

MEDICINA:

Ciências da saúde e pesquisa interdisciplinar



*Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)*

MEDICINA:

Ciências da saúde e pesquisa interdisciplinar



*Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)*

Editora chefe

Prof^a Dr^a Antonella Carvalho de Oliveira

Assistentes editoriais

Natalia Oliveira

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

Natália Sandrini de Azevedo

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

Imagens da capa

iStock

Edição de arte

Luiza Alves Batista

Revisão

Os autores

2021 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2021 Os autores

Copyright da Edição © 2021 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição Creative Commons. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná

Prof. Dr. Américo Junior Nunes da Silva – Universidade do Estado da Bahia

Prof^a Dr^a Andréa Cristina Marques de Araújo – Universidade Fernando Pessoa

Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais

Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília

Prof. Dr. Arnaldo Oliveira Souza Júnior – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense
Prof. Dr. Crisóstomo Lima do Nascimento – Universidade Federal Fluminense
Prof^a Dr^a Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Daniel Richard Sant'Ana – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Prof^a Dr^a Dilma Antunes Silva – Universidade Federal de São Paulo
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá
Prof. Dr. Elson Ferreira Costa – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Elio Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima
Prof. Dr. Gustavo Henrique Cepolini Ferreira – Universidade Estadual de Montes Claros
Prof. Dr. Humberto Costa – Universidade Federal do Paraná
Prof^a Dr^a Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionale delle Figlie di Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Jadson Correia de Oliveira – Universidade Católica do Salvador
Prof. Dr. José Luis Montesillo-Cedillo – Universidad Autónoma del Estado de México
Prof. Dr. Julio Cândido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Prof^a Dr^a Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Prof. Dr. Luís Ricardo Fernandes da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros
Prof^a Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Pontifícia Universidade Católica de Campinas
Prof^a Dr^a Maria Luzia da Silva Santana – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Miguel Rodrigues Netto – Universidade do Estado de Mato Grosso
Prof. Dr. Pablo Ricardo de Lima Falcão – Universidade de Pernambuco
Prof^a Dr^a Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^a Dr^a Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador
Prof. Dr. Saulo Cerqueira de Aguiar Soares – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof^a Dr^a Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof^a Dr^a Vanessa Ribeiro Simon Cavalcanti – Universidade Católica do Salvador
Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Prof. Dr. Arinaldo Pereira da Silva – Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Prof^a Dr^a Carla Cristina Bauermann Brasil – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados
Prof^a Dr^a Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Fágnier Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará
Prof^a Dr^a Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Jael Soares Batista – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Jayme Augusto Peres – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof^a Dr^a Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa
Prof^a Dr^a Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof^a Dr^a Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília
Prof^a Dr^a Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Prof^a Dr^a Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí
Prof^a Dr^a Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Prof^a Dr^a Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
Prof^a Dr^a Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Prof^a Dr^a Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Prof^a Dr^a Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof^a Dr^a Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
Prof^a Dr^a Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
Prof^a Dr^a Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Prof^a Dr^a Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof^a Dr^a Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
Prof^a Dr^a Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Prof^a Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
Prof^a Dr^a Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Prof^a Dr^a Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Prof^a Dr^a Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí
Prof^a Dr^a Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^a Dr^a Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof^a Dr^a Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto
Prof^a Dr^a Ana Grasielle Dionísio Corrêa – Universidade Presbiteriana Mackenzie
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás
Prof^a Dr^a Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Cleiseano Emanuel da Silva Paniagua – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás
Prof. Dr. Douglas Gonçalves da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Prof. Dr. Eloí Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof^a Dr^a Érica de Melo Azevedo – Instituto Federal do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Profª Dra. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Marco Aurélio Kistemann Junior – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Priscila Tessmer Scaglioni – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Sidney Gonçalo de Lima – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Linguística, Letras e Artes

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
Profª Drª Carolina Fernandes da Silva Mandaji – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Profª Drª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará
Profª Drª Edna Alencar da Silva Rivera – Instituto Federal de São Paulo
Profª Drª Fernanda Tonelli – Instituto Federal de São Paulo,
Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná
Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia

Medicina: ciências da saúde e pesquisa interdisciplinar

Diagramação: Camila Alves de Cremo
Correção: Mariane Aparecida Freitas
Indexação: Gabriel Motomu Teshima
Revisão: Os autores
Organizador: Benedito Rodrigues da Silva Neto

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

M489 Medicina: ciências da saúde e pesquisa interdisciplinar /
Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta
Grossa - PR: Atena, 2021.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-5983-472-3

DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.723210109>

1. Medicina. 2. Saúde. I. Silva Neto, Benedito
Rodrigues da (Organizador). II. Título.

CDD 610

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora

Ponta Grossa – Paraná – Brasil

Telefone: +55 (42) 3323-5493

www.atenaeditora.com.br

contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, *desta forma* não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de e-commerce, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

APRESENTAÇÃO

A interdisciplinaridade é fruto da tradição grega, onde os programas de ensino recebiam nome de *enkuklós Paidéia* e com objetivo de trabalhar a formação da personalidade integral do indivíduo, acumulando e justapondo conhecimentos e articulação entre as disciplinas. A partir da década de 70 esse conceito se tornou muito enfático em todos os campos do conhecimento, inclusive nas ciências médicas.

