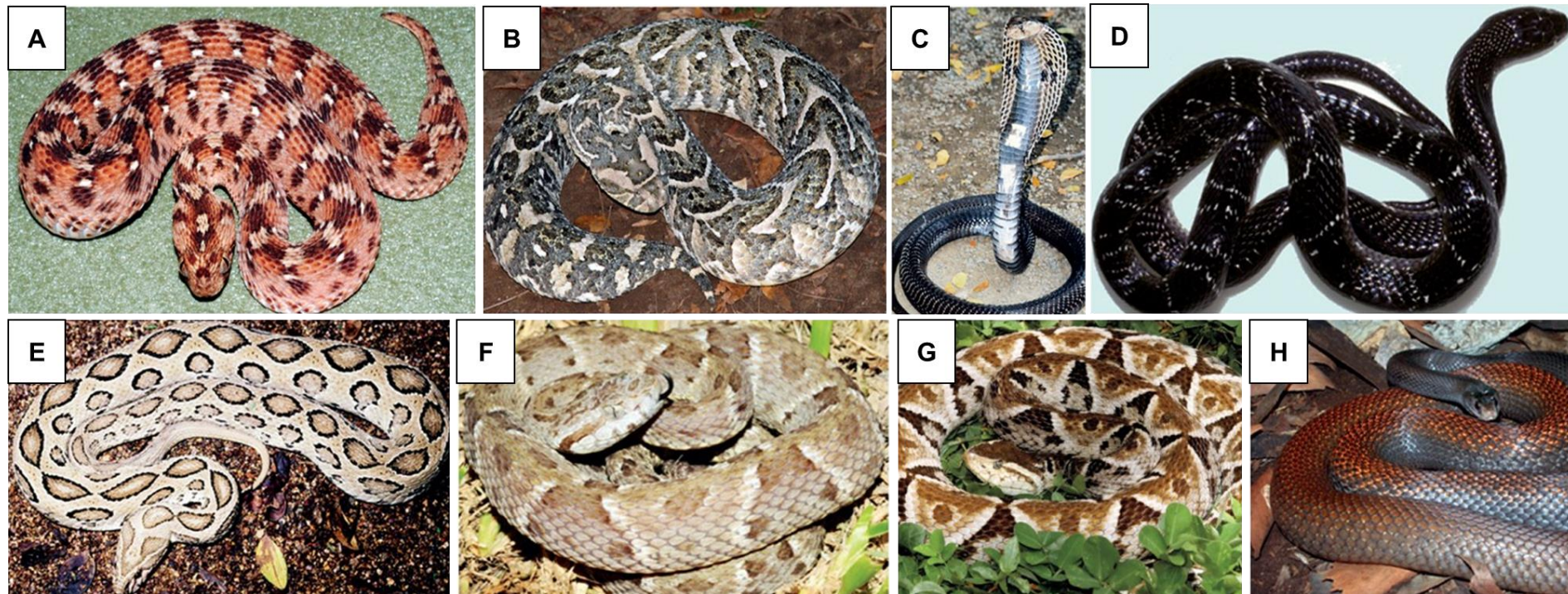
## SERPENTES PEÇONHENTAS NO MUNDO

Serpentes 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 que funciona por meio da língua bífida que capta moléculas odoríferas no ar (BERNARDE, 2014). A visão e a audição são pouco desenvolvidas. Logo, para a localização das presas, as serpentes possuem fossetas labiais ou loreais responsáveis pela percepção das variações de temperaturas, facilitando a predação (figura 2) (BERNARDE, 2014). São animais predadores capazes de subjugar as presas por meio de constrição, mordida ou uso de toxinas contidas numa mistura conhecida como peçonha (SEIFERT; ARMITAGE; SANCHEZ, 2022).



**Figura 2** A) Glândula da peçonha, ducto, músculo compressor e presas em uma serpente. B) Fosseta loreal na serpente (seta vermelha), órgão que facilita a predação. Fonte: Adaptado de GUTIÉRREZ et al., 2017.

Quase 3.000 espécies de serpentes são capazes de inocular toxinas produzidas por glândulas especializadas por meio de dentes modificados (WARRELL, 2010). Muitas delas possuem mecanismos de defesa que afastam outros organismos ameaçadores. Geralmente, os casos que envolvem seres humanos, ocorrem por contatos acidentais com as serpentes (SEIFERT; ARMITAGE; SANCHEZ, 2022). Essas serpentes estão organizadas em famílias, sendo elas: Viperidae, Elapidae, Atractaspididae e Colubridae (WARRELL, 2010). Entretanto, as mais perigosas aos humanos estão distribuídas entre as famílias Viperidae (víboras verdadeiras e jararacas) e Elapidae (najas, kraits, mambas e cobras marinhas). Abaixo, estão ilustrados alguns exemplos de serpentes causadoras de acidentes ofídicos pelo mundo (figura 3) (GUTIÉRREZ et al., 2017).



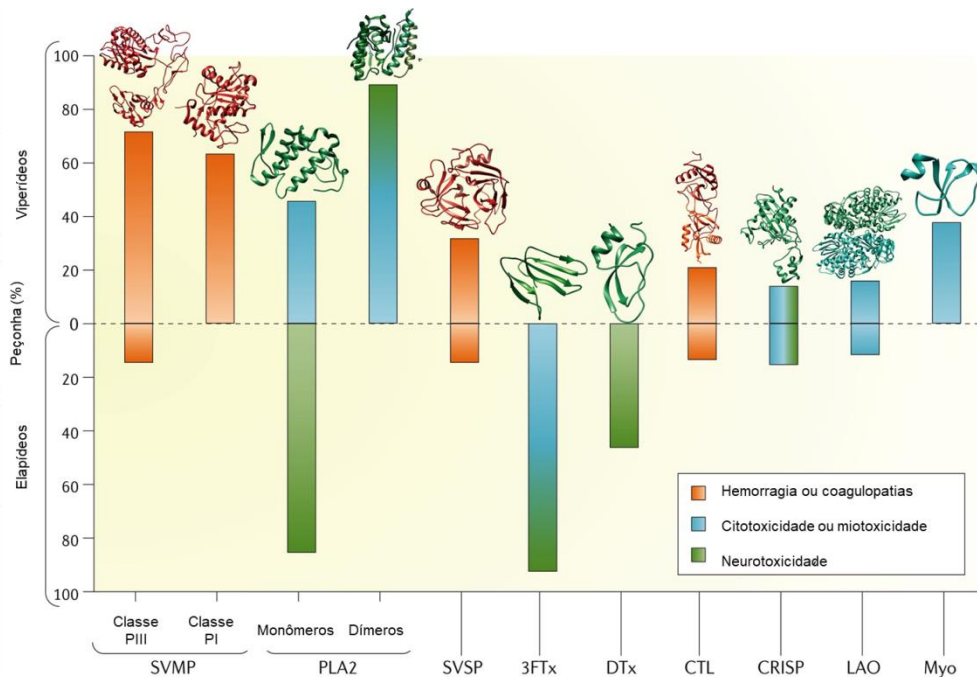
**Figura 3** Principais serpentes responsáveis por acidentes ofídicos no mundo. A) *Echis ocellatus* e B) *Bitis arietans*, C) *Naja naja*, D) *Bungarus caeruleus*, E) *Daboia russelii*, F) *Bothrops atrox* e G) *Bothrops asper* e H) *Oxyuranus scutellatus*. Fonte: WARRELL, 2010.

## CONSTITUINTES BIOQUÍMICOS DAS PEÇONHAS

Peçonhas são constituídas por componentes tóxicos responsáveis por características clínicas importantes nas vítimas (GUERRA-DUARTE et al., 2015; GUTIÉRREZ et al., 2018; TASHIMA et al., 2012). Os principais são metaloproteinases (SVMP) das classes PIII e PI, fosfolipases (PLA2), serina proteinases (SVSP), toxinas de três dedos (3FTx), dendrotoxina (DTx), proteínas lectinas tipo C (CTL), proteínas secretoras ricas em cisteína (CRISP), L-aminoácido oxidases (LAO) e miotoxinas de baixa massa molecular (Myo) (figura 4) (MORA-OBANDO et al., 2014; NAYDENOV; KARACHOROVA; ILIEVA, 2016; TEIXEIRA et al., 2019).

Tais toxinas desencadeiam ações hemorrágicas, coagulantes, citotoxicidade, miotoxicidade e neurotoxicidade (GUTIÉRREZ et al., 2017). As neurotoxinas são encontradas mais frequentemente nas serpentes Elapidae, enquanto as citotoxinas e as hemotoxinas pró-coagulantes e anticoagulantes são mais encontradas nas peçonhas das Viperidae e Colubridae (AL-SADAWI et al., 2019; DEL BRUTTO, 2013; HUANG et al., 2022; MARKLAND; BELL, 1997; OSIPOV; UTKIN, 2023).





**Figura 4** Faixas de níveis de proteína e a distribuição distinta das famílias de toxinas mais abundantes em diferentes peçonhas de espécies das famílias Viperidae e Elapidae. As barras são codificadas por cores de acordo com as atividades biológicas mais relevantes da família de toxinas. Os gradientes de cor indicam a dependência da concentração do efeito biológico (mesma cor) ou efeitos diferentes (várias cores; ou seja, algumas toxinas podem exercer um efeito em doses baixas e outro efeito em doses altas). As estruturas cristalográficas ou de ressonância magnética nuclear de alguns membros de cada família de proteínas também são mostradas (GUTIÉRREZ *et al.*, 2017).

As enzimas citotóxicas como as PLA2 e SVMP ativam mecanismos pró-inflamatórios que causam edema, formação de bolhas e necrose tecidual. Estas enzimas agem também em função da dor no local da picada por meio da liberação de bradicininas, prostaglandinas, citocinas e aminas simpatomiméticas (DEL BRUTTO, 2013; HUANG *et al.*, 2022; MOORE, 2022; SUBASINGHE *et al.*, 2014).

A ação neurotóxica pode causar paralisia por bloqueio da transmissão neuromuscular tanto no nível pré-sináptico quanto no nível pós-sináptico. A ação pré-sináptica ocorre por meio das PLA2 conhecidas por  $\beta$ -neurotoxinas que causam inibição na liberação de acetilcolina do terminal pré-sináptico além de interferirem na formação de novas vesículas de acetilcolina. Enquanto no nível pós-sináptico, a ação ocorre através dos complexos de 3FTx chamadas  $\alpha$ -

neurotoxinas que agem antagonizando receptores da acetilcolina causando o bloqueio da transmissão. Algumas misturas possuem tanto  $\alpha$  quanto  $\beta$ -neurotoxinas e as ações podem ocorrer simultaneamente (DEL BRUTTO; DEL BRUTTO, 2012; MARKLAND; BELL, 1997; MOORE, 2022).

As hemotoxinas presentes nas peçonhas podem causar distúrbios de coagulação hemorrágicos ou trombóticos. Potentes ativadores protrombinas são ativados pelas SVMP e SVSP que agem sobre fatores da cascata de coagulação. Outras proteínas não enzimáticas como as CTL e algumas 3FTx possuem ações antagonistas quanto aos distúrbios de coagulação agindo sobre a agregação plaquetária (AL-SADAWI et al., 2019; DEL BRUTTO; DEL BRUTTO, 2012; MOORE, 2022).

## HEMOSTASIA E DISTÚRBIOS DE COAGULAÇÃO

A partir do momento em que se fala da interação das citotoxinas e hemotoxinas do veneno, com seus efeitos pró e anticoagulantes, faz-se necessário discorrer acerca do processo da hemostasia.

A hemostasia é um processo biológico que tem como objetivo manter o sangue em estado fluido dentro dos vasos sanguíneos, sem que haja hemorragia ou trombose (REZENDE, 2010). O mecanismo hemostático inclui três processos: hemostasia primária, hemostasia secundária (coagulação) e fibrinólise (CAGNOLATI et al., [s.d.]; GEORGINA CASEY RGN, 2015; SERÉ; HACKENG, 2003).

### *Hemostasia primária*

Nesta fase, ocorre o processo inicial da coagulação desencadeado pela lesão vascular. Imediatamente, mecanismos locais produzem vasoconstrição, alteração da permeabilidade vascular com produção de edema, vasodilatação dos vasos tributários da região em que ocorreu a lesão e adesão das plaquetas. Assim, a vasoconstrição diminui o fluxo de sangue no sítio de sangramento, tornando preferencial o fluxo pelos ramos colaterais dilatados. Simultaneamente, a formação de edema intersticial diminui o gradiente de pressão entre o interior

do vaso lesado e a região adjacente, produzindo um tamponamento natural e auxiliando a hemostasia (CAGNOLATI et al., [s.d.]; GEORGINA CASEY RGN, 2015; REZENDE, 2010).

As plaquetas ativadas vão se agregar umas às outras formando um tampão que fornecerá a superfície adequada ao processo de coagulação do sangue, produzindo um coágulo resistente. Neste estágio, as plaquetas exteriorizam uma lipoproteína denominada fator plaquetário 3 (PF3), que desempenha papel de superfície fosfolipídica (superfície ativadora) que participa de inúmeras reações da cascata de coagulação (GEORGINA CASEY RGN, 2015; REZENDE, 2010; SERÉ; HACKENG, 2003).

#### *Hemostasia secundária*

A fase de hemostasia secundária caracteriza-se pela complexidade da cascata de coagulação e envolve diversas reações enzimáticas. Dentre elas, a principal enzima envolvida é a trombina, ativada durante esse processo (REZENDE, 2010).

O fibrinogênio se transforma em fibrina ao reagir à trombina formando uma rede de filamentos na extremidade da lesão, a qual forma um coágulo que reforça o tampão de plaquetas formado na fase anterior. Para esse coágulo não crescer descontroladamente, gerando problemas como trombose, a trombina se liga também à trombomodulina para ativar a CTL, que tem ação pró-anticoagulante, o que auxilia na regulação desse processo (CAGNOLATI et al., [s.d.]; MADUWAGE; ISBISTER, 2014; Q. LU; M. CLEMETSON; K. J. CLEMETSON, 2005; REZENDE, 2010).

#### *Fibrinólise*

A hemostasia terciária consiste no processo de fibrinólise, no qual, com a evolução do processo de cicatrização ocorrido na fase secundária, acontece a destruição gradual do tampão hemostático com o objetivo de restabelecer o fluxo sanguíneo nos vasos. Em condições normais, coagulação e fibrinólise encontram-se em equilíbrio dinâmico de tal forma que ocorrem simultaneamente

(CAGNOLATI et al., [s.d.]; REZENDE, 2010). Basicamente, nesta etapa, os filamentos de fibrina são degradados pela enzima plasmina, que dissolve o trombo e retoma a circulação normal na região cicatrizada (REZENDE, 2010).

### *Distúrbios de coagulação*

Quando algum dos processos envolvidos na hemostasia não funciona perfeitamente, pode haver distúrbios da coagulação. Entre eles, estão os quadros hemorrágicos e as doenças trombóticas, as quais envolvem coagulação exagerada como infarto, isquemia cerebral e tromboembolismo venoso (CAGNOLATI et al., [s.d.]).

O exame clínico pode sugerir o diagnóstico. Em geral, indivíduos com doenças plaquetárias quantitativa (plaquetopenia) ou qualitativa (plaquetopatia), assim como aqueles com doenças que acometem as paredes dos vasos, apresentam sangramento em pele e mucosas. Por outro lado, indivíduos com deficiência de fatores de coagulação de origem hereditária ou adquirida, tendem a apresentar sangramento interno sistêmico, tais como hematomas musculares, hemorragias intracranianas, abdominais, entre outras (REZENDE, 2010).

Sobre a avaliação laboratorial, pelo menos cinco testes devem ser inicialmente realizados em pacientes suspeitos de doenças hemorrágicas: tempo de tromboplastina (aPPT), tempo de protrombina (TP) e o tempo de coagulação de trombina (TCT) que avaliam a fase plasmática da coagulação, além do tempo de sangria (TS) e contagem de plaquetas que avaliam a fase celular (plaquetária) (REZENDE, 2010).

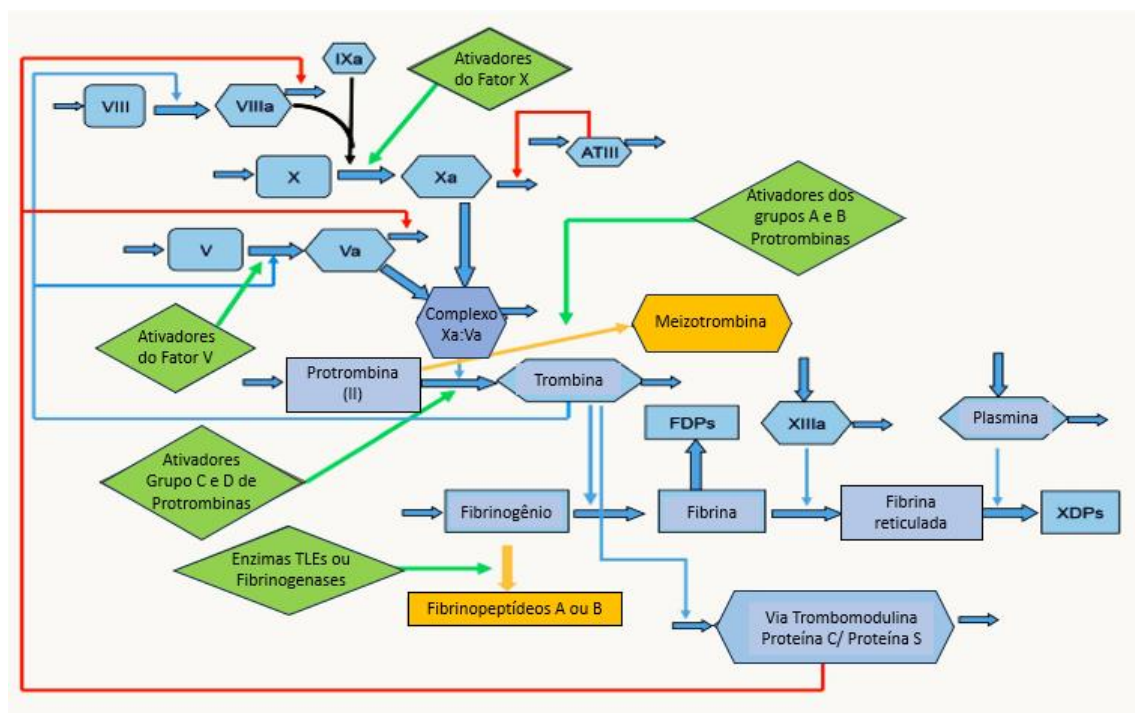
### *Coagulopatia de consumo induzida por veneno (VICC)*

Vários termos têm sido usados para se referir à coagulopatia de consumo após envenenamento por serpentes, incluindo a coagulopatia intravascular disseminada (CID), contudo, mais recentemente, o termo “coagulopatia de consumo induzida por veneno” (VICC) foi introduzido porque fornece uma descrição geral das coagulopatias decorrentes desse

envenenamento(MADUWAGE; ISBISTER, 2014; Q. LU; M. CLEMETSON; K. J. CLEMETSON, 2005; REZENDE, 2010).

A VICC ocorre no envenenamento por viperídeas, algumas elapídeas, incluindo elapídeas australianas, e algumas colubridaes (MADUWAGE; ISBISTER, 2014).

Basicamente, toxinas pró-coagulantes ativam a via de coagulação, causando uma ampla gama de deficiências de fatores dependendo da toxina pró-coagulante específica do veneno. Os componentes do veneno que atuam no sistema de coagulação são classificados de acordo com a parte da cascata de coagulação onde atuam e incluem fator ativadores V, ativadores de fator X, ativadores de protrombina e enzimas semelhantes à trombina (TLEs) ou fibrinogenases (GEORGINA CASEY RGN, 2015; MADUWAGE; ISBISTER, 2014; Q. LU; M. CLEMETSON; K. J. CLEMETSON, 2005; REZENDE, 2010).