Sabemos que a saúde apresenta-se como campo totalmente interdisciplinar e também com alta complexidade, já que requer conhecimentos e práticas de diferentes áreas tais como as ambientais, clínicas, epidemiológicas, comportamentais, sociais, culturais etc. Deste modo, o trabalho em equipe de saúde, de forma interdisciplinar, compreende ações planejadas em função das necessidades do grupo populacional a ser atendido não se limitando às definições exclusivistas de cada profissional.

Tendo em vista a importância deste conceito, a Atena Editora nas suas atribuições de agente propagador de informação científica apresenta a nova obra no campo das Ciências Médicas intitulada “Medicina: Ciências da Saúde e Pesquisa Interdisciplinar” em seis volumes, fomentando a forma interdisciplinar de se pensar na medicina e mais especificadamente nas ciências da saúde. É um fundamento extremamente relevante direcionarmos ao nosso leitor uma produção científica com conhecimento de causa do seu título proposto, portanto, esta obra compreende uma comunicação de dados desenvolvidos em seus campos e categorizados em volumes de forma que ampliem a visão interdisciplinar do leitor.

Finalmente reforçamos que a divulgação científica é fundamental para romper com as limitações ainda existentes em nosso país, assim, mais uma vez parabenizamos a estrutura da Atena Editora por oferecer uma plataforma consolidada e confiável para estes pesquisadores divulguem seus resultados.

Desejo a todos uma proveitosa leitura!

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1.....	1
A ABORDAGEM E O CUIDADO DA APARÊNCIA DA CICATRIZ PELO CIRURGIÃO	
Mariana Castro de Medeiros	
Mayra Nathália Pinheiro Lopes	
Sasha Vilasboas Moura	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.7232101091	
CAPÍTULO 2.....	14
A CIRURGIA BARIÁTRICA ASSOCIADA À REMISSÃO DO DIABETES MELLITUS TIPO 2	
Antônio Ribeiro da Costa Neto	
Rubem Alves de Brito Ramos	
Gabriel Moraes de Carvalho	
Fabio Bueno Neves	
Samuel David Oliveira Vieira	
Gabrielly Fávaro Costa Amorim	
Nycolle Bueno Garcia	
Weberton Dorásio Sobrinho	
Luciano Souza Magalhães Júnior	
Juliana Hertel Cardoso de Vasconcelos	
Ana Cecília Johas Marques da Silveira Leão Vaz	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.7232101092	
CAPÍTULO 3.....	21
A HISTÓRIA DA CATARATA E A EVOLUÇÃO DOS MÉTODOS CIRÚRGICOS AO LONGO DO TEMPO	
Isabela Sales Oliveira Magalhães	
Daniela Abreu Casselhas	
Eglys de Souza Fedel	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.7232101093	
CAPÍTULO 4.....	29
A RELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS SÉRICOS DE MELATONINA E A PRÉ-ECLÂMPSIA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	
Laiane de Oliveira Almeida	
Carolina Sena Peron	
Márcio Andraus Silva Araújo	
Jonas de Lara Fracalozzi	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.7232101094	
CAPÍTULO 5.....	40
A UTILIZAÇÃO DA PELE DE TILÁPIA NO TRATAMENTO DE QUEIMADOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA	
Letícia Góes Pereira	
Açucena de Oliveira Borges	
Fellipe Siqueira de Souza	

Brenda da Silveira Santos
Rafaela de Morais Fernandes
Gustavo Lúcio Monteiro de França
Léa Cristina Gouveia

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7232101095>

CAPÍTULO 6.....51

ALTERNATIVAS PARA TRATAMENTO DE HIPERCOLESTEROLEMIA EM PACIENTES INTOLERANTES AO USO DE ESTATINA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Sofia d'Anjos Rodrigues
Crística Rosineiri Gonçalves Lopes Corrêa
Diúle Nunes Sales
Maria Clara Lopes Rezende
Mariana Schmidt Cheaitou
Vitor de Paula Boechat Soares

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7232101096>

CAPÍTULO 7.....59

ANÁLISE GENÉTICA DA ESTENOSE AÓRTICA SUPRAVALVULAR NA SÍNDROME DE WILLIAMS-BEUREN E SUA INTERVENÇÃO CIRÚRGICA

Júlia Dourado Silva dos Santos
Cecília Mendonça Miranda
Natalia Rincon Arruda Daguer Damasceno
Paloma Gonçalves Pimenta da Veiga Neves
Rebecca Maria Esteves Barbosa Siqueira
Valter Kuymijan

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7232101097>

CAPÍTULO 8.....62

ANEURISMA INFECTADO SECUNDÁRIO À ENDOCARDITE INFECCIOSA: UM RELATO DE CASO

Thayná Barbosa de Oliveira
Natasha Kelly de Souza
Marina Teixeira de Sousa
Gabriel Debortoli Fernandes
Filipe Evangelista Silva Santos
Amanda de Castro Villela
Fabianny de Lima Pereira
Luiz Henrique Ferreira da Mata
Bárbara Letícia Andrade Vieira
Bárbara de Lourdes Gurgel
Yalle Dulce de Almeida Torres
Lineu de Campos Cordeiro Neto

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7232101098>

CAPÍTULO 9.....68

ARTIGO DE REVISÃO SOBRE PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE: O DIAGNÓSTICO E

MANEJO PRECOCES SÃO DETERMINANTES PARA UM BOM PROGNÓSTICO

Elisa Gutman Gouvea

Karina Lebeis Pires

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7232101099>

CAPÍTULO 10.....82

ATRESIAS INTESTINAIS: CONTRIBUIÇÃO DA EMBRIOLOGIA PARA O MANEJO CLÍNICO E CIRÚRGICO

André Bastazini Lopes de Oliveira

Marcella Gomes de Oliveira

Leila Grisa Telles

Mariana Schenato Araujo Pereira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.72321010910>

CAPÍTULO 11.....86

AVANÇOS FARMACÊUTICOS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Matheus de Oliveira Favaretto

Eduarda Zimmermann Ribas

Sandra Cristina Catelan-Mainardes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.72321010911>

CAPÍTULO 12.....101

COMPATIBILIDADE DIAGNOSTICA ENTRE O NT-proBNP E A ECOCARDIOGRAFIA EM PACIENTES IDOSOS COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA ASSINTOMÁTICA

Mário Augusto Cray da Costa

Ricardo Zanetti Gomes

Elise Souza dos Santos Reis

Marcelo Derbly Schafranski

Alceu de Oliveira Toledo Junior

Anderson Ghirotti Brega

Nickolas Nóbrega Nadal

Luciana Freitas Wenzel

Andressa de Lima Godoi

Aurélio Vicente Stangue de Lara

Amanda Roderjan Cray da Costa Filha

Leandra Schneider

Felipe Bracovescz Mordhost

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.72321010912>

CAPÍTULO 13.....115

DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA (DAC): UM OLHAR METICULOSO

Wilhan Wiznieski Munari

Pâmella Thayse de Quadros Kassies

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.72321010913>

CAPÍTULO 14.....117

DUPLICAÇÃO DE VEIA CAVA INFERIOR ENCONTRADA EM UMA CIRURGIA PARA CAPTAÇÃO DE ÓRGÃOS: UM RELATO DE CASO

Norton Nunes de Lima

Antônio Alves Júnior

Leandro Cavalcanti de Albuquerque Leite Barros

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.72321010914>

CAPÍTULO 15.....125

FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À PARADA CARDÍACA EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE: UMA REVISÃO

Giovana da Rocha Leal Dias

Ana Carolina Mendes Lustosa de Carvalho

Ariela Karollyny Santos Silva

Francisco Pereira de Miranda Júnior

Nilsa Araújo Tajra

Silmara Ferreira de Oliveira

Felipe Veiga de Carvalho

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.72321010915>

CAPÍTULO 16.....132

LESÕES CEREBRAIS TRAUMÁTICAS EM RECÉM-NASCIDOS

Ghaspar Gomes de Oliveira Alves Francisco

João Marcos Alcântara de Souza

Luiz Gabriel Gonçalves Cherain

Rafaela Luiza Vilela de Souza

Mateus Gonçalves de Sena Barbosa

Nícollas Nunes Rabelo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.72321010916>

CAPÍTULO 17.....145

OPÇÕES TERAPÊUTICAS PARA ESTÁGIO INICIAL DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Giovanna Giacomin

Ana Lúisa Hümmelgen

Carolina dos Anjos Bastos

Rafael Granemann da Silva Piola

Ana Fátima Volkmann

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.72321010917>

CAPÍTULO 18.....150

PARTO NORMAL OU CESÁRIA? PERFIL DA PARTURIENTE BRASILEIRA

Taiany Flaviani Lucia de Sousa

Fernando Augusto Horikawa Leonardi

Tayná Vilela Lima Gonçalves

Bruna Eduarda Costa Cavalari

Marcelo Benetti da Silva Junior

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.72321010918>

CAPÍTULO 19.....162

PLANTAS MEDICINAIS COMO TERAPIA ALTERNATIVA NO ENVENENAMENTO POR SERPENTES

Dwight Assis Chaves

Benedito Matheus dos Santos

Mirian Machado Mendes

Nelson Jorge da Silva Júnior

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.72321010919>

CAPÍTULO 20.....198

PROFILAXIA DA REJEIÇÃO AGUDA E CRÔNICA DO TRANSPLANTES CARDÍACOS

Marco Antônio Camardella da Silveira Júnior

Lucas de Carvalho Freires

Taicy Ribeiro Fideles Rocha

Daniela Machado Bezerra

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.72321010920>

CAPÍTULO 21.....208

RELAÇÃO DA INFECÇÃO POR *Clostridium difficile* E DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS ASSOCIADA A FATORES DE RISCO E TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL: REVISÃO SISTEMÁTICA

Camila Santos Goddard Borges

Maria Paula Amaral

Mariana Miranda Garcia

Mariana Moraes Pacheco

Sabrina Sthefany Meireles Araujo

Michelle Verliane Chaves

Isabela Marques Drumond

Thaissa Caroline Oliveira Martins

Amanda Piazzarolo Fernandes

Isabela Hermont Duarte

Luiza Costa Ribeiro

Aline Santos Amichi

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.72321010921>

CAPÍTULO 22.....217

REPERCUSSÕES HEMODINÂMICAS DO USO DE CLONIDINA EM CIRURGIAS ORTOPÉDICAS DE MEMBROS INFERIORES

Mariana Roso de Andrade

Anna Glória Fonseca Teodoro

Fernando Pimenta de Paula

Arielle Patrícia da Silva

Luciano Alves Matias da Silveira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.72321010922>