**Figura 5** Diagrama da cascata de coagulação mostrando os principais fatores de coagulação (azul) e seu papel na ativação da via e formação de coágulos. Os quatro principais grupos de toxinas do veneno das serpentes que ativaram a via de coagulação estão em verde e os intermediários ou incompletos os produtos que eles formam são indicados em vermelho. Existem quatro tipos principais de ativadores de protrombina, que convertem a trombina para formar o

meizotrombina cataliticamente ativa (Grupo A e B) ou à trombina (Grupo C e D). Fonte: Adaptado de MADUWAGE *et al.*, 2014

A gravidade, duração e tipo de coagulopatia de consumo diferem dependendo do tipo de toxina pró-coagulante. Quase todas essas toxinas causam ativação de um ou mais fatores de coagulação e podem levar a concentrações baixas ou indetectáveis de fibrinogênio após o envenenamento. TLEs ou fibrinogenases geralmente clivam a cadeia de fibrinogênio que resulta no consumo de fibrinogênio sem formar fibrina. Essas toxinas não ativam estritamente toda a cascata de coagulação, mas resultam em baixa ou concentração indetectável de fibrinogênio, muitas vezes com níveis normais dos outros fatores de coagulação. Por outro lado, as toxinas que agem mais acima na cascata de coagulação, como ativadores do fator X ou ativadores de protrombina resultam em deficiências de múltiplos fatores, como as que ocorrem nos acidentes com elapídeas australianas, víbora de Russell e *Echis spp.* (JEEVAGAN; CHANG; GNANATHASAN, 2012; MADUWAGE; ISBISTER, 2014).

O diagnóstico e monitoramento de VICC requer estudos do tempo de coagulação, porém a maioria desses testes raramente está disponível onde ocorre a maioria dos casos de envenenamento por serpentes (MADUWAGE; ISBISTER, 2014).

Internacionalmente, o teste mais utilizado é o teste de coagulação sanguínea de 20 minutos (WBCT20). No entanto, infelizmente, ainda não há padronização do WBCT, incluindo a duração do teste, o tipo de tubo de vidro usado para o teste e o procedimento. Em alguns países, a duração do WBCT varia de 10 minutos até 30 minutos em outros. Em outras partes do mundo, testes de coagulação mais rotineiros são usados como: o tempo de protrombina (TP), a razão normalizada internacional (INR), tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT) e o tempo de coagulação da trombina (TCT) (MADUWAGE; ISBISTER, 2014).

Muitos pacientes com VICC podem apresentar características clínicas mínimas além do sangramento no local da picada e outros podem desenvolver

sangramentos extensos sistêmicos com risco de vida (LASNE; JUDE; SUSEN, 2006; MADUWAGE; ISBISTER, 2014).

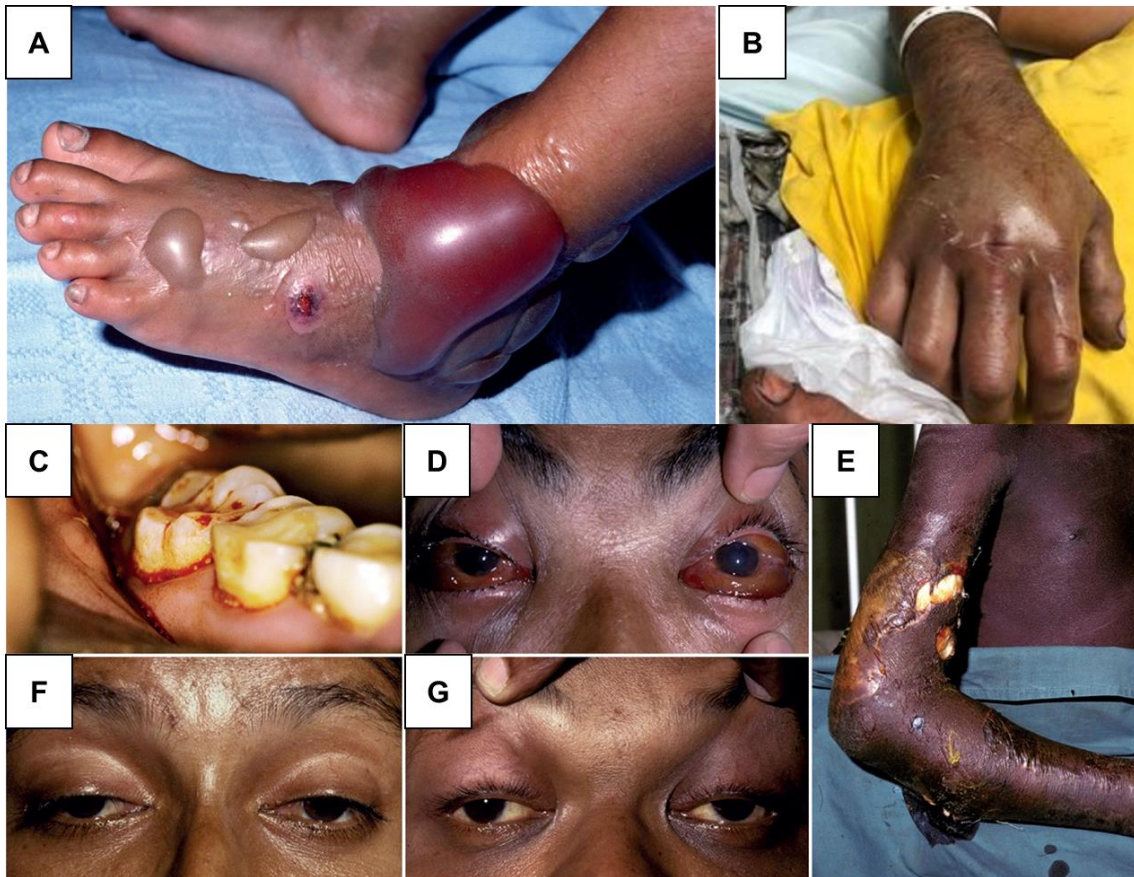
## MANIFESTAÇÕES E COMPLICAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas locais e sistêmicas são combinações dos efeitos das diferentes toxinas presentes na peçonha das serpentes (DEL BRUTTO; DEL BRUTTO, 2012). Dor e sinais locais são mais presentes em acidentes por viperídeos, mas podem também ocorrer no envenenamento por elapídeos. Geralmente, elapídeos possuem maior concentração de PLA2 neurotóxicas e 3FTx que causam neurotoxicidade, enquanto hemorragia e necrose estão mais associadas ao veneno das colubrídeos e viperídeos devido à concentração de SVMP, SVSP e PLA2 não neurotóxicas (AL-SADAWI et al., 2019; DEL BRUTTO; DEL BRUTTO, 2012; MOORE, 2022).

A dor geralmente é o primeiro sintoma, seguido de edema, formação de bolhas e necrose no local da picada. A errônea aplicação de torniquete pode agravar essas manifestações e causar membro edematoso e desenvolvimento de síndrome compartimental (SC) (DEL BRUTTO; DEL BRUTTO, 2012). Os componentes da peçonha também podem causar vasodilatação e extravasamento capilar que, juntos, resultam em hipovolemia decorrente do sangramento agudo, além de desencadear em hipotensão arterial e choque (AL-SADAWI et al., 2019; DEL BRUTTO; DEL BRUTTO, 2012).

Insuficiência renal aguda (IRA) pode ocorrer devido ao choque hipovolêmico, coagulopatias de consumo, rabdomiólise e nefrotoxicidade direta causando necrose tubular. Outras complicações sistêmicas podem afetar o sistema cardiovascular, como isquemia cardíaca ou arritmias que podem acontecer devido à vasoconstrição das artérias coronárias (DEL BRUTTO; DEL BRUTTO, 2012; NAMAL RATHNAYAKA et al., 2017). As toxinas que alteram o sistema de coagulação e a função plaquetária de diferentes maneiras representam o cenário para ocorrência de eventos trombóticos e hemorrágicos em diversos sistemas do corpo humano como no trato digestivo, geniturinário,

pulmonar e nervoso (AL-SADAWI et al., 2019; DEL BRUTTO; DEL BRUTTO, 2012; MOSQUERA et al., 2003).



**Figura 6** Manifestações clínicas e complicações decorrentes de acidentes ofídicos. **A)** Inchaço e bolhas após picada no dorso do pé por uma jararaca (*Bothrops jararaca*; família Viperidae) no Brasil. **B)** Edema nos três segmentos do membro superior em acidente causado por serpentes do gênero *Lachesis*. **C)** Gengivas sangrando, um sinal fundamental de falha de hemostasia, em um paciente mordido por uma víbora da África Ocidental (*Echis ocellatus*; família Viperidae) na Nigéria. **D)** Edema conjuntival bilateral (quemose), que indica um aumento generalizado da permeabilidade capilar, após uma picada da víbora oriental de Russell (*Daboia siamensis*; família Viperidae) em Mianmar. **E)** Extensa necrose da pele e tecido subcutâneo após uma mordida no cotovelo por uma cobra cuspeira de pescoço preto (*Naja nigricollis*; família Elapidae) na Nigéria. **F)** Ptose bilateral (paralisa de ambas as pálpebras superiores) e **G)** oftalmoplegia externa (paralisa dos músculos oculares; o paciente não consegue olhar para a direita), em pacientes picados por taipans da Papua (*Oxyuranus scutellatus*; família Elapidae) em Papua Nova Guiné  
Fonte: GUTIÉRREZ et al., 2017; MALVEIRA et al., 2021.



Os sinais e sintomas neurológicos após o acidente são atribuídos às ações neurotóxicas e hemotóxicas da peçonha. O efeito de ambas as ações pode ocorrer simultaneamente e causar severos e complexos danos neurológicos (DEL BRUTTO; DEL BRUTTO, 2012; MOSQUERA et al., 2003). Alguns desenvolvem complicações neurológicas resultantes de hipóxia, que por sua vez, está relacionada ao choque hipotensivo causado pelas aminopeptidases que possivelmente ocorre em alguns envenenamentos por serpentes. Ainda que seja pouco frequente, o AVE tem sido relatado como uma das complicações sistêmicas decorrente do envenenamento por serpentes (DEL BRUTTO, 2013).

## ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO

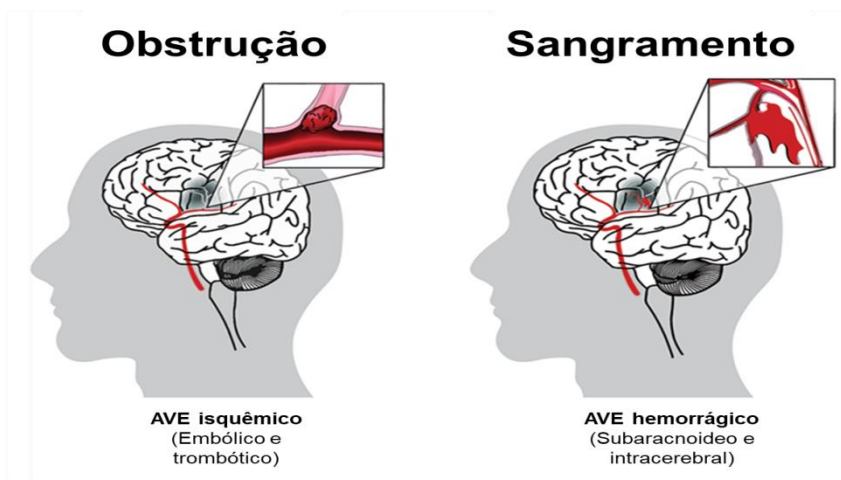
O AVE é uma deficiência neurológica súbita causada por isquemia ou hemorragia que contribui para a maioria das mortes globais (WU et al., 2022). Os AVE isquêmicos (AVEI) são classificados como trombóticos ou embólicos, embora não seja possível distinguir esses dois mecanismos sob a perspectiva clínica. Os AVE hemorrágicos (AVEH) incluem hemorragia intracerebral (HIC), hemorragia subaracnoideia (HSA) e hemorragia ventricular (HV). Apenas em 2019, 6,55 milhões de pessoas morreram devido ao AVE, além de inúmeros casos com sequelas incapacitantes permanentes (WU et al., 2022).

A fisiopatologia dos AVE causados por acidentes ofídicos é complexa e as informações disponíveis acerca desses eventos são escassas (AL-SADAWI et al., 2019; DEL BRUTTO, 2013). A maioria deriva de relatos de caso e pequenas séries de casos de lugares remotos, onde muitas vezes não há tecnologia disponível para o diagnóstico, manejo adequado e tampouco seguimento das vítimas (AL-SADAWI et al., 2019; DEL BRUTTO, 2013; WAIDDYANATHA et al., 2019).

A causa dos AVEI decorrentes do envenenamento é bastante controversa. Hipercoagulabilidade, danos endoteliais, hipotensão sistêmica e vasculite imunomediada são os mecanismos apontados pela etiologia como

causadores da isquemia cerebral. Os infartos estão mais relacionados aos efeitos pró-trombóticos do veneno, e os múltiplos infartos estão relacionados aos danos endoteliais. Al-Sadawi et al. (2019) e Del Brutto et al. (2013) também apontam que são escassos os estudos que conseguem relatar com precisão informações sobre o tipo do veneno e o tipo de AVE causado pelo veneno.

Por outro lado, as hemorragias cerebrais, nos casos de AVEH, podem ocorrer em consequência do envenenamento devido a coagulopatias de consumo causadas pelas toxinas do veneno. Na maioria dos casos, a combinação de hemorragia cerebral e coagulopatia de consumo é fatal, porém algumas vítimas sobrevivem com sequelas permanentes (WAIDDYANATHA et al., 2019). Infartos isquêmicos são mais comuns que hemorragias cerebrais quando decorrentes das picadas de serpentes peçonhentas (AL-SADAWI et al., 2019).



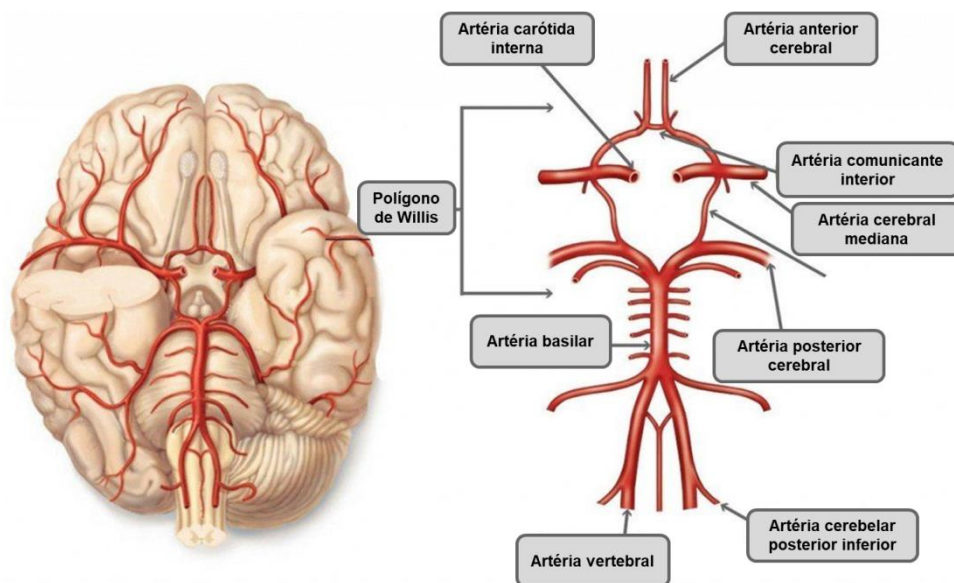
**Figura 7** Tipos de AVE (isquêmico e hemorrágico). Fonte: <https://enableme.org.au/resources/types-of-stroke>

## PRINCIPAIS SÍNDROMES CEREBROVASCULARES

As síndromes vasculares cerebrais são um conjunto de sintomas que ajudam a identificar qual parte do cérebro foi lesada no AVE. É importante saber reconhecê-las, pois algumas são fatais e possuem sintomas e sinais clínicos individuais decorrentes de lesões focais e das manifestações clínicas complexas ou múltiplas (BALAMI; CHEN; BUCHAN, 2013). Abaixo, estão descritas as principais síndromes isquêmicas no AVE e, em seguida, há a representação da localização do Polígono de Willis e das principais artérias cerebrais.

**Quadro 1** Descrição das principais síndromes isquêmicas ocorrentes no AVE. Fonte: adaptado de KASNER, 2006.

Principais síndromes isquêmicas no AVE	
Artéria carótida interna	Coma por extenso edema cerebral, hemianopsia, afasia, hemiplegia contralateral e hemianestesia contralateral.
Artéria cerebral anterior	Afasia, hemiplegia contralateral com predomínio do membro inferior, hemianestesia contralateral com predomínio do membro inferior.
Artéria cerebral média	Coma, hemianopsia, hemiplegia com predomínio do membro superior, hemianestesia com predomínio do membro superior, afasia e agnosia visual. Síndrome de Gerstmann.
Artéria cerebral posterior	Hemianopsia, afasia, agnosia visual, alexia, hemiplegia e hemianestesia, as vezes temporária. Síndrome de Balint. Síndrome de Anton. Síndrome de Weber.
Artéria vértebrobasilar	Coma, diplopia, hemiplegia, paralisia pseudobulbar, tetraplegia e anestesia completa. Síndrome de Anton.



**Figura 8** Polígono de Willis e a esquematização das artérias cerebrais. Fonte: <https://dicasecuriosidades.net/2017/09/circulo-de-willis-anatomia-diagrama-e-funcoes.html>.

## PROGNÓSTICO

A OMS estima que mais de 400 mil casos de incapacidades permanentes acontecem por ano em decorrência dos efeitos dos venenos das serpentes. Além de uma variedade de comprometimentos musculoesqueléticos que podem ser decorrentes de necrose, gangrena e até mesmo amputação do membro, diversas outras complicações como as das funções renais que podem fazer com o que a vítima dependa de hemodiálise, podem levar a uma variedade de incapacidades em longo prazo.

O tratamento hospitalar consegue neutralizar os efeitos do veneno durante a internação hospitalar em poucos dias na maioria das vítimas e estas obtêm alta sem sequelas. Contudo, há uma parcela de pacientes com complicações que requerem estadia hospitalar prolongada e permanecem com sequelas em longo prazo ou até mesmo durante toda sua vida (SUBASINGHE et al., 2014; WAIDDYANATHA et al., 2019).

As complicações cerebrais ocorridas após envenenamento por serpentes incluem os infartos e hemorragias. Embora de rara incidência, são associadas à alta mortalidade e morbidade (JALAL; THOMAS; VARGHESE, 2017). Sequelas dos eventos cerebrovasculares como hemiplegia, a qual é resultado de comprometimento da função motora em decorrência do AVE, são frequentes. Há ainda uma grande prevalência de distúrbios sensitivos, de fala e visuais (SUBASINGHE et al., 2014). As vítimas sobrevivem com sequelas neurológicas importantes que afetam sua qualidade de vida e sua capacidade de trabalho, considerando que a maioria das vítimas se encontra em idade produtiva (AVAU et al., 2016; KASTURIRATNE; LALLOO; JANAKA DE SILVA, 2021; SUBASINGHE et al., 2014; WAIDDYANATHA et al., 2019).

Apesar de sua importância, nem o ônus da incapacidade entre os sobreviventes nem o impacto socioeconômico do acidente ofídico são adequadamente pesquisados (KASTURIRATNE et al., 2008).

A *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) é um exemplo de um dos instrumentos clínicos utilizados para quantificar e comunicar a existência de déficits relacionados ao AVE (KASNER, 2006), porém são raros os relatos de casos de AVE decorrente do envenenamento por serpentes que classificam utilizando esses instrumentos.

## DESORDENS NEUROLÓGICAS

Geralmente, os danos em nervos periféricos ocorrem nas picadas por serpentes da família Elapidae, contudo, há relatos também de danos neuromusculares causados pelas víboras (DEL BRUTTO; DEL BRUTTO, 2012).

Os efeitos das neurotoxinas podem manifestar-se em poucos minutos após a inoculação do veneno causando fraqueza e bloqueio da transmissão dos impulsos nervosos na junção neuromuscular em níveis pré e pós-sinápticos. Músculos faciais e do pescoço podem ser afetados em poucas horas. Muitos estudos têm relatado a ptose como um dos principais sinais de paralisia da pálpebra, bem como a oftalmoplegia causada pela paralisia dos músculos oculares.

A severidade da fraqueza e a progressão do comprometimento variam de acordo com a espécie de serpente envolvida (DEL BRUTTO; DEL BRUTTO, 2012; WAIDDYANATHA et al., 2019).

Há relatos de síndrome de Guillain Barré (SGB) após o envenenamento por serpentes. Esses casos têm sido atribuídos aos danos estruturais dos nervos ou desmielinização que ativam uma reação imune em resposta ao veneno ou ao tratamento com o AV (DEL BRUTTO; DEL BRUTTO, 2012).

## OUTRAS COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS

Ainda acerca dos danos causados no sistema nervoso central, ataxias cerebelares e encefalomyelites têm sido relatadas em uma pequena fração dos casos. Estas têm sido também relacionadas a uma possível resposta autoimune desencadeada pelo envenenamento ou pelo tratamento com o AV (DEL BRUTTO; DEL BRUTTO, 2012; WAIDDYANATHA et al., 2019).

Algumas vítimas também têm desenvolvido neurite óptica que tem sido atribuída às toxinas do veneno por víboras em Israel que causam vasoconstrição do suprimento vascular do nervo óptico, hemorragias sistêmicas e da retina (DEL BRUTTO; DEL BRUTTO, 2012; WAIDDYANATHA et al., 2019).

Cegueiras corticais também têm sido comuns em acidentes vasculares isquêmicos causados pelo envenenamento por serpentes *Daboia russelii* (WAIDDYANATHA et al., 2019).

A redução da atividade parassimpática seguida do envenenamento por Elapidae *Bungarus candidus* também foi reportada em casos não tratados com AV em países asiáticos. Hipertensão, midríase e taquicardia aguda em conjunto com paralisia neuromuscular severa foram relatadas em três pacientes vítimas dessas serpentes, as quais possuem mecanismos de efeitos autonômicos pouco conhecidos (WAIDDYANATHA et al., 2019).

## TRATAMENTO DOS ACIDENTES OFÍDICOS

O tratamento eficaz capaz de neutralizar os efeitos do envenenamento é obtido a partir da imunização de animais de grande porte, a exemplo do cavalo. O AV é considerado o único tratamento específico para envenenamento por mordidas de serpentes (MADRIGAL et al., 2017; POTET et al., 2021; SANZ et al., 2020).

A eficácia do AV é mais bem definida como sua capacidade de se ligar aos componentes do veneno ou toxinas e a sua capacidade de prevenir ou reverter os efeitos do envenenamento em humanos (MADUWAGE; ISBISTER, 2014).

O AV tem reduzido significativamente a mortalidade, podendo minimizar distúrbios hemostáticos e evitar manifestações clínicas graves nas vítimas quando administrado rapidamente (ARANDA-SOUZA et al., 2018; DE SOUZA et al., 2021; FEITOSA et al., 2015; GUÉRCIO et al., 2006; MACEDO JÚNIOR, 2020; SACHETT et al., 2020). Isto é importante principalmente no que se refere às complicações sistêmicas como as cerebrovasculares (AGUILERA VALDERRAMA, 2021; FENWICK et al., 2009; GRACIANO; NAVES DE CARVALHO, [s.d.]; SACHETT et al., 2020)

Contudo, o uso do AV não está livre de reações adversas. O uso de corticosteróides ou epinefrina reduzem a ocorrência de reações de hipersensibilidade capazes de despertar reações autoimunes exageradas (DEL BRUTTO; DEL BRUTTO, 2012; SCHESKE; RUITENBERG; BISSUMBHAR, 2015; SILVA; ISBISTER, 2020).

Existem várias propostas mecanismos pelos quais a ligação do AV ao veneno resulta na prevenção ou reversão do envenenamento. O AV pode potencialmente bloquear o sítio ativo de uma toxina ou ligar-se a uma toxina para impedir que ele interaja com seu substrato para neutralizar a toxina. A formação desse complexo no compartimento central pode impedir a distribuição de toxinas para o tecidos-alvo ou causar a redistribuição de toxinas de seus tecidos-alvo de volta ao compartimento vascular. Finalmente, o AV pode aumentar a eliminação de toxinas da circulação e do corpo. No caso do VICC, as toxinas agem no compartimento central, então o AV deve ligar-se às toxinas no sangue e, assim,

impedir a ação ou aumentar a eliminação destas (MADUWAGE; ISBISTER, 2014).

Apesar do AV ligar-se às múltiplas toxinas do veneno, há uma série de razões pelas quais pode não ser eficaz. O mais importante é que os efeitos tóxicos irreversíveis não podem ser revertidos por essa ligação às toxinas após o dano ter ocorrido, como nos casos das deficiências de fator de coagulação resultantes de VICC. Para que o AV seja eficaz contra esses efeitos irreversíveis, deve ser administrado o mais precocemente, para que possa se ligar às toxinas antes que eles se distribuam para seus locais-alvo e causem toxicidade irreversível.

Dependendo do nível de comprometimento do envenenamento, outros procedimentos médicos devem ser considerados, como entubação endotraqueal e assistência ventilatória em pacientes com rebaixamento do nível de consciência causados pelo choque hipovolêmico ou por insuficiência respiratória aguda devido à paralisia dos músculos respiratórios (DEL BRUTTO; DEL BRUTTO, 2012)

Tratamento de infecções secundárias através de antibióticos de largo espectro, imunização antitetânica de rotina, correção de anemia severa com transfusão de sangue e, em casos de sangramento, uso de plasma congelado na tentativa de correção e prevenção de anormalidades hemostáticas que incluem os AVEI e AVEH também são procedimentos comuns nesses casos (DEL BRUTTO; DEL BRUTTO, 2012; SCESKE; RUITENBERG; BISSUMBHAR, 2015).

O desbridamento pode ser necessário em função de necrose no local da lesão e raramente fasciotomia nos casos de SC, pois prejudica a correção dos comprometimentos hemostáticos (DEL BRUTTO; DEL BRUTTO, 2012). Há o emprego de tratamento cirúrgico na reversão do aumento da pressão intracraniana causada pelas hemorragias cerebrais severas com herniação cerebral (DEL BRUTTO; DEL BRUTTO, 2012; JALAL; THOMAS; VARGHESE, 2017).



## JUSTIFICATIVA

Acidentes causados por serpentes peçonhentas são uma das principais doenças tropicais negligenciadas do mundo. As manifestações clínicas caracterizam-se desde sinais locais leves até eventos sistêmicos graves. Além disso, os acidentes podem resultar em complicações clínicas causadoras de sequelas e incapacidades físicas. O AVE decorrente do envenenamento, como uma complicação sistêmica rara, porém grave, ainda tem sua fisiopatologia pouco esclarecida devido à alta complexidade das toxinas do veneno e está associado à alta morbidade e mortalidade.

Populações rurais, ribeirinhas e dos lugares mais remotos, são as principais vítimas desses envenenamentos. Diante da dificuldade territorial e do fator cultural, muitas vezes o acesso ao atendimento médico torna-se difícil e há uma certa lacuna no que se refere às informações acerca da epidemiologia, clínica, seguimento destas vítimas e do ônus gerado aos serviços de saúde, em especial em casos de acidentes com sequelas.

Assim, esta pesquisa tem por finalidade estudar a associação do acidente ofídico com o AVE, contribuindo com os avanços desta temática. Além disso, colaborar também no levantamento das sequelas em longo prazo das vítimas com o objetivo de trazer a conhecimento a importância de se oferecer tratamento aos desassistidos, que permanecem incapacitados com o comprometimento da sua saúde e de suas atividades laborais.

As informações geradas servirão como fonte para a formulação de estratégias de saúde pública e manejo clínico específico para os acidentes ofídicos, em especial aos que tiveram acometimento neurológico. Além de tornar-se uma pesquisa base e consolidada para outros tipos de estudos sobre acidentes ofídicos.

## **OBJETIVOS**

### **GERAL**

Verificar através da revisão sistemática e metanálise desses dados quais fatores estão associados ao óbito e desfechos desfavoráveis em vítimas de acidentes ofídicos que tiveram AVE.

### **ESPECÍFICOS**

- Descrever as características clínicas e epidemiológicas dos acidentes ofídicos em vítimas que desenvolveram AVE;
- Identificar fatores de risco para a ocorrência do AVE hemorrágico;
- Identificar as principais síndromes cerebrovasculares do AVE;
- Detectar complicações durante a internação hospitalar;
- Descrever o seguimento e sequelas das vítimas em longo prazo;
- Identificar fatores de risco para óbito.

## **ESTRATÉGIAS DE ELABORAÇÃO DA PESQUISA**

### **QUALIFICAÇÃO DOS PESQUISADORES**

Para a realização desta revisão, foram incluídos pesquisadores vinculados ao grupo de pesquisa em acidentes por animais peçonhentos da Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD) com formação nas áreas da saúde e engenharia (biologia, biomedicina, farmácia, enfermagem, psicologia, medicina e engenharia ambiental). Sendo eles: um médico da FMT-HVD, três doutores, um mestre, um mestrando do Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical (PPGMT) da Universidade Estadual do Amazonas (UEA) e uma mestra do Programa de Pós-graduação em Biologia da Interação Patógeno-Hospedeiro (PPGBIO) pelo Instituto Leônidas e Maria Deane (ILMD) da FIOCRUZ Amazônia.

### **ETAPAS DA ELABORAÇÃO DA PESQUISA**

O processo de busca foi realizado em bases de dados descritas na seção *métodos* com todas as informações encontradas nos estudos. Não houve necessidade de contatar os autores para a aquisição de dados adicionais. A busca foi encerrada em 20 de julho de 2022. O processo de seleção dos estudos foi iniciado após o encerramento das buscas, sendo realizado por dois revisores, independentemente. Os casos de divergências em incluir ou não um estudo na pesquisa foi discutido e decidido por um terceiro revisor. Após a seleção dos estudos, deu-se início a realização das análises qualitativas e quantitativas. E concomitantemente, foram escritos os resultados, discussão e conclusão.

## **MÉTODO**

### **ASPECTOS ÉTICOS**

Não existe conflito de interesse durante a realização deste estudo. Para revisões de literatura, não se faz necessário análise e aprovação de um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) envolvendo os seres humanos. Este estudo, além de pertencer ao PPGCIS, está vinculado também ao PPGMT que funciona em

convênio com a FMT-HVD, a qual é referência no estudo de doenças tropicais e possui como linha de pesquisa: Acidentes causados por animais peçonhentos.

## DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de revisão sistemática de estudos observacionais e metanálise de dados individuais.

## PERGUNTA DE PESQUISA

A pergunta de pesquisa foi estruturada da seguinte forma: Quais fatores associados à morte e a outros desfechos desfavoráveis em vítimas de acidentes ofídicos que tiveram como complicação sistêmica o AVE?

## CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

### *Crítérios de inclusão*

Para serem elegíveis, os estudos observacionais devem relatar as principais informações clínicas e epidemiológicas do acidente, tais como:

- Dados epidemiológicos (idade, sexo, país, membro atingido, tempo até a assistência médica, tempo de internação, tipo de serpente).
- Dados clínicos (complicações locais e sistêmicas durante a internação, presença de comorbidades, exames laboratoriais e de imagem, tipo de AVE, tipo de tratamento, desfecho, seguimento das vítimas e sequelas do AVE).

Buscou-se artigos publicados sem restrição ano de publicação, idioma ou país de origem. Também pesquisamos manualmente a lista de referências de todos os estudos selecionados para identificar outros estudos potencialmente relevantes. Desta forma, 79 artigos foram incluídos, entre séries e relatos de casos, totalizando 101 casos.

### *Crítérios de exclusão*

Os principais motivos da exclusão dos estudos observacionais de texto completo foram: abordagem de outras complicações do envenenamento que não incluem especificamente as alterações cerebrovasculares e artigos sem identificação do DOI que não puderam ser encontrados.

## ESTRATÉGIAS DE BUSCA E FONTES DE INFORMAÇÃO

A busca sistemática sobre as hemorragias e infartos cerebrais (CVE) relacionados aos SBE foi realizada nas seguintes bases de dados bibliográficas: Pubmed, LILACS e Scielo. Os termos de busca utilizados foram: “*picada de cobra*”, “*derrame*”, “*isquemia cerebral*” e “*hemorragia cerebral*”.

**Quadro 2** Estratégia de busca de artigos nas bases de dados para a elaboração da revisão sistemática.

Termos de busca	Estratégia de Busca
Snake bite	(Bite, Snake) OR (Snake Bite) OR (Envenomation, Snakebite) OR (Snakebite Envenomation) OR (Snakebite Envenomations) OR (Snakebites) OR (Snakebite) OR (Snake Envenoming) OR (Envenoming, Snake) OR (Envenomings, Snake) OR (Snake Envenomings)
Stroke	(Strokes) OR (Cerebrovascular Accident) OR (Cerebrovascular Accidents) OR (CVA (Cerebrovascular Accident)) OR (CVAs (Cerebrovascular Accident)) OR (Vascular Accident, Brain) OR (Brain Vascular Accident) OR (Brain Vascular Accidents) OR (Vascular Accidents, Brain) OR (Cerebrovascular Stroke) OR (Cerebrovascular Strokes) OR (Stroke, Cerebrovascular) OR (Strokes, Cerebrovascular) OR (Cerebral Stroke) OR (Cerebral Strokes) OR (Stroke, Cerebral) OR (Strokes, Cerebral)
Cerebral Ischemia	(Brain Ischemias) OR (Ischemia, Brain) OR (Ischemic Encephalopathy) OR (Encephalopathy, Ischemic) OR (Ischemic Encephalopathies) OR (Cerebral Ischemia) OR (Cerebral Ischemias) OR (Ischemias, Cerebral) OR (Ischemia, Cerebral)
Cerebral Hemorrhage	(Hemorrhage, Cerebrum) OR (Cerebrum Hemorrhage) OR (Cerebrum Hemorrhages) OR (Hemorrhages, Cerebrum) OR (Hemorrhage, Cerebral) OR (Cerebral Hemorrhages) OR (Hemorrhages, Cerebral) OR (Brain Hemorrhage, Cerebral) OR (Brain Hemorrhages, Cerebral) OR (Cerebral Brain Hemorrhage) OR (Cerebral Brain Hemorrhages) OR (Hemorrhage, Cerebral Brain) OR (Hemorrhages, Cerebral Brain)

## ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram realizadas análises descritiva e inferencial para verificar o perfil das pessoas acometidas por AVE após acidente ofídico e quais os fatores de risco para AVEH e para o óbito.

Na análise descritiva, as variáveis categóricas foram apresentadas em frequências, e as variáveis contínuas por meio da média e desvio padrão. Estão incluídas nas descrições as variáveis sociodemográficas, os detalhes do acidente e do atendimento inicial, complicações e características da internação, desfecho e acompanhamento.

Posteriormente foram realizadas análises de regressão logística univariadas utilizando as variáveis sociodemográficas e clínicas como preditoras de óbito e de AVEH, para verificar se diferentes características aumentam ou diminuem as chances de tais desfechos. As variáveis significativas foram também representadas por gráficos de probabilidades preditas, de forma a verificar como sua variação influencia na *odds ratio*.

Considerou-se como significativos todos os valores de p menores que 0,05. Utilizou-se a linguagem de programação R versão 4.2 (R Core Team, 2023) e o software RStudio versão 2023.3 (Posit Team, 2023), em conjunto com os pacotes “Tidyverse” (Wickham H et al, 2019), “gtsummary” (Sjoberg DD, 2021) e “sjPlot” (Lüdecke D, 2022) para auxiliar nas análises e confecções de gráficos.

## RESULTADOS

### SELEÇÃO DOS ESTUDOS E EXTRAÇÃO DE DADOS

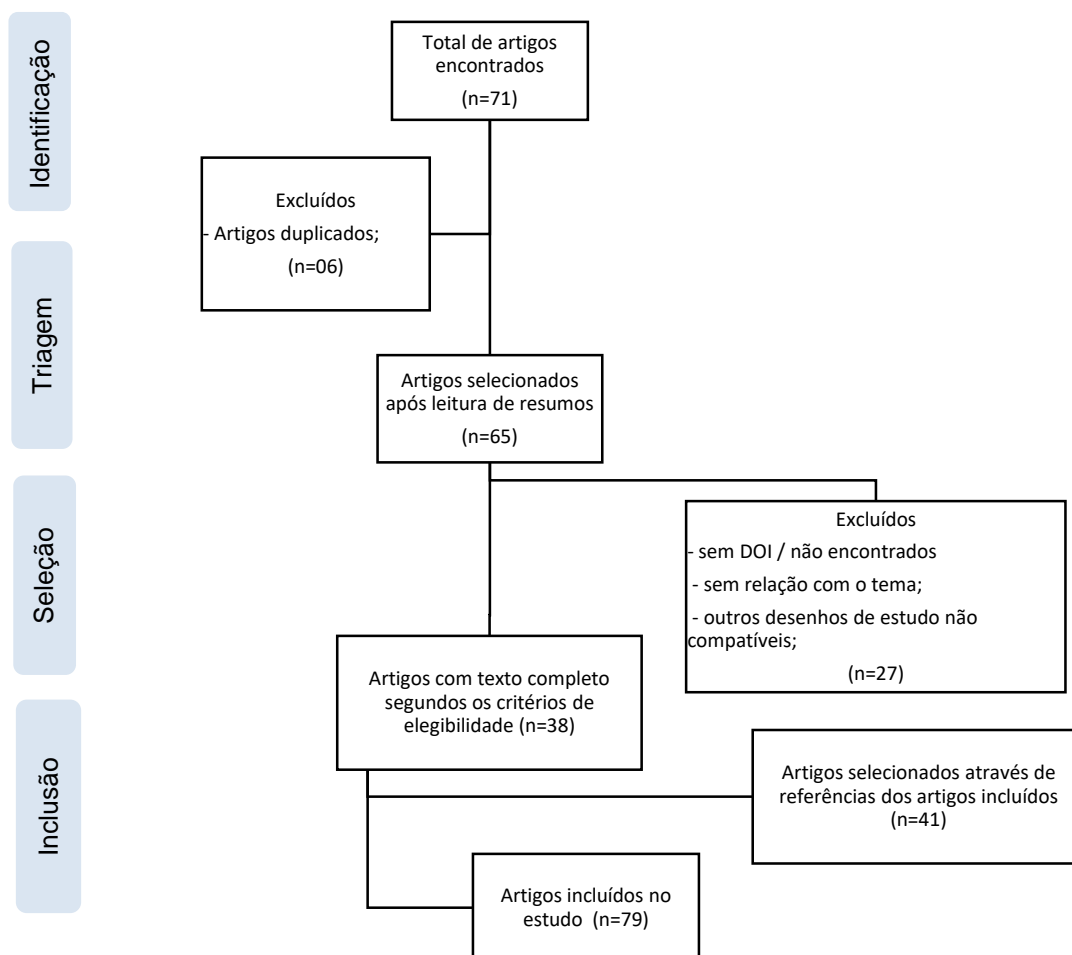
O processo de seleção dos estudos foi realizado por dois revisores, independentemente, sendo segmentado em quatro fases: identificação, triagem, seleção e inclusão.

- **Fase 1 (Identificação):** foi realizada a busca nas bases de dados utilizando os descritores e os filtros. Após a identificação do quantitativo dos estudos, foi realizada a remoção de artigos em duplicidade.
- **Fase 2 (triagem):** foi realizada uma seleção prévia dos estudos após a leitura dos títulos, resumos, baseada nos critérios de inclusão/ exclusão. Os artigos excluídos são apresentados juntamente com os motivos da exclusão.
- **Fase 3 (seleção):** Dos artigos pré-selecionados, foi realizada a leitura completa dos textos.
- **Fase 4 (inclusão):** foi realizada a seleção final dos estudos incluídos que atendiam aos critérios supracitados para a análise qualitativa e quantitativa.

Foi atribuído o julgamento do terceiro revisor para decidir sobre divergências em incluir ou não um estudo devido ao julgamento cegado no processo de seleção. Após a seleção final, os dados foram extraídos e as características dos estudos incluídos foram discriminadas: autores, ano de publicação, país, desenho do estudo, além de variáveis clínicas e epidemiológicas como tempo até assistência médica, tipo de acidente, tratamento, exames complementares, desfecho, sequelas e seguimento das vítimas.

Todos os dados estavam disponibilizados nos estudos, não havendo a necessidade de contatar os autores correspondentes dos estudos originais para a obtenção de dados. Foi criado um diagrama de fluxo que descreve o processo de seleção do estudo, com base na recomendação *Preferred Reporting Items for*

Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) utilizado para o delineamento deste estudo.