CAPÍTULO 23.....229**O PAPEL DAS CITOQUÍNAS NA IMPLANTAÇÃO EMBRIONÁRIA**

Andressa Rossi Junkes

André Luiz Fonseca Dias Paes

Bruna Magalhães Ibañez

Camila Moraes Marques

Isadora Fernandes Gilson Sena

Alexander Birbrair

Rogério Saad Vaz

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.72321010923>**SOBRE O ORGANIZADOR.....243****ÍNDICE REMISSIVO.....244**

CAPÍTULO 19

PLANTAS MEDICINAIS COMO TERAPIA ALTERNATIVA NO ENVENENAMENTO POR SERPENTES

Data de aceite: 01/09/2021

Dwight Assis Chaves

Department in Biotechnology and Biodiversity
of Goiás / PRPPG / UFG IPTSP-UFG Building
Goiânia, GO, Brazil
<https://orcid.org/0000-0002-5524-4112>

Benedito Matheus dos Santos

Department of Clinical and Toxicological
Analyses, School of Pharmaceutical Sciences,
University of São Paulo
São Paulo-SP, Brazil
<https://orcid.org/0000-0002-2196-260X>

Mirian Machado Mendes

Special Academic Unit of Biological Sciences ,
Federal University of Jataí, GO, Brazil
<https://orcid.org/0000-0003-2878-1999>

Nelson Jorge da Silva Júnior

Graduate Department in Biotechnology and
Biodiversity of Goiás / PRPPG / UFG IPTSP-
UFG Building
Goiânia, GO, Brazil
<https://orcid.org/0000-0001-5517-3791>

RESUMO: Acidentes envolvendo serpentes peçonhentas afetam milhões de pessoas a cada ano em todo mundo, gerando alto índice de óbitos. Na terapia antiofídica, em geral, pode haver desvantagens em virtude de sua baixa eficiência. Neste sentido, pesquisas envolvendo o uso de métodos alternativos, como a testagem do potencial de vegetais para neutralizar a ação do veneno de serpentes, têm se tornado bastante frequentes. Existem vários relatos sobre o uso

popular de plantas medicinais contra picadas de serpentes em todo o mundo, especialmente em regiões tropicais e subtropicais, como na Ásia, na África e na América do Sul. O uso de plantas medicinais contra picada de serpentes é uma prática histórica ao longo da trajetória humana, o qual foi transferido entre as comunidades rurais de geração após geração. A grande variedade de metabólitos secundários vegetais é atrativa para a pesquisa científica e consequente descoberta de moléculas possivelmente úteis para a saúde animal e humana. Sendo assim para o surgimento de novas terapias nesse se de novas pesquisas, que vão desde a avaliação dos substâncias alvo, formulação de projetos, aperfeiçoamento dos compostos atuais para estipular aqueles que melhor se adaptariam a necessidade específica de cada localidade.

PALAVRAS-CHAVE: Extrato vegetal; Ofidismo, Veneno de cobra.

ABSTRACT: Accidents involving venomous snakes affect millions of people a year worldwide, resulting in a large number of deaths. In general, the inefficiency of antiophidic therapy means it can have disadvantages. In this respect, research involving the use of alternative methods, such as testing the potential of plants to neutralize snake venom, has become increasingly common. There are a number of reports on the use of medicinal plants for snakebites worldwide, especially in tropical and subtropical regions such as Asia, Africa and South America. Medicinal plants have long been used to counteract snake venom; a practice passed down through the generations in rural communities. The large

variety of plant secondary metabolites is appealing to researchers and has led to the discovery of molecules that may be useful to human and animal health. As such, further research is needed to produce new therapies, including assessing target substances, formulating projects and improving current compounds to identify those that would best adapt to the specific needs of each location.

KEYWORDS: Plant extract; Ophidism; Snake venom.

1 | INTRODUÇÃO

Anualmente são estimados mais de 4,5 milhões de acidentes com serpentes no mundo. Aproximadamente 2,7 milhões de homens, mulheres e crianças ficam gravemente feridos. Além disso, a cada ano cerca de 400.000 indivíduos ficam com deficiências a longo prazo, como necrose do membro que leva a amputações (Gray, 2021).

Não obstante, as sequelas psicológicas também bastante pronunciadas nesses indivíduos vítimas de acidentes ofídicos, ou seja, aqueles que envolvem serpentes. Em geral, as vítimas desse tipo de acidente podem se tornar incapazes de trabalhar, não se encaixando, assim, na sociedade (Willians et al., 2011).

A Organização Mundial da Saúde incluiu em 2017, os acidentes ofídicos na lista de Doenças Tropicais Negligenciadas, pois se tratam de um relevante problema de saúde pública, particularmente importante nas regiões rurais, onde a escassez de serviços de saúde é mais proeminente (Chippaux, 2017).