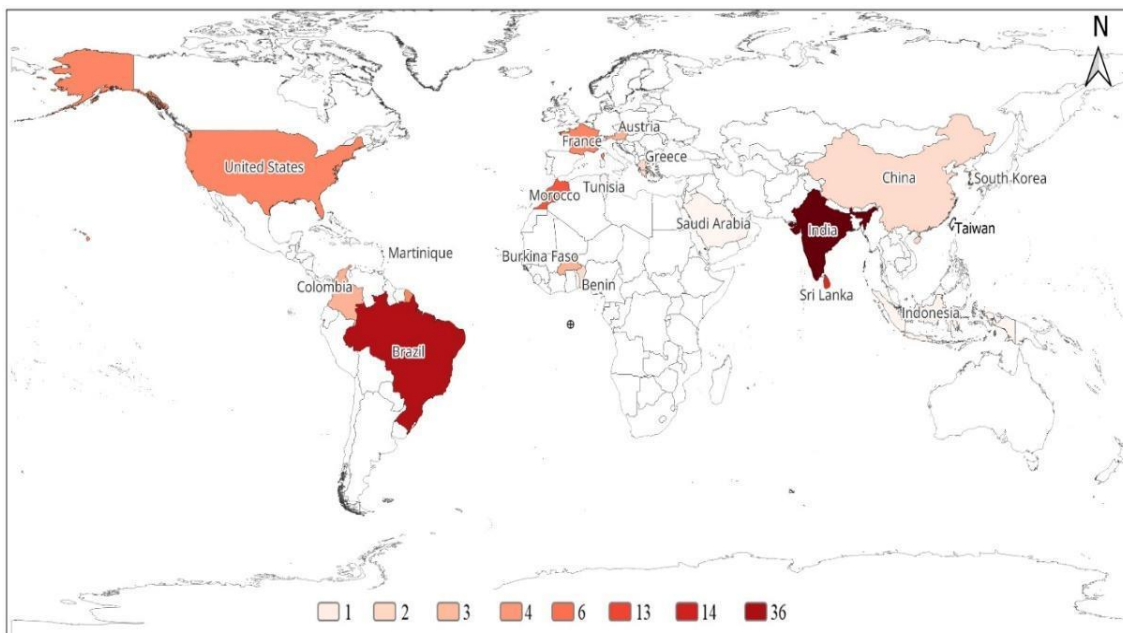


**Figura 9** Processo de seleção dos estudos realizado nas etapas de identificação, triagem, seleção e inclusão. Fonte: os autores.

## DADOS EPIDEMIOLÓGICOS-CLÍNICOS E FATORES DE RISCO PARA AVEH



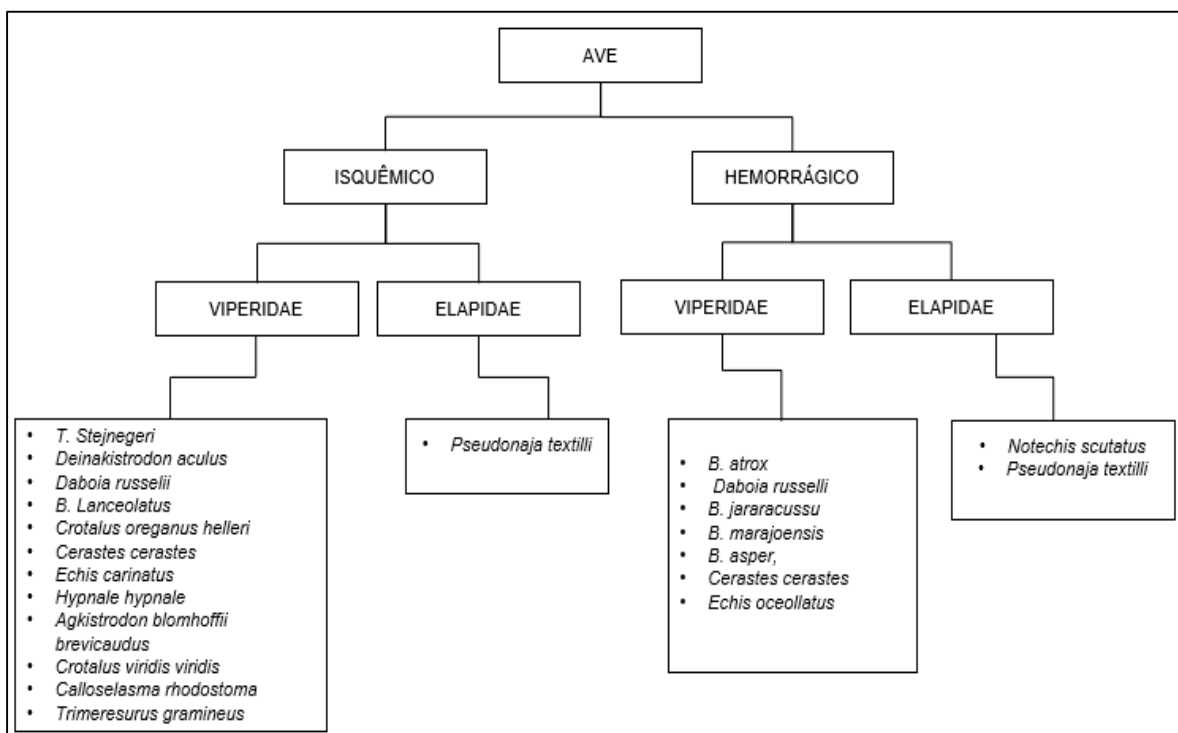
Os 79 artigos incluídos abordam 101 casos (68 relatos únicos e 11 séries de casos) desde os anos de 1982 a 2022, distribuídos em 18 países, sendo os principais Índia (36%), Brasil (14%) e Sri Lanka (13%).



**Figura 10** Mapa de distribuição de artigos por países. Fonte: os autores.

A média de idade foi de 42 anos (DP = 19), variando de 2 a 78 anos. A maioria dos indivíduos eram do sexo masculino (63%). Em relação às doenças pré-existentes, houve relatos em apenas 7%, incluindo hipertensão arterial sistêmica (HAS), doença arterial coronariana (DAC), doença cardiovascular e diabetes.

Dos 101 casos de SBE, 75% foram acometidos no membro inferior e 97% dos acidentes foram causados por serpentes da família Viperidae. Sobre os AVE, 64% dos indivíduos foram vítimas de AVE isquêmico e 36% de AVE hemorrágico. A maioria teve múltiplos infartos (35%). A Artéria Cerebral Média (ACM) foi a mais acometida dentre os casos de infarto isolado (26%).



**Figura 11** AVE - tipos e serpentes envolvidas nos acidentes dos estudos incluídos. Fonte: os autores.

Complicações locais como necrose local, celulite, e sangramento local foram citadas em 21% dos casos. Complicações sistêmicas coadjuvantes ao AVE foram citadas em 56% dos casos, tais como: SC, IRA, múltiplos sangramentos sistêmicos, edema agudo pulmonar, infarto agudo do miocárdio e sepse. A IRA foi a mais relatada. Cerca de 71% dos indivíduos apresentaram distúrbios de hemostasia primária, 93% de hemostasia secundária.

A maioria (80%) dos pacientes recebeu atendimento em até 24h. Pode-se também observar que quem é atendido em tempo superior a 24 horas tem 11 vezes mais chances de ter AVEH do que quem é atendido em menos de 1 hora. (OR = 11; IC 95%: 2.39 - 66.1; p = 0,004).

Quase 90% das vítimas receberam tratamento com AV e o restante não fez relato sobre o seu uso. Apenas 4% destes indivíduos apresentaram reação adversa ao tratamento com o AV. Aproximadamente 8% das vítimas, antes de procurar assistência médica, recorreram ao tratamento tradicional baseado em uso de extratos vegetais e outros.

O tratamento cirúrgico como craniotomia descompressiva (CD) foi empregado em apenas 6% das vítimas. Este procedimento neurocirúrgico foi utilizado para redução imediata da pressão intracraniana (PIC) em casos de herniação cerebral secundária aos AVEH severos.

O valor de Glasgow médio foi de 9 pontos (DP = 3), sendo também significativo para o risco de desenvolver AVEH, onde quanto menor o valor de Glasgow, maiores as chances de tal desfecho (OR = 0,8; IC 95%: 0,63 – 0,98; p = 0,04).

Nos estudos em que se apresentaram mais de uma medição da escala em diferentes momentos, foram consideradas as de menor valor na coleta e extração dos dados.

**Tabela 1** Descrição clínico-epidemiológica dos acidentes e chances de desenvolver AVE hemorrágico

Características	Total, N = 101	Isquêmico, N = 65	Hemorrágico, N = 36	OR	95% IC	p
Idade						
Média (DP)	42 (19)	41 (17)	44 (21)	1,01	0,99 - 1,03	0,5
Gênero						
Masculino	64 (63%)	43 (66%)	21 (58%)	—	—	
Feminino	37 (37%)	22 (34%)	15 (42%)	1,4	0,60 - 3,23	0,4
Comorbidades						
Ausentes	94 (93%)	62 (95%)	32 (89%)	—	—	
Presentes	7 (6,9%)	3 (4,6%)	4 (11%)	2,58	0,54 - 13,8	0,2
Local da lesão						
Membro superior	21 (25%)	10 (19%)	11 (33%)	—	—	
Membro inferior	64 (75%)	42 (81%)	22 (67%)	0,48	0,17 - 1,30	0,15
Família da serpente						
Viperidae	85 (97%)	60 (98%)	25 (93%)	—	—	
Elapidae	3 (3,4%)	1 (1,6%)	2 (7,4%)	4,8	0,44 - 106	0,2
Lesão cerebrovascular						
Isolada	38 (40%)	28 (44%)	10 (31%)	—	—	
Múltipla	58 (60%)	36 (56%)	22 (69%)	1,71	0,71 - 4,32	0,2
Local da lesão cerebral						
Múltiplos infartos	34 (36%)					
ACM	22 (23%)					
Múltiplas hemorragias	18 (19%)					
ACA	6 (6,3%)					
ACP	5 (5,3%)					
Basilar	5 (5,3%)					
Hemorragias e infartos	5 (5,3%)					
Complicações locais	21 (20,7%)	16 (25%)	5 (14%)	0,49	0,15 - 1,41	0,2
Complicações sistêmicas	46 (45,5%)	31 (53%)	15 (62%)	1,45	0,55 - 3,96	0,5
Hemostasia primária	41 (71%)	25 (71%)	16 (70%)	0,91	0,29 - 2,98	0,9
Hemostasia secundária	77 (76,2%)	52 (91%)	25 (96%)	2,4	0,36 - 47,4	0,4
Tempo até assistência médica						
Menor que 1h	18 (23%)	15 (28%)	3 (12%)	—	—	
Até 6h	25 (32%)	21 (40%)	4 (15%)	0,95	0,18 - 5,43	>0,9
Até 24h	20 (25%)	12 (23%)	8 (31%)	3,33	0,77 - 17,9	0,12
Mais que 24h	16 (20%)	5 (9,4%)	11 (42%)	11	2,39 - 66,1	<b>0,004</b>
Uso de AV	90 (89,1%)					

<b>Características</b>	<b>Total, N = 101</b>	<b>Isquêmico, N = 65</b>	<b>Hemorrágico, N = 36</b>	<b>OR</b>	<b>95% IC</b>	<b>p</b>
Reação adversa ao AV	4 (4,4%)	2 (3,6%)	2 (5,9%)	1,69	0,19 - 14,6	0,6
Tratamento tradicional	8 (7,9%)	3 (4,6%)	5 (14%)	3,33	0,77 - 17,1	0,11
Tipo de tratamento						
Conservador	95 (94%)	63 (97%)	32 (89%)	—	—	
Cirúrgico	6 (5,9%)	2 (3,1%)	4 (11%)	3,94	0,73 - 29,5	0,12
Glasgow						
Média (DP)	9 (±3)	10 (±3)	8 (±3)	<b>0,8</b>	<b>0,63 - 0,98</b>	<b>0,04</b>

**Quadro 3** Descrição dos locais de lesões do AVEI e desfechos dos estudos seleccionados.

<b>Artigo/ ano</b>	<b>Serpentes</b>	<b>Local de lesão</b>	<b>Desfecho</b>
Zeng X, 2019	Viperidae	ACP	Sequelas
Lahiri D, 2019	Viperidae	ACM	Sequelas
Zhang T, 2018	Viperidae	Múltiplos infartos	Óbito
Ittyachen A, 2012	Viperidae	ACP	Recuperado
Bush S, 2014 (1)	Viperidae	Múltiplos infartos	Óbito
Bush S, 2014 (2)	Viperidae	ACM	Sequelas
Narang S, 2009	Viperidae	ACM	Sequelas
Cañas C, 2016	Viperidae	Múltiplos infartos	Sequelas
Rebahi H, 2014 (1)	Viperidae	Múltiplos infartos	Óbito
Rebahi H, 2014 (2)	Viperidae	Múltiplos infartos	Óbito
Rebahi H, 2014 (3)	Viperidae	Múltiplos infartos	Recuperado
Chani M, 2012	Viperidae	Múltiplos infartos + hemorragia secundária	Recuperado
Vale T, 2013	Viperidae	Múltiplos infartos	Sequelas
Pothukuchi V, 2017 (1)	Viperidae	ACM	Recuperado
Pothukuchi V, 2017 (2)	Viperidae	ACA	Recuperado
Gawarammana I, 2009 (1)	Viperidae	Múltiplos infartos	Recuperado
Gawarammana I, 2009 (2)	Viperidae	ACM	Recuperado
Gawarammana I, 2009 (3)	Viperidae	Múltiplos infartos	Recuperado
Gawarammana I, 2009 (4)	Viperidae	Múltiplos infartos	Sequelas
Gawarammana I, 2009 (5)	Viperidae	Múltiplos infartos (ACM e Basilar)	Óbito
Gawarammana I, 2009 (6)	Viperidae	Múltiplos infartos	Sequelas
Gawarammana I, 2009 (7)	Viperidae	ACM	Sequelas
Gawarammana I, 2009 (8)	Viperidae	Múltiplos infartos	Sequelas
Gawarammana I, 2009 (9)	Viperidae	ACM	Recuperado
Bhatt A, 2013	Viperidae	Múltiplos infartos (ACM e Basilar)	Sequelas
Thomas L, 2006 (1)	Viperidae	Múltiplos infartos	Recuperado

Thomas L, 2006 (2)	Viperidae	ACM	Sequelas
Thomas L, 2006 (3)	Viperidae	Múltiplos infartos	Sequelas
Hoskote S,2009	Viperidae	Múltiplos infartos	Sequelas
Aravanis C,1982	Viperidae	Indisponível	Sequelas
Bashir R, 1985	Viperidae	ACM	Sequelas
Sahoo A, 2021	Viperidae	Múltiplos infartos	Recuperado
Sahoo L, 2018	Viperidae	ACM	Sequelas
Smith H, 2019	Elapidae	Múltiplos infartos	Recuperado
Gouda S, 2011	Viperidae	Infarto Basilar	Sequelas
Pardal P, 2015	Viperidae	ACA	Sequelas
Lee B, 2001	Viperidae	Infarto Basilar	Sequelas
Hsaini Y 2010	Viperidae	Múltiplos infartos	Sequelas
Cole M, 1996	Viperidae	ACM	Recuperado
Diaz J, 2003	Viperidae	Múltiplos infartos	Sequelas
Deepu D, 2011	Viperidae	Infarto Basilar	Sequelas
Chandrashekar,2020	Viperidae	ACM	Sequelas
Bhojaraja M, 2016	NR	Múltiplos infartos (ACM E ACA- oclusão da carótida)	Sequelas
Gopalan S, 2014	Viperidae	Múltiplos infartos	Sequelas
Ajit D, 2016	Viperidae	ACM	Sequelas
Janardanaaithala R, 2017	Viperidae	Múltiplos infartos	Sequelas
Jeyaraj M, 2016	Viperidae	Múltiplos infartos (ACM e Basilar)	Recuperado
Sahoo LK, 2021	Viperidae	Múltiplos infartos	Sequelas
Gupta S, 2012	Viperidae	Infarto Basilar	Sequelas
Hung D, 2012 (1)	Viperidae	Múltiplos infartos	Sequelas
Hung D, 2012 (2)	Viperidae	Múltiplos infartos	Óbito
Subasinghe C,2014	Viperidae	ACP	Sequelas
Merle H,2005	Viperidae	ACP	Sequelas
Kumar R, 2015	Viperidae	Múltiplos infartos (ACM e Basilar)	Sequelas
Numeric P,2012	Viperidae	Múltiplos infartos	Sequelas

Pal J,2014	Viperidae	ACM	Sequelas
Kodiatte Abraham, 2019	Viperidae	Múltiplos infartos	Sequelas
Jeevagan V, 2012	Viperidae	Múltiplos infartos	Recuperado
Das SK,2013	Viperidae	ACM	Sequelas
Mugundhan K, 2008	NR	Múltiplos infartos	Óbito
Malbranque S, 2008	NR	Múltiplos infartos	Óbito
Pinzon R, 2022	Viperidae	ACA	Recuperado
Krishna P, 2017	NR	ACM	Recuperado
Sathishkumar J, 2017	NR	ACM	Sequelas
Mahale R, 2014	Viperidae	Múltiplos infartos (Basilar e ACP)	Sequelas
Gosh R, 2022	Viperidae	Seio venoso cerebral	Recuperado

Legenda: NR = Não relatado, ACA = Artéria cerebral anterior, ACM = Artéria cerebral média, ACP= Artéria cerebral posterior.

**Quadro 4** Descrição dos locais de lesões do AVEH e desfechos dos estudos selecionados.

<b>Artigo/ ano</b>	<b>Serpentes</b>	<b>Local de lesão</b>	<b>Desfecho</b>
Belhachmi A, 2021	Viperidae	Hematoma + hemoventrículo	Óbito
Midyett F, 1998	Elapidae	Múltiplos hematomas + hemoventrículo	Óbito
Aissaoui Y, 2013	Viperidae	Múltiplos infartos + hemorragia secundária	Recuperado
Rathnayaka N, 2017	Viperidae	Múltiplos infartos + hemorragia secundária	Óbito
Silva de Oliveira S, 2017	Viperidae	Indisponível	Óbito
Sachett J, 2020 (1)	Viperidae	Hemorragia subaracnóide	Recuperado
Sachett J, 2020 (2)	Viperidae	Hemorragia subaracnóide + hematoma	Óbito
Pérez-Gomes A, 2019 (1)	Viperidae	Hemorragia frontal (ACA)	Recuperado
Pérez-Gomes A, 2019 (2)	Viperidae	Hemorragia parietal (ACM)	Sequelas
Pérez-Gomes A, 2019 (3)	Viperidae	Hemorragia + hemoventrículo	Sequelas
Dalgado A, 2017	Viperidae	Hemorragia + hemoventrículo	Sequelas



Silveira S, 2016	Viperidae	Hemorragia + hemoventrículo	Recuperado
Santos-Soares P, 2007	Viperidae	Hemorragia + hemoventrículo	Recuperado
Boviatsis E, 2003	Viperidae	Múltiplas hemorragias	Sequelas
Tibbals J, 1991	Elapidae	Múltiplas hemorragias + sangramento subaracnóide	Óbito
Menon G, 2017	Viperidae	Hemorragia frontal (ACA)	Recuperado
Ghezala H, 2015	Viperidae	Múltiplos infartos+ hemorragia secundária	Óbito
Viana T, 2009	Viperidae	Múltiplas hemorragias	Sequelas
Jalal M, 2017	NR	Múltiplas hemorragias	Recuperado
Pinho F, 2001	Viperidae	Indisponível	Óbito
Benjamin J, 2019 (1)	Viperidae	Indisponível	Recuperado
Benjamin J, 2019 (2)	Viperidae	Indisponível	Recuperado
Lizarazo J, 2020	Viperidae	Múltiplas hemorragias	Óbito
Machado A, 2010	Viperidae	Múltiplas hemorragias	Recuperado
Kitchens C, 2008	Viperidae	Múltiplas hemorragias	Óbito
Fonseka C, 2013	Viperidae	Hemorragias intracerebrais massivas	Recuperado
Dabilgou A, 2021 (1)	NR	Hemorragias da cápsula e núcleo lentiforme	Sequelas
Dabilgou A, 2021 (2)	NR	Hemorragias frontal e cerebelar	Recuperado
Dabilgou A, 2021 (3)	NR	Múltiplas hemorragias	Recuperado
Parasher A, 2020	NR	Hemorragia fronto-temporal	Sequelas
Goswami S, 2019	NR	Hemorragias intracerebrais massivas	Sequelas
Kumar N, 2014	Viperidae	Hemorragia occipital (ACP)	Recuperado
Singh S, 1997	NR	Múltiplas hemorragias	Óbito
Paul G, 2014 (1)	NR	Artéria basilar	Recuperado
Paul G, 2014 (2)	NR	ACM	Sequelas

Legenda: NR = Não relatado, ACA = Artéria cerebral anterior, ACM = Artéria cerebral média, ACP= Artéria cerebral posterior.

## COMPLICAÇÕES, SEQUELAS E DESFECHOS DECORRENTES DO AVE

Em relação ao tempo de internação, pouco mais de 7% ficaram mais de 20 dias, com destaque para um paciente que permaneceu internado por 61 dias. Durante a internação até o momento da alta hospitalar, a maioria dos indivíduos apresentou complicações motoras decorrentes do AVE (63%), seguido de complicações visuais (23%) e de fala (22%).