As serpentes da família Viperidae, responsáveis pela maioria dos acidentes ofídicos, possuem dentição solenóglifa e qual é caracterizada por dentes caninos curvos e retraídos em formato tubular. Tais dentes inoculadores estão localizados na região superior da maxila e se comunicam diretamente com as glândulas de veneno (Frare et al., 2019).

No Brasil, os acidentes causados por serpentes viperídeas dos gêneros *Bothrops* e *Crotalus* são bastante comuns e, mais raramente, dos gêneros *Lachesis* e *Micrurus*. Os venenos de serpentes botrópicas induzem efeitos locais como hemorragia, edema, inflamação e necrose tecidual. Uma das implicações da picada de serpentes do gênero *Bothrops* é a necrose muscular, que pode levar à perda permanente do tecido ou da função e, em casos mais severos, exige a amputação do membro acometido. A taxa de mortalidade por *Bothrops* atinge 7%, e pode cair para 0,5 e 3% pelo uso de soro antiofídico e de tratamentos adjuntos (França & Málaque, 2009; Luna et al., 2011; Tokarnia et al., 2014; Souza et al., 2018).

Cabe destacar que o gênero *Bothrops* é constituído pelas serpentes popularmente conhecidas por jararacas, cotiaras, jararacussus e urutus. São reconhecidas mais de 30 espécies neste gênero, e a maior diversidade se concentra na América Central e América do Sul (Melgarejo, 2009; Alencar et al., 2016; SBH, 2018).

Os envenenamentos botrópicos apresentam um quadro clínico importante, sendo responsáveis pela maior parte dos acidentes ofídicos na América do Sul. Em tais acidentes,

as principais espécies envolvidas são: *Bothrops asper*, com ocorrência maior no Peru, na Colômbia e na Venezuela; *Bothrops atrox*, na Amazônia brasileira, e *Bothrops jararaca*, na região centro-sul brasileira (França & Málaque, 2009; Fenwick *et al.*, 2009).

O envenenamento por jararacas, sem tratamento devido, causa uma estimativa de taxa de mortalidade de 7%, enquanto que a taxa pelo uso de soro antiofídico e de tratamentos adjuntos reduz a mortalidade para entre 0,5 e 3% (França & Málaque, 2009; Souza *et al.*, 2018).

Dentre as jararacas conhecidas, a *Bothrops atrox* é a espécie responsável pela maior mortalidade em humanos, se comparada com qualquer outra serpente sul- americana. Essa espécie é responsável pela maior quantidade de picadas de cobra na região amazônica, e a variabilidade de seus venenos tem sido relacionada com a ontogenia da espécie, inter e intra populações, estendendo-se até o tipo de *habitat* (Guércio *et al.*, 2006; Melgarejo, 2009; Salazar *et al.*, 2007; Nunez *et al.*, 2009; Amazonas *et al.*, 2018).

As características de camuflagem e a imobilidade das jararacas são elementos que dificultam sua visualização e, consequentemente, favorecem os acidentes ofídicos. No quadro clínico são evidenciados danos teciduais locais (inflamação, edema, hemorragia e mionecrose) e efeitos sistêmicos relativos a distúrbios da coagulação sanguínea, com efeito coagulante, anticoagulante e plaquetopenia (Freitas, 2003; Melgarejo, 2009; Yamashita *et al.*, 2014).

Estudos apontam que os efeitos de coagulação sistêmicos ocasionados por jararacas são decorrentes de proteínas contidas no veneno, como as metaloproteinases (SVMPs), serina proteases (SVSPs), fosfolipases A₂ (PLA₂s) e lectinas do tipo C (CTLs). Essas toxinas têm o potencial de atuar sobre os componentes da cascata de coagulação, promovendo hemorragia e interferindo na formação do tampão hemostático e na agregação plaquetária (Morita, 2005; França & Málaque, 2009; Baldo *et al.*, 2010; Matias *et al.*, 2017).

Estudos também demonstraram que as SVMPs, especificamente da classe P-III, são as mais abundantes no veneno do gênero *Bothrops*, além de serem os componentes de maior antigenicidade e imunorreatividade. Acerca disso, estão inclusas algumas populações de *Bothrops atrox* da Amazônia brasileira. Consequentemente, diversas SVMPs foram isoladas em venenos de *Bothrops*, e dentre muitas, a capacidade de ativar fatores de coagulação, principalmente o fator X e a protrombina, foi detectada em diferentes estudos (Loria *et al.*, 2003; Silva *et al.*, 2003; Modesto *et al.*, 2005; Kitano *et al.*, 2013).

No Brasil, existem cerca de 30 espécies do gênero *Bothrops* com a maior taxa de mortalidade ocorrendo na região norte do país, onde os estados do Amazonas, Roraima e Amapá apresentam os maiores registros desses acidentes (Fenwick *et al.*, 2009; SBH, 2018; Brasil, 2019).

2 | ANIMAIS VENENOSOS, OFIOLOGIA E OFIDISMO

Na natureza, encontramos animais venenosos e peçonhentos, com representantes desde esponjas marinhas e moluscos, cnidários (água-vivas, caravelas, corais, anêmonas e medusas-cubo) até vertebrados superiores. Além da presença entre peixes e invertebrados terrestres, venenos são encontrados em anfíbios, lagartos, serpentes, aves e mamíferos. No Brasil, são considerados de interesse epidemiológico os acidentes com serpentes, aracnídeos e insetos (Cardoso *et al.*, 2009).