Do total, 70% dos exames diagnósticos foram realizados por meio de tomografia craniana computadorizada (TC), e a ressonância magnética nuclear (RMN) foi utilizada em 30% dos casos. Em 5 casos relatados foram realizadas necropsias.

Apenas 34% das vítimas foram totalmente recuperadas, 48% parcialmente recuperadas, ou seja, permaneceram com alguma sequela até o momento da alta hospitalar e 19% dos casos tiveram óbito como desfecho. Para fins estatísticos, a variável foi classificada de forma binária em óbito (19%) e recuperada (81%).

Apenas 37 pessoas foram acompanhadas após alta hospitalar, sendo a maioria seguida por um tempo aproximado de 3 meses. Destes indivíduos que apresentaram sequelas e foram seguidos, a sequela motora foi a mais relatada (40%) e 43% recuperaram-se totalmente.

**Tabela 2** Tabela descritiva do AVE

<b>Características do manejo e desfechos durante a internação</b>	
Internação hospitalar (dias)	62 / 101
Média (DP)	12 (12)
Complicações durante internação	101 / 101
Complicação sensorial	6 (5,9%)
Complicação visual	23 (23%)
Complicação de fala	22 (22%)
Complicação motora	64 (63%)
Outras complicações	18 (18%)
Exames realizados	101 / 101
Tomografia Computadorizada	70 (69%)
RMI	30 (30%)
Necrópsia	5 (5,0%)

---

**Características do manejo e desfechos durante a internação**

---

Outros exames	1 (1,0%)
Desfecho	101/101
Parcialmente recuperados	48 (48%)
Completamente recuperados	34 (34%)
Óbitos	19 (19%)
Período de seguimento (em meses)	37 / 101
Média (DP)	4 (3)
Sequelas	37 / 101
Sequelas não especificadas	2 (5,4%)
Sequela sensorial	1 (2,7%)
Sequela visual	5 (14%)
Sequela na fala	8 (22%)
Sequela motora	15 (41%)
Sem sequelas	16 (43%)

---

**Quadro 5** Seguimento dos indivíduos recuperados parcialmente dos estudos selecionados.

<b>Autor</b>	<b>Idade</b>	<b>Serpente</b>	<b>AVE</b>	<b>Tratamento</b>	<b>Comprometimentos</b>	<b>Seguimento</b>	<b>Tempo</b>	<b>Sequelas</b>
Zeng X, 2019	49	Viperidae	I	Conservador	Fala e Motora	sim	3 meses	Fala e Motora
Lahiri D, 2019	50	Viperidae	I	Conservador	Fala e Motora	sim	3 meses	Fala e Motora
Pérez-Gómez 2019	AS, 78	Viperidae	H	Conservador	Motora	não		
Pérez-Gómez 2019	AS, 20	Viperidae	H	Conservador	Visual e Motora	não		
Delgado ABT, 2017	58	Viperidae	H	Conservador	Fala e Motora	não		
Bush SP, 2014	17	Viperidae	I	Conservador	Motora	sim	1 ano	Motora
Narang SK, 2009	18	Viperidae	I	Conservador	Fala e Motora	sim	14 meses	Fala e Motora
Cañas CA, 2016	48	Viperidae	I	Conservador	NR	não		
Vale TC, 2013	16	Viperidae	I	Conservador	Visual e Motora	não		
Gawarammana 2009	I, 45	Viperidae	I	Conservador	Visual	sim	3 meses	Visual e Motora
Gawarammana 2009	I, 53	Viperidae	I	Conservador	Visual	não		
Gawarammana 2009	I, 35	Viperidae	I	Conservador	Visual	sim	3 meses	Fala
Bhatt A, 2013	65	Viperidae	I	Conservador	Fala e Motora	sim	2 meses	Sem sequela
Thomas L, 2006	55	Viperidae	I	Conservador	Fala e Motora	não		
Thomas L, 2006	66	Viperidae	I	Conservador	Visual e Motora	não		
Boviatsis EJ, 2003	65	Viperidae	H	Conservador	Visual e Motora	sim	1 ano	Visual
Aravanis C, 1982	17	Viperidae	I	Conservador	Fala e Motora	sim	2 meses	Fala e Motora
Hoskote SS, 2009	24	Viperidae	I	Conservador	Motora	sim	7 meses	Motora
Bashir R, 1985	13	Viperidae	I	Conservador	Fala e Motora	não		
Jeevagan V, 2012	65	Viperidae	I	Conservador	Motora	não		
Gouda S, 2011	40	Viperidae	I	Conservador	Motora	não		
de Oliveira Pardal PP, 2015	10	Viperidae	H	Conservador	Motora	não		

Lee, 2001	54	Viperidae	I	Conservador	Visual e Motora	não		
Hsaini, 2010	24	Viperidae	I	Conservador	Visual e Motora	não		
Angarita, 2003	11	Viperidae	I	Conservador	Fala e Motora	não		
Viana DC, 2009	62	Viperidae	H	Conservador	Fala e Motora	não		
Deepu, 2011	48	Viperidae	I	Cirúrgico	NR	não		
Chandrashekar A, 2014	40	Viperidae	I	Conservador	Fala e Motora	não		
Bhojarara M, 2016	45	NR	I	Conservador	Motora	sim	10 dias	Motora
Gopalan S, 2014	32	Viperidae	I	Conservador	Sensorial, Fala e Motora	sim	3 semanas	Fala e Motora
Ajit D, 2013	30	Viperidae	I	Conservador	Fala e Motora	sim	1 semana	Fala e Motora
Janardanaaithala R, 2017	38	Viperidae	I	Conservador	Motora	não		
Sahoo LK, 2021	36	Viperidae	I	Conservador	Motora	sim	6 meses	Motora
Gupta S, 2012	48	Viperidae	I	Cirúrgico	Motora	sim	7 meses	Sem sequela
Hung DZ, 2002	67	Viperidae	I	Conservador	NR	não		
Subasinghe C, 2014	54	Viperidae	I	Conservador	Visual	sim	3 meses	Visual
Merle H, 2005	46	Viperidae	I	Conservador	Visual	sim	1 ano	Visual
Kumar R, 2015	32	Viperidae	I	Conservador	Sensorial e Fala	não		
Numeric P, 2002	32	Viperidae	I	Conservador	Fala e Motora	sim	2 meses	Fala e Motora
Pal J, 2014	21	Viperidae	I	Conservador	Motora	não		
Kodiatte Abraham A, 2019	33	Viperidae	I	Conservador	Visual	sim	NR	Visual
Dabilgou A, 2021	55	NR	H	Conservador	Motora	não		
Parasher A, 2020	64	NR	H	Conservador	Motora	não		
Goswani S, 2019	75	NR	H	Conservador	Sensorial e Motora	não		
Sathishkumar J, 2017	45	NR	I	Conservador	Motora	sim	2 meses	Motora
Mahale R, 2014	58	Viperidae	I	Conservador	Visual	sim	3 meses	Visual
Paul G, 2014	40	NR	H	Conservador	Fala	sim	3 meses	Sem sequela

## FATORES DE RISCO PARA ÓBITO

As regressões mostraram que pessoas com AVEH têm 3 vezes mais chances de morrer do que com AVEI (OR = 3,13; IC 95%: 1,14 - 9,02; p = 0,029). O valor de Glasgow também foi significativo de forma protetiva mostrando que pessoas com menores valores na escala possuíam mais chances de morrer. (OR: 0,73; IC 95%: 0,52 - 0,96; p = 0,045).

Vale ressaltar, que ainda que não possua valor estatístico significativo, as vítimas que apresentaram complicações locais podem indicar maior risco para óbito (OR: 2,83; IC 95%: 0,92-8,43; p=0,062).

No nosso estudo, observamos que as vítimas que tiveram como desfecho o óbito, receberam tratamento com AV, exceto três em que não houve relato de tratamento. É importante destacar que apenas uma das vítimas fatais apresentou como comorbidade DAC.

**Tabela 3** Fatores de risco para óbito

Características	Total, N = 101	Recuperado, N = 82	Óbito, N = 36	OR	95% IC	p
Idade						
Média (DP)	42 (19)	42 (18)	41 (20)	1,00	0,97 1,02	- 0,8
Gênero						
Masculino	64 (63%)	52 (63%)	12 (63%)	1	—	
Feminino	37 (37%)	30 (37%)	7 (37%)	1,01	0,34 2,80	- >0,9
Comorbidades						
Ausentes	94 (93%)	76 (93%)	18 (95%)	—	—	
Presentes	7 (6,9%)	6 (7,3%)	1 (5,3%)	0,70	0,04 4,48	- 0,8
Local da lesão						
Membro superior	21 (25%)	15 (22%)	6 (38%)	—	—	
Membro inferior	64 (75%)	54 (78%)	10 (62%)	0,46	0,15 1,55	- 0,2
Família da serpente						
Viperidae	85 (97%)	70 (99%)	15 (88%)	—	—	
Elapidae	3 (3,4%)	1 (1,4%)	2 (12%)	9,33	0,84 209	- 0,076
Tipo de AVE						
Isquêmico	65 (64%)	57 (70%)	8 (42%)	1	—	

Características	Total, N = 101	Recuperado, N = 82	Óbito, N = 36	OR	95% IC	p
Hemorrágico	36 (36%)	25 (30%)	11 (58%)	3,13	1,14 9,02	- <b>0,029</b>
Complicações locais	21 (21%)	14 (17%)	7 (37%)	2,83	0,92 8,43	- 0,062
Complicações sistêmicas	46 (56%)	38 (56%)	8 (57%)	1,05	0,33 3,51	- >0,9
Hemostasia primária	41 (71%)	28 (67%)	13 (81%)	2,17	0,58 10,6	- 0,3
Hemostasia secundária	77 (93%)	63 (94%)	14 (88%)	0,44	0,08 3,43	- 0,4
Tempo até assistência médica						
Menor que 1h	18 (23%)	13 (21%)	5 (31%)	—	—	
Até 6h	25 (32%)	22 (35%)	3 (19%)	0,35	0,06 1,68	- 0,2
Até 24h	20 (25%)	16 (25%)	4 (25%)	0,65	0,14 2,94	- 0,6
Mais que 24h	16 (20%)	12 (19%)	4 (25%)	0,87	0,18 4,04	- 0,9
Uso de AV	90 (100%)			—	—	
Reação adversa ao AV	4 (4,4%)	3 (4,1%)	1 (5,9%)	1,46	0,07 12,3	- 0,8
Tratamento tradicional	8 (7,9%)	5 (6,1%)	3 (16%)	2,89	0,55 13,0	- 0,2
Tipo de tratamento						
Conservador	95 (94%)	77 (94%)	18 (95%)	—	—	
Cirúrgico	6 (5,9%)	5 (6,1%)	1 (5,3%)	0,86	0,04 5,75	- 0,9
Glasgow						
Média (DP)	9 (±3)	10 (±3)	7 (±2)	0,73	0,52 0,96	- <b>0,045</b>

**Quadro 6** Descrição dos óbitos por AVE causados por SBE nos estudos selecionados.

Artigo/ano	Idade/sexo	Comorbidades	Serpente	AVE	Outras complicações	DH	Tratamento
Silva de Oliveira, 2017	59, F	Ausentes	Viperidae	H	Não	4	Conservador
Sachett J, 2020	22, M	NR	Viperidae	H	Outras hemorragias sistêmicas	5	Conservador
Zhang T, 2018	34, M	Ausentes	Viperidae	I	Síndrome compartimental	1	Conservador
Bush SP, 2014	50, M	DAC	Viperidae	I	NR	3	Conservador
Namal R, 2017	43, M	NR	Viperidae	H	Outras hemorragias locais e sistêmicas	11	Conservador
Rebahi H, 2014 (1)	32, F	Ausente	Viperidae	I	Síndrome compartimental + IRA	NR	Conservador
Rebahi H, 2014 (2)	5, F	Ausentes	Viperidae	I	Síndrome compartimental	7	Conservador
Gawarammana I, 2009	28, F	NR	Viperidae	I	Outras hemorragias sistêmicas	5	Conservador
Mugundhan K, 2008	14, M	NR	NR	I	Celulite	1	Conservador
Tibbals J, 1991	11, M	Ausentes	Elapidae	H	Outras hemorragias sistêmicas	1	Conservador
Ghezala H, 2015	37, M	Ausentes	Viperidae	H	Não	NR	Conservador
Pinho F, 2009	64, F	NR	Viperidae	H	IRA	1	Conservador
Lizarazo J, 2020	59, M	NR	Viperidae	H	Não	6	Craniotomia descompressiva
Hung D, 2002	52, F	NR	Viperidae	I	Edema pulmonar + IAM + Sepsis	49	Conservador
Midyett F, 1998	57, F	NR	Elapidae	H	NR	1	Conservador
Belhachmi	62, F	NR	Viperidae	H	NR	1	Conservador
Malbranque S, 2008	74, M	NR	Viperidae	I	NR	10	Conservador
Kitchens C, 2008	54, M	NR	Viperidae	I	NR	7	Conservador



Singh S, 1997	23, M	NR	NR	H	NR	1	Conservador
---------------	-------	----	----	---	----	---	-------------

---

Legenda: NR= Não relatado, I = Isquêmico, H = Hemorrágico, DH = Dias de hospitalização, IAM = Infarto agudo do miocárdio, IRA = Insuficiência renal aguda.

## DISCUSSÃO

Os dados levantados em nosso estudo confirmam estudos anteriores em que se afirmam que as vítimas, em sua maioria, são indivíduos do sexo masculino, em idade produtiva, geralmente durante suas atividades ocupacionais, causando significativa morbidade, mortalidade e perda econômica (DEL BRUTTO, 2013).

Dados semelhantes também aos apresentados na revisão de escopo conduzida por Al-Sadawi et al. (2019) em que se verificou que das 83 publicações analisadas, 77,13% dos casos relatados de AVE eram do tipo isquêmico, enquanto 20,5% eram do tipo hemorrágico e 2,4% ambos. No mesmo estudo, foi identificada também alta incidência de AVEI relacionado ao envenenamento por víboras de Russell e de menor incidência de hemorrágico.

Mosquera et al. (2003) conduziram um estudo com 309 casos de acidentes ofídicos em que se verificou que 8 indivíduos, os quais desenvolveram evento cerebrovascular relacionado ao acidente ofídico, com exceção de uma paciente que fazia uso de contraceptivos orais, não possuíam fator de risco para doença cerebrovascular.

Pode-se observar em nosso estudo que foram poucos os relatos correlacionados às doenças pré-existentes. Contudo, na leitura dos artigos encontrados, estas são ainda correlacionadas ao agravamento do dano cerebral.

Zhang et al. (2018) listaram as possíveis razões para a ocorrência de AVE isquêmicos que podem ser devido ao envenenamento por serpente: a coagulação anormal causada pelas toxinas do veneno que induzem a VICC e gera micro trombos; o dano endotelial e vasculites que promovem agregação plaquetária e trombose; insuficiência vascular cerebral induzida por hipotensão por choque, resultando em bloqueio do fluxo sanguíneo e trombose; e desenvolvimento de anormalidades vasculares pré-existentes nos pacientes. Grandes doses de veneno podem produzir massiva DIC com decorrente hipotensão, lesão endotelial, hipercoagulabilidade e alteração vascular (JANARDANAITHALA, 2017).

A má formação arteriovenosa ou aterosclerose, no caso das vítimas de idade avançada, podem contribuir para o desenvolvimento de AVE (ARAVANIS; IOANNIDIS; KTENAS, 1982; ITTYACHEN; ITTYACHEN; JOSE, 2012). Pacientes com doenças cardíacas, com baixa concentração de proteínas C, S e antitrombina III também podem favorecer o infarto cerebral (GUPTA; TEWARI; NAIR, 2012; SACHETT et al., 2020).

É importante ressaltar também que muitos relatos de infarto cerebral não ocorreram em zonas clássicas de oclusão (BOCHNER; STRUCHINER, 20'03). Geralmente, essas zonas são locais de junções das artérias principais, o que torna alguns casos incomuns. Além disso, houve muitos registros também de infarto bilateral, o que é mais raro ainda (BOCHNER; STRUCHINER, 2003; TIBBALLS et al., 1991). Infartos múltiplos indicam tendência pró-trombótica generalizada e afasta a hipótese de anormalidades de vasos sanguíneos em infartos singulares (BORGES; SADAHIRO; SANTOS, 1999).

As síndromes isquêmicas da Artéria Cerebral Média (ACM) foram as mais comuns, todavia há relatos que envolviam síndromes mais graves e de artérias mais raras, como no caso da artéria basilar (MACHADO et al., 2010). Os infartos talâmico e cerebelar também foram citados (SACHETT et al., 2020; SILVEIRA et al., 2016).

Há relato de AVE após Infarto agudo do miocárdio (IAM) e relacionada ao Edema Agudo de Pulmão (EAP). Segundo Aravanis et al. (1982) (ARAVANIS; IOANNIDIS; KTENAS, 1982), o IAM se deu em razão das ações das toxinas presentes no veneno e, após 4 dias, ocorreu o AVE devido não mais às ações das toxinas e sim à DIC e vasculite. Neste relato, os autores relacionam a ocorrência dos efeitos diretos das toxinas dos venenos, o choque causado por estas e a obstrução arterial por trombose ou hemorragia como mecanismos responsáveis tanto pela ocorrência de IAM quanto da lesão cerebral. Contudo, relata ainda que o dano cerebral após alguns dias da mordida pudesse ser improvável do resultado da ação do veneno ou do choque nas fases iniciais. As evidências sugerem que o AVE neste caso, possa ter ocorrido devido à embolia de um trombo após o miocárdio ter sofrido infarto.

Já no segundo caso, ocorreu um infarto cerebelar com EAP neurogênico causado por *Daboia russellii*. A vítima desenvolveu edema pulmonar na ausência de doença cardíaca. O edema foi atribuído à elevação da PIC após o infarto cerebelar, o qual por mudança autonômica pode ter elevado a pressão hidrostática na circulação pulmonar. Outra possível explicação é lesão endotelial devido à circulação das toxinas do veneno ou como parte de lesão pulmonar aguda devido à sepse (GUPTA et al., 2012).

Por outro lado, os AVEH são atribuídos geralmente como causas os quadros hipertensivos dos pacientes e as alterações hemorrágicas provenientes das toxinas do veneno. No relato de caso de Viana et. al., por exemplo, o AVEH aconteceu em uma vítima que apresentava HAS como comorbidade. Nesse caso, pode-se observar o sinergismo do quadro hipertensivo e da ação do veneno, pois o paciente apresentou dois focos simultâneos de hemorragia cerebral.

O autor destaca que quando o AVEH é de causa exclusiva de quadro hipertensivo, geralmente manifesta-se por lesão hemorrágica unifocal. Machado et al. (2010), também relata a constatação de 2 focos hemorrágicos por tomografia computadorizada e reforça a ação sinérgica já descrita na literatura. No relato de Sachett et al. (2020), durante a autópsia da vítima, a hemorragia intraparenquimal foi definida como causadora do óbito e o veneno foi identificado em algumas áreas do tecido cerebral, o que reforça também os achados na literatura descritos acima.

Bochner e colaboradores (BOCHNER; STRUCHINER, 2003) apontam que as complicações como IRA, SC e AVCH foram mais evidentes em pacientes que apresentam fatores de risco pré-existentes como diabetes, nefropatias e doenças cardiovasculares e principalmente, a HAS. Vários estudos buscam hipóteses para explicar a gravidade do acidente. Alguns relatam que a composição do veneno pode variar devido à variação geográfica das espécies.

A quantidade de picadas também é uma variável muito relacionada à concentração do veneno na vítima, bem como a proporção corporal, no caso das crianças, o que explica vários relatos de casos. Um caso relatado por Tibballs et al. (1991) descreve um acidente que acometeu uma criança de 11 anos que foi picada

várias vezes no punho e levou a óbito confirmado por múltiplas hemorragias cerebrais extensas.