2.1 Adaptações anatômicas orais das serpentes

O aparelho de veneno das serpentes consiste de glândulas exócrinas modificadas que produzem substâncias tóxicas, o veneno, e dentes maxilares modificados, por onde o veneno é injetado nas presas ou em organismos inimigos. Independente da classificação zoológica, as serpentes também são categorizadas de acordo com quatro estágios evolutivos do aparelho venenífero, que representam a complexidade das adaptações morfológicas envolvendo essas glândulas especializadas e a dentição (Silva Jr., 1997; Melgarejo, 2009; Oliveira *et al.*, 2021).

Essas especializações podem ser classificadas como: a) Dentição áglifa – serpentes com dentição homodonte (dentes de igual formato), sem presas especializadas; b) Dentição opistoglifa – serpentes que apresentam dentes semicanalculados alongados posteriores, associados a uma glândula especializada conhecida como glândula de Duvernoy; essas glândulas são constituídas por células serosas e seromucosas que produzem substâncias efetivamente tóxicas, daí a sua importância médica; c) Dentição proteroglifa – nesse tipo de dentição, o osso maxilar perdeu todos os integrantes posteriores, com uma presa especializada canaliculada anterior e imóvel; d) Dentição solenoglifa – serpentes que possuem um aparelho de veneno altamente desenvolvido, com uma glândula de veneno mista e grande lúmen, abrindo-se em dentes modificados longos, completamente canaliculados, fixos aos ossos maxilares móveis (Melgarejo, 2009) (Figura1).

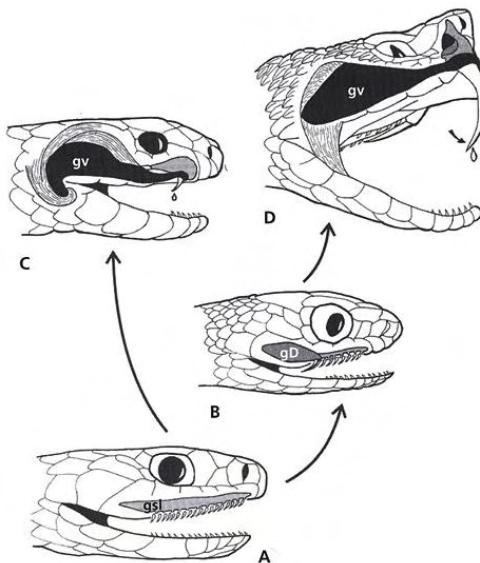


Figura 1. Representação do provável processo de especialização peçonhenta das serpentes: A) Dentição Áglifa, B) Opistóglifa, C) Proteróglifa, D) Solenóglifa. Legenda: glândula supralabial = gsl, glândula de Duvernoy = gd, glândula venenosa = gv.

Fonte: Melgarejo, 2009.

2.2 Venenos ofídicos

O veneno das serpentes é produzido através de glândulas especializadas presentes na mandíbula superior, sendo esta uma característica derivativa e compartilhada entre serpentes avançadas do ponto de vista evolutivo (Fry *et al.*, 2005). Os venenos apresentam importantes papéis fisiológicos para as serpentes: iniciar e auxiliar a digestão de uma presa e constituir um mecanismo de defesa contra predadores/agressores. Esses venenos são os fatores responsáveis pela subjugação das presas, sendo de vital importância para estes animais (Gans & Elliot, 1968; Thomas & Pough, 1979; Mackessy, 1993).

Acredita-se que a glândula de veneno nas serpentes representa uma modificação de glândulas salivares. O aparecimento e o desenvolvimento de um aparato venenífero são fatores cruciais na radiação adaptativa e no consequente sucesso ecológico das serpentes (Thomas & Pough, 1979; Kochva *et al.*, 1983).

Segundo Fry *et al.* (2005), o aparato venenífero surgiu pela primeira vez há cerca de 200 milhões de anos, no final do período Triássico/Jurássico Inferior, mediante a evolução dos *Squamata*, sendo o principal fator norteador da diversidade ecológica em serpentes e lagartos.

A estrutura da glândula de veneno é organizada em muitos túbulos contíguos que podem ser simples ou compostos. Os túbulos costumam se arranjar em direção póstero-anterior, convergindo para o centro da glândula e abrindo uma área relativamente pequena

chamada de lúmen. Em serpentes viperídeas, apenas 4% do volume do veneno está disposto em vesículas contidas na glândula principal. A maior parte do volume é ocupada no retículo endoplasmático rugoso. Nas células secretoras da glândula de veneno das serpentes, as proteínas geradas são transportadas do retículo endoplasmático rugoso, através do complexo de Golgi, para vacúolos de condensação. Esses vacúolos são transformados em grânulos secretóres mais densos, que foram a fonte do veneno secretado (Bdolah, 1979; Oliveira et al., 2021).