Em um estudo descritivo sobre acidentes ofídicos no Estado do Amazonas de janeiro de 1989 a dezembro de 1996 de 1.576 casos, realizado por Borges et al.(1999), mostrou que 70% das vítimas só receberam atendimento médico em tempo superior a 6 horas. O agravamento dos casos devido ao retardo no acesso ao AV é um ponto muito levantado em várias revisões sobre o AVE em decorrência do acidente ofídico. Há relatos importantes sobre o retardo no acesso ao AV (BASHIR; JLNKINS; BASHIR, 1985; WALDEZ; VOGT, 2009). Todavia, foi observado que muitas vítimas desenvolveram AVE mesmo tendo acesso ao AV nas primeiras horas do acidente não justificados pela vasculite ou por hipotensão causadas pelas toxinas. Inclusive, há relatos de rebaixamento do nível de consciência nas primeiras horas após o acidente (JAYAWARDANA et al., 2018; MACHADO et al., 2010; ZENG et al., 2019). Alguns casos desenvolveram o AVE após muitos dias, geralmente entre 4-7 dias, ainda que também tenham tido acesso precocemente ao tratamento (JAYAWARDANA et al., 2018; ZENG et al., 2019).

Ittyachen et al. (2012) trazem à discussão o preparo dos clínicos de países tropicais sobre a conscientização sobre as raras complicações do envenenamento e o fato do AV não ter tido efeito na prevenção das complicações. Pal et al. (2014) destacam que a causa de falha do tratamento com AV pode estar atribuída à variação das espécies ou desenvolvimento de DIC, ou seja, o clínico deve considerar a rara possibilidade de infarto cerebral mesmo após neutralização das toxinas com o AV.

Vale ressaltar que há relatos também sobre o despreparo da equipe de assistência médica disponível em locais remotos que muitas vezes, sem qualquer fundamentação, recusam a terapia de AV aos pacientes com tempo superior a 6 horas (BORGES; SADAHIRO; SANTOS, 1999).

Ainda no estudo conduzido por Borges (1999), foi observado que 33,3% dos casos de óbitos dos pacientes não receberam soroterapia. Waldez et al. (2019) também observaram alta morbidade entre as comunidades ribeirinhas, possivelmente

decorrente de baixa porcentagem de administração do AV às vítimas e, também, devido ao elevado tempo decorrido entre o acidente e a administração do AV.

Observa-se também que o uso de extratos vegetais nos ferimentos e outros tratamentos caseiros comprovadamente sem eficácia na neutralização do veneno, ainda são a primeira escolha de muitas pessoas, principalmente em regiões mais remotas como algumas comunidades da África, Ásia e Amazônia. Isso retarda o acesso ao tratamento e pode acarretar infecções concomitantes (BORGES; SADAHIRO; SANTOS, 1999; GUPTA; TEWARI; NAIR, 2012; SAHOO et al., 2018; WALDEZ; VOGT, 2009).

Alguns relatos de casos expõem a questão do acesso precário nas unidades de saúde, como relatos que não possuíam exames de diagnósticos por imagem e até mesmo exames laboratoriais simples como o tempo de coagulação para avaliar a eficácia do AV. Bashir (1985) ressalta que isto implicaria em maiores números de relatos de lesão cerebral, caso houvesse melhores recursos em diagnóstico em países de terceiro mundo. Curiosamente, há relatos de casos associados à vasculite tóxica causada pelo envenenamento em que leva a lesão do endotélio causando infarto cerebral, mesmo o paciente não apresentando hipotensão nem perfil de coagulação anormal (DAS et al., 2013).

A importância dos exames diagnósticos é clara, principalmente no que se refere aos exames de imagem. Smith Scott et al. (2011) ressaltam que são imprescindíveis os estudos de imagem precoce do AVE para identificação e caracterização principalmente da hemorragia cerebral. Em um cenário ideal, as imagens devem ser obtidas em menos de 3 a 6 horas após o início dos sintomas. E devem ser repetidas para o acompanhamento da evolução do dano cerebral, o qual é dinâmico e varia ao longo do tempo. No entanto, isso pode não acontecer na prática clínica considerando a constatação em alguns dos relatos em que muitas das vítimas só recorrem ao atendimento médico dias após o agravamento dos primeiros sintomas.

O tempo de internação também foi uma variável importante. Houve muitos relatos de tempo de internação prolongado, o que reflete a necessidade de medidas mais resolutivas para não aumentar o ônus gerado pelos acidentes ofídicos aos

serviços de saúde. A maioria dos pacientes não são acompanhados após a alta hospitalar, por inúmeros motivos que vão desde a dificuldade de retornar devido à distância de seu domicílio, haja vista que alguns habitam lugares de difícil acesso ao transporte e à falta de serviço especializado, como a reabilitação destes. Não foi descrito se as vítimas com sequelas tiveram acesso aos serviços de fisioterapia ou de fonoaudiologia, mesmo apresentando sequelas motoras e de fala importantes.

Em um estudo de base populacional realizado por Jayawardana et al. (2018) com 8707 residentes de um distrito rural no Sri Lanka, onde há pelo menos 6 espécies altamente venenosas, apontou que pelo menos 816 participantes já haviam tido acidentes com serpentes peçonhentas, e destes, 13% apresentavam sequelas persistentes por mais de 3 meses como dor, desordens musculoesqueléticas, edema, fraqueza muscular, deformidades, contraturas, amputações, comprometimento visual, lesão renal aguda, bolhas no local da picada, hemiplegia, paralisia do nervo facial, tremor generalizado, traumas psicológicos e úlceras crônicas.

As síndromes de Gerstmann`s, síndrome de Wallemborg e Síndrome de Anton também foram relatadas várias vezes em decorrência do infarto cerebral. A Síndromes de Gerstmann`s é um distúrbio neurológico raro que acomete a confluência dos lobos temporal parietal e occipital e é caracterizada pela téttrade diagnóstica: agnosia digital, agrafia, acalculia e confusão direita-esquerda. A Síndrome de Wallemborg que é uma síndrome bulbar lateral também de incidência rara após AVE isquêmico que resulta em ataxia dos membros, náuseas, dificuldades de equilíbrio e marcha, disartria, disфонia e disfagia orofaríngea neurogênica. Já a síndrome de Anton ou agnosia visual acontece devido aos danos no lobo occipital e foi bastante relatada nos estudos, ainda que sua incidência seja rara, segundo a literatura, causa cegueira de origem cortical secundária ao infarto isquêmico occipital (DAS et al., 2013; KODIATTE ABRAHAM; JOHN, 2019; SUBASINGHE et al., 2014).

Há poucos relatos de casos que classificam as incapacidades consequentes do AVE. A Escala de Rankin modificada (ERm), a qual tem por objetivo avaliar o nível de incapacidade do paciente de forma global e consequentemente, ou seja, seu nível de dependência funcional, foi usada no estudo de Zeng (2019). E a escala NHISS, a qual

é um instrumento que tem por objetivo avaliar os déficits neurológicos relacionados com o AVE agudo, ou seja, a gravidade, foi utilizada no estudo de Sahoo LK (2018).

Mansour et al. (2015) em um estudo comparativo entre escalas na avaliação de mortalidade do AVE concluiu que a escala NIHSS é uma preditora de mortalidade em AVE e mostrou-se mais expressiva que outras escalas como Escala de Coma de Glasgow (ECGI) e *Full Outline of Unresponsiveness Score* (FOUR) na pontuação na previsão de resultados neurológicos ruins em unidades de terapia intensivas.

No nosso estudo, identificamos a utilização da ECGI em quase todos os artigos utilizados nesta revisão sistemática. A ECGI foi desenvolvida para descrever o nível de consciência em pacientes com traumatismo craniano através da mensuração das melhores respostas oculares, motoras e verbais. Além disso, é um escore de prognóstico amplamente usado e aceito para níveis de consciência alterados de forma traumática e não traumática. No caso do AVE, essa avaliação do nível de consciência é muito importante para o manejo clínico e como indicador de prognóstico (WEIR; BRADFORD; LEES, 2003).

Embora nenhuma medida de desfecho ou escala de forma isolada ou não, possa descrever ou prever todas as dimensões de recuperação e incapacidade após um AVE agudo, todas são importantes e devem ter seu uso incentivadas de forma concomitante no que se refere ao prognóstico dessas vítimas.

Sobre os óbitos, os dados encontrados neste estudo corroboram o que já é amplamente relatado na literatura: a incidência de fatalidade é maior em pacientes que são acometidos por AVEH em relação àqueles de AVEI (LOLI DE OLIVEIRA et al., 2021).

Smith Scott et al. (2011) também relatam que o risco de mortalidade é maior nas primeiras semanas após o AVEH, e descreve a letalidade geral em 1 mês como sendo aproximadamente 40% para ICH e 30% para HAS. Embora ambas as hemorragias sejam menos comuns que as isquemias, ambas transmitem maior morbidade e mortalidade (GONZÁLEZ-PÉREZ et al., 2013; LOLI DE OLIVEIRA et al., 2021; SMITH; ESKEY, 2011).



No estudo de Perez (2013) foi realizada uma análise de dados de mais de 3.000 pacientes com AVEH que mostrou que mais de um terço dos indivíduos morre dentro de 30 dias após o evento inicial e, em aqueles que sobrevivem, o risco de morte permanece significativamente aumentado mesmo 1 ano após o AVE em comparação com a população geral.

## CONCLUSÃO

- A maioria dos indivíduos vítimas de AVE decorrentes do acidente ofídico são do sexo masculino, trabalhadores rurais e encontram-se em idade produtiva, muitas vezes em comunidades longínquas de países tropicais em que não têm acesso imediato à assistência médica;
- Os fatores de risco para o AVE não estão diretamente ligados à presença de comorbidades, haja vista que poucos foram os que relataram a ocorrência destas.
- Tempo até o atendimento superior a 24 horas e baixo valor de Glasgow são fatores de risco para desenvolvimento de AVE hemorrágico.
- Mesmo com tratamento imediato, o AV, em alguns casos, não foi capaz de neutralizar as alterações hemotóxicas e citotóxicas causadas pelo envenenamento, refletido por relatos de AVE tardio ao tratamento.
- Assim como os AVE de outras etiologias, o AVEI é mais comum. A síndrome vascular isquêmica mais comum foi a da ACM, a qual reflete em sequelas motora, visual e de fala que podem acompanhar suas vítimas por toda a vida;
- Muitos indivíduos recebem alta com recuperação incompleta. Uma grande parte permanece com essas sequelas a longo prazo e não dispõe de seguimento e tratamento especializados para sua reabilitação.
- O AVEH e o baixo valor de Glasgow, referente ao rebaixamento do nível de consciência, são fatores de risco para o óbito.
- Apesar deste estudo envolver somente estudos de casos, as informações obtidas podem contribuir significativamente em pesquisas futuras envolvendo o assunto.

## REFERÊNCIAS

AGUILERA VALDERRAMA, A. A. Envenomations: Snakes Bites and Scorpion Stings. **Obstetric Catastrophes**, p. 299–311, 2021.

AL-SADAWI, M. et al. Cerebrovascular Accident and Snake Envenomation: A Scoping Study. **International journal of clinical research & trials**, v. 4, n. 1, 11 abr. 2019.

AMELLA, S. et al. Snakebites in the Brazilian Amazon: Current Knowledge and Perspectives 3. [s.d.].

ARANDA-SOUZA, M. Â. et al. In vitro effect of Bothrops leucurus lectin (BLL) against Leishmania amazonensis and Leishmania braziliensis infection. **International journal of biological macromolecules**, v. 120, n. Pt A, p. 431–439, 1 dez. 2018.

ARAVANIS, C.; IOANNIDIS, P. J.; KTENAS, J. **Acute myocardial infarction and cerebrovascular accident in a young girl after a viper bite** *Br HeartJ*. [s.l: s.n.].

AVAU, B. et al. The Treatment of Snake Bites in a First Aid Setting: A Systematic Review. 2016.

ÁVILA-AGÜERO, M. L. et al. Systemic cytokine response in children bitten by snakes in Costa Rica. **Pediatric emergency care**, v. 17, n. 6, p. 425–429, 2001.

BALAMI, J. S.; CHEN, R. L.; BUCHAN, A. M. Stroke syndromes and clinical management. **QJM: An International Journal of Medicine**, v. 106, n. 7, p. 607–615, 1 jul. 2013.

BASHIR, R.; JLNKINS, J.; BASHIR, R. **Short Communication Cerebral Infarction in a Young Female Following Snake Bite**. [s.l: s.n.].

BASNYAT, B.; SHILPAKAR, O. Snakebite envenoming: a hidden health crisis. **The Lancet Global Health**, v. 10, n. 3, p. e311–e312, 1 mar. 2022.

BERNARDE, P. S. **Serpentes peçonhentas e acidentes ofídicos no Brasil**. 2ª edição ed. [s.l: s.n.].

BHATTACHARYA, S. et al. Endocrine and Metabolic Manifestations of Snakebite Envenoming. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 103, n. 4, p. 1388, 1 out. 2020.

BOCHNER, R.; STRUCHINER, C. J. Epidemiologia dos acidentes ofídicos nos últimos 100 anos no Brasil: uma revisão. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 19, n. 1, p. 07–16, fev. 2003.

BORGES, C. C.; SADAHIRO, M.; SANTOS, M. C. DOS. Aspectos epidemiológicos e clínicos dos acidentes ofídicos ocorridos nos municípios do Estado do Amazonas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 32, n. 6, p. 637–646, dez. 1999.

BUCARETCHI, F. et al. Snakebites by Bothrops spp in children in Campinas, São Paulo, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 43, n. 6, p. 329–333, 2001.

CAGNOLATI, D. et al. **Hemostasia e distúrbios da coagulação**. [s.l.: s.n.].

CHIPPAUX, J. P. Snakebite envenomation turns again into a neglected tropical disease! **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, v. 23, n. 1, 28 set. 2017.

CHIPPAUX, J.-P.; CITÉ, P. Incidence and mortality due to snakebite in the Americas Mère et enfant face aux infections tropicales and PRES Sorbonne. 2017.

CRISTINO, J. S. et al. A painful journey to antivenom: The therapeutic itinerary of snakebite patients in the Brazilian Amazon (The QUALISnake Study). **PLoS neglected tropical diseases**, v. 15, n. 3, 1 mar. 2021.

DAS, S. K. et al. A patient of Russell's viper envenomation presenting with cortical venous thrombosis: an extremely uncommon presentation. **Journal of postgraduate medicine**, v. 59, n. 3, p. 235–236, jul. 2013.

DE SOUZA, L. A. et al. Profile of snakebite victims reported in a public teaching hospital: a cross-sectional study. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 55, p. 1–7, 9 jun. 2021.

DEL BRUTTO, O. H. Neurological effects of venomous bites and stings. Snakes, spiders, and scorpions. Em: **Handbook of Clinical Neurology**. [s.l.] Elsevier B.V., 2013. v. 114p. 349–368.

DEL BRUTTO, O. H.; DEL BRUTTO, V. J. **Neurological complications of venomous snake bites: A review**. **Acta Neurologica Scandinavica**, jun. 2012. . Acesso em: 15 maio. 2021

FEITOSA, E. S. et al. 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**, v. 48, p. 34–41, 2015.

FENWICK, A. M. et al. Morphological and molecular evidence for phylogeny and classification of South American pitvipers, genera Bothrops, Bothriopsis, and Bothrocophias (Serpentes: Viperidae). **Zoological Journal of the Linnean Society**, v. 156, n. 3, p. 617–640, 1 jul. 2009.

GEORGINA CASEY RGN, BS. PGD. MP. Haemostasis, anticoagulants and fibrinolysis. **Royal College of Nursing**, 2015.

GONZÁLEZ-PÉREZ, A. et al. Mortality after hemorrhagic stroke. **Neurology**, v. 81, n. 6, p. 559–565, 6 ago. 2013.

GRACIANO, A. R.; NAVES DE CARVALHO, K. C. **Relato de Caso / Case Report SÍNDROME COMPARTIMENTAL ASSOCIADA A ACIDENTE OFÍDICO POR SERPENTE DO GÊNERO BOTHROPS: RELATO DE CASO COMPARTIMENTAL SYNDROME ASSOCIATED TO SNAKE BITE OF THE BOTHROPS GENDER: CASE REPORT 1 2**Rev Pesq Saúde. [s.l: s.n.].

GUÉRCIO, R. A. P. et al. Ontogenetic variations in the venom proteome of the Amazonian snake Bothrops atrox. **Proteome science**, v. 4, 11 maio 2006.

GUERRA-DUARTE, C. et al. Partial in vitro analysis of toxic and antigenic activities of eleven Peruvian pitviper snake venoms. **Toxicon**, v. 108, p. 84–96, 15 dez. 2015.

GUPTA, S.; TEWARI, A.; NAIR, V. Cerebellar infarct with neurogenic pulmonary edema following viper bite. **Journal of Neurosciences in Rural Practice**, v. 3, n. 1, p. 74–76, jan. 2012.

GUTIÉRREZ, J. M. et al. Snakebite envenoming. **Nature Reviews Disease Primers 2017 3:1**, v. 3, n. 1, p. 1–21, 14 set. 2017.

GUTIÉRREZ, J. M. et al. Why is Skeletal Muscle Regeneration Impaired after Myonecrosis Induced by Viperid Snake Venoms? **Toxins**, v. 10, n. 5, 1 maio 2018.

GUTIÉRREZ, J. M.; OWNBY, C. L. Skeletal muscle degeneration induced by venom phospholipases A 2: Insights into the mechanisms of local and systemic myotoxicity. **Toxicon**, v. 42, n. 8, p. 915–931, 1 dez. 2003.

HUANG, Y. K. et al. **Cerebral Complications of Snakebite Envenoming: Case Studies**. **ToxinsMDPI**, , 1 jul. 2022.

ITTYACHEN, A.; ITTYACHEN, A. M.; JOSE, M. B. **Article in The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.researchgate.net/publication/235713316>>.

JALAL, M.; THOMAS, A.; VARGHESE, P. Intracerebral Hemorrhage: A Rare Snake Bite Sequelae. **Indian Journal of Neurosurgery**, v. 06, n. 01, p. 027–030, mar. 2017.

JANARDANAATHALA, R. Thrombotic stroke following viper bite - a case report. **University Journal of Medicine and medical Sciences**, v. 3, n. 1, 2017.

JAYAWARDANA, S. et al. Long-term health complications following snake envenoming. **Journal of Multidisciplinary Healthcare**, v. 11, p. 279–285, 26 jun. 2018.

JEEVAGAN, V.; CHANG, T.; GNANATHASAN, C. A. Acute ischemic stroke following Hump-nosed viper envenoming; first authenticated case. **Thrombosis Journal**, v. 10, 20 set. 2012.

KAREN MEDINO MALVEIRA, S. et al. Acidente por Surucucu (Lachesis sp) no Estado do Ceará: Relato de caso Surucucu Accident (Lachesis sp) in the State of Ceará: Case report Accidente de Surucucu (Lachesis sp) en el Estado de Ceará: Reporte de caso. **2021**, [s.d.].

KASNER, S. E. Clinical interpretation and use of stroke scales. **The Lancet. Neurology**, v. 5, n. 7, p. 603–612, jul. 2006.

KASTURIRATNE, A. et al. The Global Burden of Snakebite: A Literature Analysis and Modelling Based on Regional Estimates of Envenoming and Deaths. **PLoS Medicine**, v. 5, n. 11, p. 1591–1604, nov. 2008.

KASTURIRATNE, A.; LALLOO, D. G.; JANAKA DE SILVA, H. Chronic health effects and cost of snakebite. **Toxicon: X**, v. 9–10, p. 100074, 1 jul. 2021.

KODIATTE ABRAHAM, A.; JOHN, L. Hemotoxic Snakebite Presenting with Bilateral Blindness Due to Ischemic Occipital Infarcts. **Indian Journal of Critical Care Medicine : Peer-reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine**, v. 23, n. 2, p. 99, 2019.

LASNE, D.; JUDE, B.; SUSEN, S. **From normal to pathological hemostasis [De l'hémostase normale à l'hémostase pathologique]**. [s.l: s.n.].

LIN, H. L.; LIN, T. Y.; LEE, W. C. Snakebite: use of antivenom in a pregnant woman. **The American journal of emergency medicine**, v. 29, n. 4, p. 457, maio 2011.

LOLI DE OLIVEIRA, J. et al. ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL HEMORRÁGICO: FOCO EM PESQUISA. **Congresso Internacional em Saúde**, n. 8, p. 463–477, 1 jul. 2021.

LOPES, A. et al. **Snakebite envenomation and death in the developing world.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.researchgate.net/publication/26255710>>.

MACEDO JÚNIOR, A. M. DE. Perfil epidemiológico dos acidentes com animais peçonhentos na região norte do Brasil, estado do Amazonas/AM. **Nature and Conservation**, v. 13, n. 3, p. 24–31, 25 maio 2020.

MACHADO, A. S. et al. **Relato de Caso/Case Report Acidente vascular cerebral hemorrágico associado à acidente ofídico por serpente do gênero bothrops: relato de caso Hemorrhagic stroke related to snakebite by bothrops genus: a case report**Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. [s.l: s.n.].

MADUWAGE, K.; ISBISTER, G. K. Current Treatment for Venom-Induced Consumption Coagulopathy Resulting from Snakebite. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 10, 2014.

MADRIGAL, M. et al. Cross-reactivity, antivenomics, and neutralization of toxic activities of Lachesis venoms by polyspecific and monospecific antivenoms. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 11, n. 8, 1 ago. 2017.

MARKLAND, F. S.; SWENSON, S. Snake venom metalloproteinases. **Toxicon : official journal of the International Society on Toxinology**, v. 62, p. 3–18, fev. 2013.

MARKLAND, J.; BELL, J. Snake venoms. **Drugs**, v. 54, n. SUPPL. 3, p. 1–10, 20 out. 1997.

MOORE, G. W. Snake Venoms in Diagnostic Hemostasis and Thrombosis. **Seminars in thrombosis and hemostasis**, v. 48, n. 2, p. 145–160, 1 mar. 2022.

MORA-OBANDO, D. et al. Synergism between basic Asp49 and Lys49 phospholipase A2 myotoxins of viperid snake venom in vitro and in vivo. **PloS one**, v. 9, n. 10, 7 out. 2014.



MOSQUERA, A. et al. Stroke following Bothrops spp. snakebite. **Neurology**, v. 60, n. 10, p. 1577–1580, 27 maio 2003.

MOURA-DA-SILVA, A. M. et al. The relationship between clinics and the venom of the causative Amazon pit viper (*Bothrops atrox*). **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 14, n. 6, p. e0008299, 1 jun. 2020.

NAMAL RATHNAYAKA, R. M. M. K. et al. Ischemic brain infarcts and intracranial haemorrhages following Russell's viper (*Daboia russelii*) bite in Sri Lanka. **Toxicon**, v. 125, p. 70–73, 1 jan. 2017.

NARANG, S. K. et al. Acute ischemic infarct in the middle cerebral artery territory following a Russell's viper bite. **Neurology India**, v. 57, n. 4, p. 479–480, 1 out. 2009.

NAYDENOV, Y.; KARACHOROVA, T.; ILIEVA, D. Elapidae Snake Bites-Biophysical Aspects of the Neuroparalytic Envenomation. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 4, p. 715–720, 2016.

OSIPOV, A.; UTKIN, Y. What Are the Neurotoxins in Hemotoxic Snake Venoms? **International journal of molecular sciences**, v. 24, n. 3, 1 fev. 2023.

PINTOR, A. F. V. et al. Addressing the global snakebite crisis with geo-spatial analyses – Recent advances and future direction. **Toxicon: X**, v. 11, p. 100076, 1 set. 2021.

POTET, J. et al. Access to antivenoms in the developing world: A multidisciplinary analysis. **Toxicon: X**, v. 12, 1 nov. 2021.

POTHUKUCHI, V. K. et al. **A Rare Case Series of Ischemic Stroke Following Russell's Viper Snake Bite in India** *Acta Med Indones-Indones J Intern Med* •. [s.l: s.n.].

Q. LU, J. .; M. CLEMETSON; K. J. CLEMETSON. **Snake venoms and hemostasis**. [s.l: s.n.].

REZENDE, S. Distúrbios da hemostasia: doenças hemorrágicas. **Rev Med Minas Gerais**, v. 20, n. 4, p. 534–553, 2010.

SACHETT, J. DE A. G. et al. Cerebrovascular Accidents Related to Snakebites in the Amazon—Two Case Reports. **Wilderness & environmental medicine**, v. 31, n. 3, p. 337–343, 1 set. 2020.

SAHOO, L. K. et al. A rare case of stroke due to multiple ischemic infarctions following russell's viper envenomation. **Medical Journal of Dr. D.Y. Patil Vidyapeeth**, p. 57–58, 2018.

SANZ, L. et al. Venomics and antivenomics of the poorly studied Brazil's lancehead, *Bothrops brazili* (Hoge, 1954), from the Brazilian State of Pará. **The journal of venomous animals and toxins including tropical diseases**, v. 26, 2020.

SCHESKE, L.; RUITENBERG, J.; BISSUMBHAR, B. Needs and availability of snake antivenoms: relevance and application of international guidelines. **Int J Health Policy Manag**, v. 4, n. 7, p. 447–457, 2015.

SEIFERT, S. A.; ARMITAGE, J. O.; SANCHEZ, E. E. Snake Envenomation. **The New England journal of medicine**, v. 386, n. 1, p. 68, 1 jan. 2022.

SERÉ, K. M.; HACKENG, T. M. **Basic Mechanisms of Hemostasis Oral Contraceptives**. [s.l.: s.n.].

SILVA, A.; ISBISTER, G. K. Current research into snake antivenoms, their mechanisms of action and applications. **Biochemical Society transactions**, v. 48, n. 2, p. 537–546, 1 abr. 2020.

SILVEIRA, G. G. et al. Intracranial bleeding following *Bothrops* sp. snakebite. **Neurologist**, v. 21, n. 1, p. 11–12, 2016.

SMITH, S. D.; ESKEY, C. J. Hemorrhagic stroke. **Radiologic clinics of North America**, v. 49, n. 1, p. 27–45, jan. 2011.

SOUSA, L. F. et al. Comparison of Phylogeny, Venom Composition and Neutralization by Antivenom in Diverse Species of Bothrops Complex. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 9, p. e2442, 2013.

SUBASINGHE, C. J. et al. Bilateral blindness following Russell's viper bite - A rare clinical presentation: A case report. **Journal of Medical Case Reports**, v. 8, n. 1, p. 1–3, 24 mar. 2014.

TASHIMA, A. K. et al. Peptidomics of Three Bothrops Snake Venoms: Insights Into the Molecular Diversification of Proteomes and Peptidomes. **Molecular & Cellular Proteomics**, v. 11, n. 11, p. 1245–1262, 1 nov. 2012.

TEIXEIRA, C. et al. Inflammation Induced by Platelet-Activating Viperid Snake Venoms: Perspectives on Thromboinflammation. **Frontiers in immunology**, v. 10, 4 set. 2019.

TIBBALLS, J. et al. **CASE REPORTS Fatal cerebral haemorrhage after tiger snake (No techis scutatus) envenomation** **THE MEDICAL JOURNAL OF AUSTRALIA**. [s.l: s.n.].

WAIDDYANATHA, S. et al. Long-term effects of snake envenoming. **Toxins**, v. 11, n. 4, 1 abr. 2019.

WALDEZ, F.; VOGT, R. C. Ecological and epidemiological aspects of snakebites in riverside communities of the lower Purus River, Amazonas, Brazil. **Acta Amazonica**, v. 39, n. 3, p. 681–692, 2009.

WARRELL, D. A. Snake bite. **The Lancet**, v. 375, n. 9708, p. 77–88, 2 jan. 2010.

WEIR, C. J.; BRADFORD, A. P. J.; LEES, K. R. The prognostic value of the components of the Glasgow Coma Scale following acute stroke. **QJM: monthly journal of the Association of Physicians**, v. 96, n. 1, p. 67–74, 1 jan. 2003.

WU, B. S. et al. Identifying causal genes for stroke via integrating the proteome and transcriptome from brain and blood. **Journal of translational medicine**, v. 20, n. 1, 1 dez. 2022.

ZENG, X. et al. Acute cerebral infarction following a *Trimeresurus stejnegeri* snakebite: A case report. **Medicine (United States)**, v. 98, n. 23, 1 jun. 2019.

## APÊNDICE A - Estratégia de Busca na base de dados PUBMED/Medline

((Strokes) OR (Cerebrovascular Accident) OR (Cerebrovascular Accidents) OR (CVA (Cerebrovascular Accident)) OR (CVAs (Cerebrovascular Accident)) OR (Vascular Accident, Brain) OR (Brain Vascular Accident) OR (Brain Vascular Accidents) OR (Vascular Accidents, Brain) OR (Cerebrovascular Stroke) OR (Cerebrovascular Strokes) OR (Stroke, Cerebrovascular) OR (Strokes, Cerebrovascular) OR (Cerebral Stroke) OR (Cerebral Strokes) OR (Stroke, Cerebral) OR (Strokes, Cerebral) ) OR ((Brain Ischemias) OR (Ischemia, Brain) OR (Ischemic Encephalopathy) OR (Encephalopathy, Ischemic) OR (Ischemic Encephalopathies) OR (Cerebral Ischemia) OR (Cerebral Ischemias) OR (Ischemias, Cerebral) OR (Ischemia, Cerebral) ) OR ((Hemorrhage, Cerebrum) OR (Cerebrum Hemorrhage) OR (Cerebrum Hemorrhages) OR (Hemorrhages, Cerebrum) OR (Hemorrhage, Cerebral) OR (Cerebral Hemorrhages) OR (Hemorrhages, Cerebral) OR (Brain Hemorrhage, Cerebral) OR (Brain Hemorrhages, Cerebral) OR (Cerebral Brain Hemorrhage) OR (Cerebral Brain Hemorrhages) OR (Hemorrhage, Cerebral Brain) OR (Hemorrhages, Cerebral Brain) ) AND ((Bite, Snake) OR (Snake Bite) OR (Envenomation, Snakebite) OR (Snakebite Envenomation) OR (Snakebite Envenomations) OR (Snakebites) OR (Snakebite) OR (Snake Envenoming) OR (Envenoming, Snake) OR (Envenomings, Snake) OR (Snake Envenomings) )

## APÊNDICE B - Estratégia de Busca na base de dados LILACS/BVS

((Brain Ischemias) OR (Ischemia, Brain) OR (Ischemic Encephalopathy) OR (Encephalopathy, Ischemic) OR (Ischemic Encephalopathies) OR (Cerebral Ischemia) OR (Cerebral Ischemias) OR (Ischemias, Cerebral) OR (Ischemia, Cerebral) ) OR ((Hemorrhage, Cerebrum) OR (Cerebrum Hemorrhage) OR (Cerebrum Hemorrhages) OR (Hemorrhages, Cerebrum) OR (Hemorrhage, Cerebral) OR (Cerebral Hemorrhages) OR (Hemorrhages, Cerebral) OR (Brain Hemorrhage, Cerebral) OR (Brain Hemorrhages, Cerebral) OR (Cerebral Brain Hemorrhage) OR (Cerebral Brain Hemorrhages) OR (Hemorrhage, Cerebral Brain) OR (Hemorrhages, Cerebral Brain) ) [Palavras] and ((Bite, Snake) OR (Snake Bite) OR (Envenomation, Snakebite) OR (Snakebite Envenomation) OR (Snakebite Envenomations) OR (Snakebites) OR (Snakebite) OR (Snake Envenoming) OR (Envenoming, Snake) OR (Envenomings, Snake) OR (Snake Envenomings) )

## APÊNDICE C - Estratégia de Busca na base de dados Scielo

((stroke) OR (cerebrovascular accident) OR (cerebrovascular accidents) OR (cva (cerebrovascular accident)) OR (cvas (cerebrovascular accident)) OR (vascular accident, brain) OR (brain vascular accident) OR (brain vascular accidents) or (vascular accidents, brain) OR (cerebrovascular stroke) OR (cerebrovascular strokes) OR (stroke, cerebrovascular) OR (strokes, cerebrovascular) OR (cerebral stroke) OR (cerebral strokes) OR (stroke, cerebral) OR (strokes, cerebral)) AND ((Snake Envenoming) OR (Envenoming, Snake) OR (Envenomings, Snake) OR (Snake Envenomings) OR (snake venom))

## APÊNDICE D - Planilhas de seleção dos artigos encontrados nas bases de dados

ARTIGOS PRÉ-SELECIONADOS - MEDLINE/PUBMED			LEITOR 1	LEITOR 2	LEITOR 3	
1	Zeng X	2019	Acute cerebral infarction	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
2	Resiere D	2018	Snake Bites by Bothrops lanceolatus in	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
3	Silva de Oliveira S	2017	Fatal stroke after Bothrops snakebite in the Amazonas state, Brazil: A case report	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
4	Lahiri D	2019	Status epilepticus and bilateral middle cerebral artery infarction: A rare presentation after viper bite	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
5	Sachett JAG	2020	Cerebrovascular Accidents Related to Snakebites in the Amazon-Two Case Reports	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
6	Pérez-Gómez AS	2019	Hemorrhagic stroke following viper bites and delayed antivenom administration: three case reports from the Western Brazilian Amazon	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
7	Zhang T	2018	Three-dimensional computed tomography reconstructive diagnosis of snakebite-induced cerebral infarction	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
8	Mosquera A	2003	Stroke following Bothrops spp. snakebite	EXCLUÍDO - Revisão	EXCLUÍDO - Revisão	
9	Delgado ABT	2017	Hemorrhagic stroke secondary to Bothrops spp. venom: A case report	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
10	Al-Sadawi	2019	Cerebrovascular Accident and Snake Envenomation: A Scoping Study	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
11	Ittyachen AM	2012	Thalamic infarction following a Russell's viper bite	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
12	Bush SP	2014	Catastrophic acute ischemic stroke after Crotalidae polyvalent immune Fab (ovine)-treated rattlesnake envenomation	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
13	Namal Rathnayaka RM	2017	Ischemic brain infarcts and intracranial haemorrhages following Russell's viper (Daboia russelii) bite in Sri Lanka	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
14	Narang SK	2009	Acute ischemic infarct in the middle cerebral artery territory following a Russell's viper bite	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
15	Silveira GG	2016	Intracranial Bleeding Following Bothrops sp. Snakebite	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
16	Santos-Soares PC	2007	Stroke and snakebite: case report	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
17	Cañas CA	2016	Brainstem ischemic stroke after to Bothrops atrox snakebite	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
18	Rebahi H	2014	Severe envenomation by Cerastes cerastes viper: an unusual mechanism of acute ischemic stroke	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
19	Chani M	2012	Accident vasculaire cérébral ischémique à la suite d'une envenimation vipérine grave au Maroc, traitée par un antivenin inadapté [Ischaemic stroke secondary to viper envenomation in Morocco in the absence of adequate antivenom	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
20	Vale TC	2013	Bilateral posterior circulation stroke secondary to a crotalid envenomation: case report	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
21	Numeric P	2002	Multiple cerebral infarctions following a snakebite by Bothrops caribbaeus	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
22	Pothukuchi VK	2017	A Rare Case Series of Ischemic Stroke Following Russell's Viper Snake Bite in India	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
23	Gawarammana I	2009	Acute ischemic strokes due to bites by Daboia russelii in Sri Lanka - first authenticated case series	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
24	Merle H	2005	Occipital infarction revealed by quadranosia following snakebite by Bothrops lanceolatus	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
25	Bhatt A	2013	Myocarditis along with acute ischaemic cerebellar, pontine and lacunar infarction following viper bite	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
26	Thomas L	2006	Thrombotic stroke following snake bites by the "Fer-de-Lance" Bothrops lanceolatus in Martinique despite antivenom treatment: a report of three recent cases	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
27	Aissaoui Y	2013	Association of ischemic and hemorrhagic cerebral stroke due to severe envenomation by the Sahara horned viper (Cerastes cerastes)	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
28	Boviatsis EJ	2003	Multiple hemorrhagic brain infarcts after viper envenomation	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
29	Aravanis C	1982	Acute myocardial infarction and cerebrovascular accident in a young girl after a viper bite	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
30	Machado AS	2010	Hemorrhagic stroke related to snakebite by bothrops genus: a case report	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
31	Sziray A	2011	Management of the common European viper's bite—a case report	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
32	Upadhyaya AC	2000	Snake bite presenting as acute myocardial infarction, ischaemic cerebrovascular accident, acute renal failure and disseminated intravascular coagulopathy	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
33	Mugundhan K	2008	Posterior circulation stroke in a young male following snake bite	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
34	Hoskote SS	2009	Bilateral anterior cerebral artery infarction following viper bite	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
35	Bashir R	1985	Cerebral infarction in a young female following snake bite	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
36	Sahoo AK	2018	Acute Reversible Ischemic Stroke after Snake Bite	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
37	Murthy JM	1997	Cerebral infarction after envenomation by viper: J Comput Assist Tomogr	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
38	Panicker JN	2000	Cerebral infarction in a young male following viper envenomation	INCLUÍDO	INCLUÍDO	



continuação

39	Smith H	2019	Multiple thromboembolic strokes in a toddler associated with Australian Eastern Brown snake envenomation	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
40	Jeevagan V	2012	Acute ischemic stroke following Hump-nosed viper envenoming; first authenticated case	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
41	Gouda S	2011	Posterior circulation ischemic stroke following Russell's viper envenomation	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
42	de Oliveira Pardal PP	2015	Hemorrhagic stroke in children caused by Bothrops marajoensis envenoming: a case report	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
43	Huang TI	2020	Effect of Traditional Chinese Medicine on Long-Term Outcomes of Snakebite in Taiwan	EXCLUÍDO - Não relevante	EXCLUÍDO - Não relevante	
44	Del Brutto OH	2013	Neurological effects of venomous bites and stings: snakes, spiders, and scorpions	EXCLUÍDO - Não relevante	EXCLUÍDO - Não relevante	
45	Jha V	2008	Community-acquired acute kidney injury in Asia	EXCLUÍDO - Não relevante	EXCLUÍDO - Não relevante	
46	Camargo EC	2005	Stroke in Latin America	EXCLUÍDO - Revisão	EXCLUÍDO - Revisão	
47	Welton RE	2017	Incidence of fatal snake bite in Australia: A coronial based retrospective study (2000-2016)	EXCLUÍDO - Coorte retrospectiva	EXCLUÍDO - Coorte retrospectiva	
48	Del Brutto OH	2012	Neurological complications of venomous snake bites: a review	EXCLUÍDO - Revisão	EXCLUÍDO - Revisão	
49	Chaudhary SC	2013	Snake bite-induced leucoencephalopathy	EXCLUÍDO - Não relevante	EXCLUÍDO - Não relevante	
50	Tsai HD	2016	Clinacanthus nutans Protects Cortical Neurons Against Hypoxia-Induced Toxicity by Downregulating HDAC1/6	EXCLUÍDO - Não relevante	EXCLUÍDO - Não relevante	
51	Xu A	2016	Case report: acute demyelinating encephalomyelitis following viper bite	EXCLUÍDO - Não relevante	EXCLUÍDO - Não relevante	
52	Jorge MT	1992	The epidemiology and clinical picture of an accidental bite by the South American rattlesnake (Crotalus durissus)	EXCLUÍDO - Não relevante	EXCLUÍDO - Não relevante	
53	Singh S	1998	Fatal non-bacterial thrombotic endocarditis following viperine bite	EXCLUÍDO - Não relevante	EXCLUÍDO - Não relevante	
54	del Brutto OH	2001	Cerebrovascular disease in the tropics	EXCLUÍDO - Revisão	EXCLUÍDO - Revisão	
55	Nayak VS	2017	The effects of Mucuna pruriens extract on histopathological and biochemical features in the rat model of ischemia	EXCLUÍDO - Não relevante	EXCLUÍDO - Não relevante	

56	Wu JS	2018	Clinacanthus nutans Mitigates Neuronal Apoptosis and Ischemic Brain Damage Through Augmenting the C/EBPβ-Driven PPAR-γ Transcription	EXCLUÍDO - Não relevante	EXCLUÍDO - Não relevante	
57	Bowie EJ	1983	The clinical pathology of intravascular coagulation	EXCLUÍDO - Não relevante	EXCLUÍDO - Não relevante	
58	Quah BS	2020	Clinical experience of medical students at university sains malaysia	EXCLUÍDO - Não relevante	EXCLUÍDO - Não relevante	
59	Urdaneta AH	2004	Feeding behavior and venom toxicity of coral snake Micrurus nigrocinctus (Serpentes: Elapidae) on its natural prey in captivity	EXCLUÍDO - Não relevante	EXCLUÍDO - Não relevante	
60	Salazar AM	2009	Venom variation in hemostasis of the southern Pacific rattlesnake (Crotalus oreganus helleri): isolation of hellerase	EXCLUÍDO - Não relevante	EXCLUÍDO - Não relevante	
61	Holmes SM	2013	"Is it worth risking your life?" Ethnography, risk and death on the U.S.-Mexico border	EXCLUÍDO - Não relevante	EXCLUÍDO - Não relevante	
62	Menon JC	2016	Clinical Profile and Laboratory Parameters in 1051 Victims of Snakebite from a Single Centre in Kerala, South India	EXCLUÍDO - Não relevante	EXCLUÍDO - Não relevante	