Os venenos de serpentes são misturas complexas, derivadas de glândulas especializadas da cavidade oral. Possuem componentes enzimáticos, não enzimáticos, não proteicos e inorgânicos. Os componentes enzimáticos incluem: fosfolipases A₂, metaloproteases, serinoproteases, fosfodiesterases, colinesterases, aminotransferases, L-aminoácido oxidases, catalases, ATPases, hialuronidases, NAD nucleosidases e β-glucosaminidases. Os componentes não enzimáticos incluem: a) neurotoxinas (de ação pré ou pós-sináptica); b) citotoxinas; c) cardiotoxinas; d) miotoxinas; e) peptídeos potenciadores da bradicinina; f) inibidores da ação enzimática, e g) fator estimulante do crescimento de nervos (NGF). Os componentes não proteicos incluem lipídeos, carboidratos, riboflavina, nucleotídeos, nucleosídeos, aminoácidos e aminas biogênicas. Os componentes inorgânicos incluem: cálcio, cobre, ferro, potássio, magnésio, sódio, fósforo, cobalto e zinco. Entretanto, cerca de 90 a 95% do peso seco do veneno corresponde a componentes proteicos (Bjarnason & Fox, 1995; Tu, 1996; Silva Jr., 1997; Fry & Wüster, 2004; Calvete et al., 2007).

Os diferentes componentes do veneno, de natureza enzimática ou não, provavelmente evoluíram de enzimas digestivas primitivas produzidas por glândulas não orais. Vários componentes do veneno podem ter evoluído baseados em um processo específico de adaptação à dieta, sendo extremamente eficazes para os animais de sua dieta natural, e menos eficazes para outros organismos. Daí a enorme variabilidade de sinais e sintomas quando o homem entra accidentalmente nesse ciclo, podendo ser interespecífico ou até mesmo intraespecífico (Silva Jr. & Bucaretti, 2009).

A composição do veneno das serpentes, por sua vez, é influenciada por múltiplos fatores, incluindo tipo de espécie, idade da serpente, localidade geográfica, estação do ano e fatores genéticos e evolutivos. Tais fatores contribuem para a produção de venenos com propriedades farmacológicas muito diferentes em uma única espécie (Fiero et al., 1972; Chippaux et al., 1991; Souza et al., 2013; Casewell et al., 2014; Gren et al., 2017; Tasoulis & Isbister, 2017).

As alterações mais prevalentes estão relacionadas com os níveis da ação proteolítica dos venenos, que aumentam aproximadamente cinco vezes do animal jovem ao adulto. Vários mecanismos podem atuar no aumento da ação de enzimas proteolíticas, como metaloproteases, presentes em venenos de serpentes juvenis. Em geral, o veneno de serpentes jovens tende a apresentar um teor mais elevado de proteases em relação ao

veneno de adultos (Kochva *et al.*, 1983; Mackessy, 1993; Gibbs *et al.*, 2011; Wray *et al.*, 2015; Cipriani *et al.*, 2017).

Estudo sobre o efeito do veneno de serpentes na digestão de suas presas aponta que a atividade proteolítica em viperídeas visa a facilitar a entrada de secreções do estômago da serpente que reduzem o risco de putrefação da presa antes que esta possa ser digerida. Tal atividade ocorre mais em serpentes que se alimentam de presas grandes em relação ao seu tamanho corporal, com mais frequência e apresentam temperatura corporal relativamente baixa (Thomas & Pough, 1979; Sanhajariya *et al.*, 2018).

A função digestiva do veneno provavelmente apareceu em uma fase inicial na evolução desses animais. O efeito proteolítico do veneno enfraquece os tecidos do corpo da presa da cobra e acelera a ruptura da cavidade visceral e do intestino da presa. Esta ação é provavelmente o papel mais significativo que o veneno desempenha na digestão de uma serpente. Se a digestão prosseguir lentamente, como ocorre sob condições de baixas temperaturas, as bactérias contidas no intestino da presa podem causar sua putrefação, o que força a serpente a regurgitar sua presa (Thomas & Pough, 1979; Sanhajariya *et al.*, 2018).

2.3 Envenenamentos ofídicos

Existe uma variabilidade da extensão e apresentação dos efeitos sintomatológicos ocasionados pelo envenenamento por serpentens peçonhentas, em especial pelas viperídeas e crotalídeas. Estes sintomas podem incluir edema local ou hemorrágico, necrose gangrenosa, coagulopatia a sangramento grave, desintegração do músculo esquelético e choque hipovolêmico, podendo ainda levar o indivíduo acometido pelo envenenamento a óbito (Caldas, 2008; Motta, 2008; França & Málaque, 2009; Yamashita, 2013).

No envenenamento por serpentes do gênero *Bothrops* é comum a sintomatologia com manifestações locais (quadro álgico, edema e eritema) e manifestações sistêmicas (sangramento). As complicações do envenenamento podem incluir acidente vascular cerebral hemorrágico em indivíduos com fatores de risco preexistentes, tais como doença cardiovascular e hipertensão arterial sistêmica (França & Málaque, 2009; Oliveira-Pardal *et al.*, 2015; Pérez Goméz *et al.*, 2019).