TOTAL INCLUÍDOS: 41 / 62

ARTIGOS PRÉ-SELECIONADOS - LILACS				LEITOR 1	LEITOR 2	LEITOR 3
1	Angarita	2003	Stroke and snakebite - LILACS	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
2	Vale T	2013	Bilateral posterior circulation stroke secondary to a crotalid envenomation: case report	EXCLUÍDO - Duplicidade	EXCLUÍDO - Duplicidade	
3	Viana DC	2009	Hemorrhagic stroke due to bothrops sp snakebite: case report	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
4	Machado AS	2010	Hemorrhagic stroke related to snakebite by bothrops genus: a case report	EXCLUÍDO - Duplicidade	EXCLUÍDO - Duplicidade	
5	Santos-Soares PC	2007	Stroke and snakebite: case report	EXCLUÍDO - Duplicidade	EXCLUÍDO - Duplicidade	
6	Gomes R	2018	Myocardial infarction after snake bite	EXCLUÍDO - Não relevante	EXCLUÍDO - Não relevante	

TOTAL INCLUÍDOS: 02/ 06

ARTIGOS PRÉ-SELECIONADOS - SCIELO				LEITOR 1	LEITOR 2	LEITOR 3
1	Deepu	2011	Posterior fossa infarct following Viper bite: a paradox	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
2	Machado AS	2010	Hemorrhagic stroke related to snakebite by bothrops genus: a case report	EXCLUÍDO - Duplicidade	EXCLUÍDO - Duplicidade	
3	Santos-Soares PC	2007	Stroke and snakebite: case report	EXCLUÍDO - Duplicidade	EXCLUÍDO - Duplicidade	

TOTAL INCLUÍDOS: 01/03

continuação

ARTIGOS SELECIONADOS - MEDLINE/PUBMED			LEITOR 1	LEITOR 2
1	Zeng X	2019 Acute cerebral infarction	INCLuíDO	INCLuíDO
2	Resiere D	2018 Snake Bites by Bothrops lanceolatus in	EXCLuíDO - Revisão	EXCLuíDO - Revisão
3	Silva de Oliveira S	2017 Fatal stroke after Bothrops snakebite in the Amazonas state, Brazil: A case report	INCLuíDO	INCLuíDO
4	Lahiri D	2019 Status epilepticus and bilateral middle cerebral artery infarction: A rare presentation after viper bite	INCLuíDO	INCLuíDO
5	Sachett JAG	2020 Cerebrovascular Accidents Related to Snakebites in the Amazon-Two Case Reports	INCLuíDO	INCLuíDO
6	Pérez-Gómez AS	2019 Hemorrhagic stroke following viper bites and delayed antivenom administration: three case reports from the Western Brazilian Amazon	INCLuíDO	INCLuíDO
7	Zhang T	2018 Three-dimensional computed tomography reconstructive diagnosis of snakebite-induced cerebral infarction	INCLuíDO	INCLuíDO
8	Delgado ABT	2017 Hemorrhagic stroke secondary to Bothrops spp. venom: A case report	INCLuíDO	INCLuíDO
9	Al-Sadawi	2019 Cerebrovascular Accident and Snake Envenomation: A Scoping Study	EXCLuíDO - Revisão	EXCLuíDO - Revisão
10	Ittyachen AM	2012 Thalamic infarction following a Russell's viper bite	INCLuíDO	INCLuíDO
11	Bush SP	2014 Catastrophic acute ischemic stroke after Crotalidae polyvalent immune Fab (ovine)-treated rattlesnake envenomation	INCLuíDO	INCLuíDO
12	Namal Rathnayaka RM	2017 Ischemic brain infarcts and intracranial haemorrhages following Russell's viper (Daboia russelii) bite in Sri Lanka	INCLuíDO	INCLuíDO
13	Narang SK	2009 Acute ischemic infarct in the middle cerebral artery territory following a Russell's viper bite	INCLuíDO	INCLuíDO
14	Silveira GG	2016 Intracranial Bleeding Following Bothrops sp. Snakebite	INCLuíDO	INCLuíDO
15	Santos-Soares PC	2007 Stroke and snakebite: case report	INCLuíDO	INCLuíDO
16	Cañas CA	2016 Brainstem ischemic stroke after to Bothrops atrox snakebite	INCLuíDO	INCLuíDO
17	Rebahi H	2014 Severe envenomation by Cerastes cerastes viper: an unusual mechanism of acute ischemic stroke	INCLuíDO	INCLuíDO
18	Chani M	2012 Accident vasculaire cérébral ischémique à la suite d'une envenimation vipérine grave au Maroc, traitée par un antivenin inadappté (Ischaemic stroke secondary to viper envenomation in Morocco in the absence of adequate antivenom)	INCLuíDO	INCLuíDO
19	Vale TC	2013 Bilateral posterior circulation stroke secondary to a crotalid envenomation: case report	INCLuíDO	INCLuíDO
20	Numeric P	2002 Multiple cerebral infarctions following a snakebite by Bothrops caribbaeus	INCLuíDO	INCLuíDO
21	Pothukuchi VK	2017 A Rare Case Series of Ischemic Stroke Following Russell's Viper Snake Bite in India	INCLuíDO	INCLuíDO

22	Gawaramana I	2009 Acute ischemic strokes due to bites by Daboia russelii in Sri Lanka - first authenticated case series	INCLuíDO	INCLuíDO
23	Merle H	2005 Occipital infarction revealed by quadrantanopsia following snakebite by Bothrops lanceolatus	INCLuíDO	INCLuíDO
24	Bhatt A	2013 Myocarditis along with acute ischaemic cerebellar, pontine and lacunar infarction following viper bite	INCLuíDO	INCLuíDO
25	Thomas L	2006 Thrombotic stroke following snake bites by the "Fer-de-Lance"Bothrops lanceolatus in Martinique despite antivenom treatment: a report of three recent cases	INCLuíDO	INCLuíDO
26	Aissaoui Y	2013 Association of ischemic and hemorrhagic cerebral stroke due to severe envenomation by the Sahara horned viper (Cerastes cerastes)	INCLuíDO	INCLuíDO
27	Boviatsis EJ	2003 Multiple hemorrhagic brain infarcts after viper envenomation	INCLuíDO	INCLuíDO
28	Aravanis C	1982 Acute myocardial infarction and cerebrovascular accident in a young girl after a viper bite	INCLuíDO	INCLuíDO
29	Machado AS	2010 Hemorrhagic stroke related to snakebite by bothrops genus: a case report	INCLuíDO	INCLuíDO
30	Sziray A	2011 Management of the common European viper's bite—a case report	EXCLuíDO - Não encontrado	EXCLuíDO - Não encontrado
31	Upadhyaya AC	2000 Snake bite presenting as acute myocardial infarction, ischaemic cerebrovascular accident, acute renal failure and disseminated intravascular coagulopathy	EXCLuíDO - Não encontrado	EXCLuíDO - Não encontrado
32	Mugundhan K	2008 Posterior circulation stroke in a young male following snake bite	INCLuíDO	INCLuíDO
33	Hoskote SS	2009 Bilateral anterior cerebral artery infarction following viper bite	INCLuíDO	INCLuíDO
34	Bashir R	1985 Cerebral infarction in a young female following snake bite	INCLuíDO	INCLuíDO
35	Sahoo AK	2018 Acute Reversible Ischemic Stroke after Snake Bite	INCLuíDO	INCLuíDO
36	Murthy JM	1997 Cerebral infarction after envenomation by viper. J Comput Assist Tomogr	EXCLuíDO - Não encontrado	EXCLuíDO - Não encontrado
37	Panicker JN	2000 Cerebral infarction in a young male following viper envenomation	EXCLuíDO - Não encontrado	EXCLuíDO - Não encontrado
38	Smith H	2019 Multiple thromboembolic strokes in a toddler associated with Australian Eastern Brown snake envenomation	INCLuíDO	INCLuíDO

continuação

39	Jeevagan V	2012	Acute ischemic stroke following Hump-nosed viper envenoming; first authenticated case	INCLuíDO	INCLuíDO
40	Gouda S	2011	Posterior circulation ischemic stroke following Russell's viper envenomation	INCLuíDO	INCLuíDO
41	de Oliveira Pardoal PP	2015	Hemorrhagic stroke in children caused by Bothrops marajoensis envenoming: a case report	INCLuíDO	INCLuíDO
42	Diaz J	2003	Stroke and snakebite - LILACS	INCLuíDO	INCLuíDO
43	Viana DC	2009	Hemorrhagic stroke due to bothrops sp snakebite: case report	INCLuíDO	INCLuíDO
44	Deepu	2011	Posterior fossa infarct following Viper bite: a paradox	INCLuíDO	INCLuíDO
				38/44	38/45
<b>ARTIGOS SELECIONADOS ATRAVÉS DE REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DE OUTROS ARTIGOS</b>					
1	SK Das	2013	A patient of Russel's viper envenomation presenting with cortical venous thrombosis: an extremely uncommon presentation	INCLuíDO	INCLuíDO
2	Koddiate Abraham	2019	Hemotoxic snakebite presenting with bilateral blindness due to ischemic occipital infarcts	INCLuíDO	INCLuíDO
3	Lee	2001	Brainstem infarction following Korean viper bite	INCLuíDO	INCLuíDO
4	Tibbals	1991	Fatal cerebral haemorrhage after tiger snake (Notechis scutatus) envenomation	INCLuíDO	INCLuíDO
5	Menon	2017	Spontaneous intracerebral bleed Post Snake Envenomation	INCLuíDO	INCLuíDO
6	Mishra	2021	Cerebrovascular Injury Following Scorpion Sting and Snake Envenomation: A Case Series	EXCLuíDO - Revisão Escopo	EXCLuíDO - Revisão Escopo
7	Seignot P	1992	Fatal poisoning by an African viper's bite (Echis carinatus)	EXCLuíDO - Não relevante	EXCLuíDO - Não relevante
8	Hsaini	2010	Stroke following a viper bite	INCLuíDO	INCLuíDO
9	Ghezala HB	2015	Accident vasculaire cérébral hémorragique mortel suite à une envenimation par une vipère à corne en Tunisie	INCLuíDO	INCLuíDO
10	Cole M	1996	Cerebral Infarct After Rattlesnake Bite	INCLuíDO	INCLuíDO
11	Jalal M	2016	Intracerebral Hemorrhage: A rare snake bite sequelae	INCLuíDO	INCLuíDO
12	Pinho F	2009	Fatal cerebral hemorrhage and acute renal failure after young bothrops jararacussu snake bite	INCLuíDO	INCLuíDO
13	Chandrashekar A	2014	Viper Bite Presenting as Acute Ischemic Stroke	INCLuíDO	INCLuíDO
14	Benjamin J	2019	Successful Management of Two Patients with Intracranial Hemorrhage due to Carpet Viper (Echis ocellatus) Envenomation in a Limited-Resource Environment	INCLuíDO	INCLuíDO
15	Lizarazo J	2020	Hemorragia cerebral fatal después de una mordedura de serpiente Bothrops asper en la región del Catatumbo, Colombia	INCLuíDO	INCLuíDO
16	Bhojarara M	2016	Snake bite: An unusual cause of ischaemic stroke	INCLuíDO	INCLuíDO
17	Gopalan S	2014	Ischaemic stroke with internal carotid artery occlusion following viper bite: A case report	INCLuíDO	INCLuíDO
18	Ajit D	2013	Acute Cerebral Infarct on Evolution in Middle Cerebral Artery Following Viper Snake Bite	INCLuíDO	INCLuíDO
19	Janardanaaithala R	2017	Thrombotic stroke following viper bite - a case report	INCLuíDO	INCLuíDO
20	Jeyaraj M	2016	An interesting case of ischemic stroke following snake bite	INCLuíDO	INCLuíDO
21	Sahoo LK	2021	A Rare Case of Stroke Due to Multiple Ischemic Infarctions following Russell's Viper Envenomation	INCLuíDO	INCLuíDO
22	Paul R	2016	Rare Ischemic Stroke Presentation after Viper Bite-A Case Report	INCLuíDO	INCLuíDO
23	Gupta S	2012	Cerebellar infarct with neurogenic pulmonary edema following viper bite	INCLuíDO	INCLuíDO
24	Hung OZ	2002	Multiple Thrombotic Occlusions of Vessels after Russell's Viper Envenoming	INCLuíDO	INCLuíDO
25	Midyett FA	1998	Neuroradiologic findings in brown snake envenomation: Computed tomography demonstration	INCLuíDO	INCLuíDO
26	Subasinghe C	2014	Bilateral blindness following Russell's viper bite - a rare clinical presentation: a case report	INCLuíDO	INCLuíDO
27	Bakare	2018	Intraparenchymal Intracerebral Hemorrhage Complicating Venomous Snakebite in Nigeria: A Case Report	EXCLuíDO - Não encontrado	EXCLuíDO - Não encontrado
28	Azad	2013	Locked-in Syndrome as a Presentation of Snakebite	EXCLuíDO - Não stroke	EXCLuíDO - Não stroke
29	Belhachmi	2021	Intracerebral Hemorrhage Secondary to Envenomation by Viper Bite: Case Report and Review of the Literature	INCLuíDO	INCLuíDO
30	Kumar R	2015	Multiple infarctions involving cerebral and cerebellar hemispheres following viper bite	INCLuíDO	INCLuíDO
31	Mahale R	2014	A Case of Bilateral Occipital Lobe Infarcts Following Indian Tree Viper Bite	INCLuíDO	INCLuíDO
32	Pal J	2014	Cerebral infarction: an unusual manifestation of viper snake bite	INCLuíDO	INCLuíDO
33	Malbrancque S	2008	Fatal diffuse thrombotic microangiopathy after a bite by the "Fer-de-Lance" pit viper (Bothrops lanceolatus) of Martinique	INCLuíDO	INCLuíDO
34	Kitchens C	2008	Fatality in a Case of Envenomation by Crotalus adamanteus Initially Successfully Treated with Polyvalent Ovine Antivenom Followed by Recurrence of Defibrinogenation Syndrome	INCLuíDO	INCLuíDO
35	Fonseka C	2013	Life threatening intracerebral haemorrhage following saw-scaled viper (Echis carinatus) envenoming-authenticated case report from Sri Lanka	INCLuíDO	INCLuíDO
36	Pinzon R	2022	Ischemic Stroke Following Calloselasma rhodostoma Snakebite: A Rare Case Report	INCLuíDO	INCLuíDO
37	Krishna P	2017	Ischemic stroke consequent to snake bite	INCLuíDO	INCLuíDO
38	Dabilgou A	2021	Hemorrhagic stroke following snake bite in Burkina Faso (West Africa). A case series	INCLuíDO	INCLuíDO
39	Parasher A	2020	An uncommon case of venomous snake bite complicated by intracranial haemorrhage	INCLuíDO	INCLuíDO
40	Goswami S	2019	A rare presentation of snake bite	INCLuíDO	INCLuíDO
41	Sathishkumar J	2017	Acute Ischemic Infarct in Patient with Russel Viper Bite	INCLuíDO	INCLuíDO
42	Kumar N	2014	A Case of Saw Scale Viper Snake Bite Presenting as Intraparenchymal Haemorrhage: Case Report	INCLuíDO	INCLuíDO
43	Singh S	1997	Fatal Non-Bacterial Thrombotic Endocarditis Following Viperine Bite	INCLuíDO	INCLuíDO
44	Paul G	2014	Snake bite and stroke: Our experience of two cases	INCLuíDO	INCLuíDO
45	Gosh	2022	Cerebral venous sinus thrombosis following Russell's viper (Daboia russelii) envenomation: A case report and review of the literature	INCLuíDO	INCLuíDO
				41/45	

## ANEXO A - Checklist *PRISMA* para revisões sistemáticas e metanálises

Seção/tópico	N.	Item do <i>checklist</i>	Relatado na página n°
<b>TÍTULO</b>			
Título	1	Identifique o artigo como uma revisão sistemática, meta-análise, ou ambos.	
<b>RESUMO</b>			
Resumo estruturado	2	Apresente um resumo estruturado incluindo, se aplicável: referencial teórico; objetivos; fonte de dados; critérios de elegibilidade; participantes e intervenções; avaliação do estudo e síntese dos métodos; resultados; limitações; conclusões e implicações dos achados principais; número de registro da revisão sistemática.	
<b>INTRODUÇÃO</b>			
Racional	3	Descreva a justificativa da revisão no contexto do que já é conhecido.	
Objetivos	4	Apresente uma afirmação explícita sobre as questões abordadas com referência a participantes, intervenções, comparações, resultados e desenho de estudo (PICOS).	
<b>MÉTODOS</b>			
Protocolo e registro	5	Indique se existe um protocolo de revisão, se e onde pode ser acessado (ex. endereço eletrônico), e, se disponível, forneça informações sobre o registro da revisão, incluindo o número de registro.	
Crítérios de elegibilidade	6	Especifique características do estudo (ex. PICOS, extensão do seguimento) e características dos relatos (ex. anos considerados, idioma, se é publicado) usadas como critérios de elegibilidade, apresentando justificativa.	
Fontes de informação	7	Descreva todas as fontes de informação na busca (ex. base de dados com datas de cobertura, contato com autores para identificação de estudos adicionais) e data da última busca.	
Busca	8	Apresente a estratégia completa de busca eletrônica para pelo menos uma base de dados, incluindo os limites utilizados, de forma que possa ser repetida.	
Seleção dos estudos	9	Apresente o processo de seleção dos estudos (isto é, busca, elegibilidade, os incluídos na revisão sistemática, e, se aplicável, os incluídos na meta-análise).	
Processo de coleta de dados	10	Descreva o método de extração de dados dos artigos (ex. formas para piloto, independente, em duplicata) e todos os processos para obtenção e confirmação de dados dos pesquisadores.	
Lista dos dados	11	Liste e defina todas as variáveis obtidas dos dados (ex. PICOS, fontes de financiamento) e quaisquer referências ou simplificações realizadas.	
Risco de viés em cada	12	Descreva os métodos usados para avaliar o risco de viés em cada estudo (incluindo a especificação se foi feito	
<b>Seção/tópico</b>	<b>N.</b>	<b>Item do <i>checklist</i></b>	<b>Relatado na página n°</b>
Síntese dos resultados	14	Descreva os métodos de análise dos dados e combinação de resultados dos estudos, se realizados, incluindo medidas de consistência (por exemplo, I <sup>2</sup> ) para cada meta-análise.	
Risco de viés entre estudos	15	Especifique qualquer avaliação do risco de viés que possa influenciar a evidência cumulativa (ex. viés de publicação, relato seletivo nos estudos).	
Análises adicionais	16	Descreva métodos de análise adicional (ex. análise de sensibilidade ou análise de subgrupos, metarregressão), se realizados, indicando quais foram pré-especificados.	
<b>RESULTADOS</b>			
Seleção de estudos	17	Apresente números dos estudos rastreados, avaliados para elegibilidade e incluídos na revisão, razões para exclusão em cada estágio, preferencialmente por meio de gráfico de fluxo.	
Características dos estudos	18	Para cada estudo, apresente características para extração dos dados (ex. tamanho do estudo, PICOS, período de acompanhamento) e apresente as citações.	
Risco de viés em cada estudo	19	Apresente dados sobre o risco de viés em cada estudo e, se disponível, alguma avaliação em resultados (ver item 12).	
Resultados de estudos individuais	20	Para todos os resultados considerados (benefícios ou riscos), apresente para cada estudo: (a) sumário simples de dados para cada grupo de intervenção e (b) efeitos estimados e intervalos de confiança, preferencialmente por meio de gráficos de floresta.	
Síntese dos resultados	21	Apresente resultados para cada meta-análise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência.	
Risco de viés entre estudos	22	Apresente resultados da avaliação de risco de viés entre os estudos (ver item 15).	
Análises adicionais	23	Apresente resultados de análises adicionais, se realizadas (ex. análise de sensibilidade ou subgrupos, metarregressão [ver item 16]).	
<b>DISCUSSÃO</b>			
Sumário da evidência	24	Sumarize os resultados principais, incluindo a força de evidência para cada resultado; considere sua relevância para grupos-chave (ex. profissionais da saúde, usuários e formuladores de políticas).	
Limitações	25	Discuta limitações no nível dos estudos e dos desfechos (ex. risco de viés) e no nível da revisão (ex. obtenção incompleta de pesquisas identificadas, viés de relato).	
Conclusões	26	Apresente a interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências e implicações para futuras pesquisas.	
<b>FINANCIAMENTO</b>			
Financiamento	27	Descreva fontes de financiamento para a revisão sistemática e outros suportes (ex.: suprimento de dados), papel dos financiadores na revisão sistemática.	