Os constituintes do veneno de serpentes viperídeas, em especial as fosfolipases miótóxicas A₂s (PLA₂s) e as metaloproteases dependentes de zinco, podem induzir efeitos patológicos diretos no tecido muscular, gerando mionecrose, hemorragia e degradação da matriz extracelular (MEC). Além disso, podem ocorrer danos aos vasos linfáticos e nervos. Esta patologia tecidual é caracterizada por uma resposta inflamatória que leva ao quadro álgico e ao edema no indivíduo. Desta forma, ocorre a ativação de células residentes no tecido, tais como macrófagos e mastócitos, as quais favorecem o processo inflamatório, podendo gerar danos teciduais ou patologias adicionais. Por sua vez, a inflamação é seguida por respostas reparatórias e regenerativas que, em dependência da homeostase

dos múltiplos eventos no tecido, pode favorecer a regeneração funcional ou cicatrização e perda de tecido afetado pelo veneno (Figura 2) (Gutiérrez *et al.*, 2016).

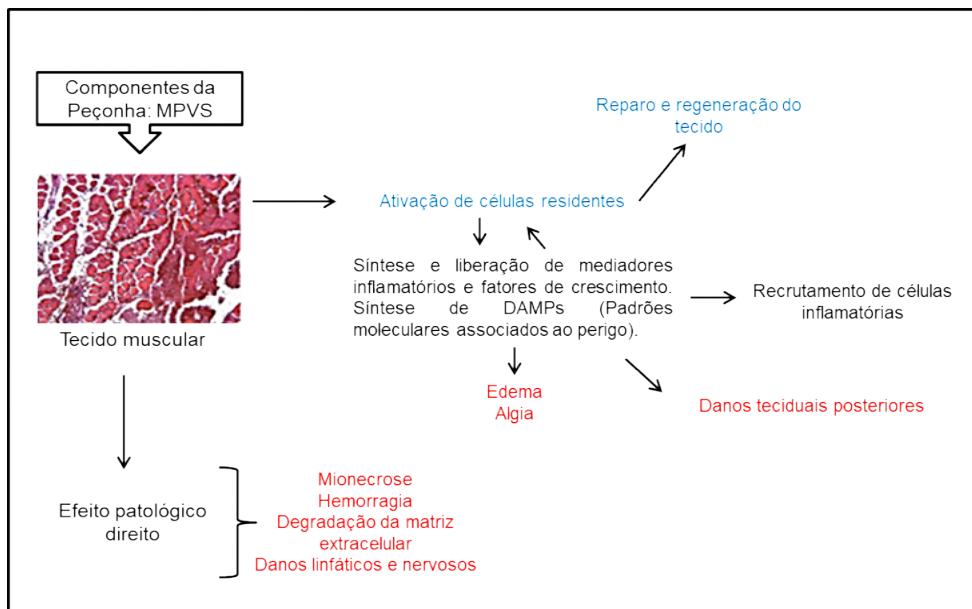


Figura 2. Resumo esquemático dos principais eventos envolvidos na patogênese do dano tecidual local e na inflamação induzida por venenos de serpentes viperídeas.

Fonte: adaptada de Gutiérrez (2016).

2.4 Classes de toxinas ofídicas

2.4.1 Metaloproteases

As metaloproteases do veneno de serpentes (MPVS) são enzimas dependentes de zinco de massa molecular variável. Elas mostram um efeito pronunciado na cascata de coagulação e exibem um elevado efeito pró-coagulante. Em continuação, esgotam o fibrinogênio plasmático, causando sangramento anormal em fases posteriores do envenenamento. Além de sua forte interferência na coagulação sanguínea, algumas MP podem induzir à hemorragia (Markland & Swenson, 2013; Kini & Koh, 2016).

O efeito hemorrágico induzido pelas MPVS é uma das mais severas consequências do envenenamento por serpentes do gênero *Bothrops*. Na ação hemorrágica, há uma significativa relação com o efeito dessas toxinas nos vasos sanguíneos, o que resulta em hemorragia interna. Nos acidentes menos severos, o efeito hemorrágico é limitado ao local da picada. Entretanto, em situações mais graves, a hemorragia tende a se espalhar e afetar tecidos circunvizinhos ou órgãos mais distantes (Setubal *et al.*, 2011).

A ação degradativa das MPVS em relação às proteínas da membrana basal torna

os vasos sanguíneos vulneráveis à ruptura. Além disso, diferentes estudos revelaram seu envolvimento na patogênese da mionecrose, nos danos à pele, no edema e na inflamação. Assim, as metaloproteases são importantes atrizes na patogênese do dano tecidual local induzido pelo veneno. As patologias induzidas por MPVS podem caracterizar o efeito direto de proteases do veneno ou o efeito indireto de alterações por elas mediadas, primariamente na hemorragia (Teixeira *et al.*, 2005; Baldo *et al.*, 2010; Mamede *et al.*, 2016).

Um efeito indireto da hemorragia é a necrose da fibra muscular, ocasionada pelo influxo sanguíneo ao local lesionado. Apesar de o mecanismo acerca dos efeitos dessas toxinas não estar plenamente elucidado, estudos descrevem que essas toxinas, em virtude de seu potencial em interagir com receptores específicos, tais como integrinas, células endoteliais e fibroblastos, podem ativar ou inibir a resposta celular. Seu efeito proteolítico sobre constituintes da membrana basal dos vasos sanguíneos, como o colágeno tipo IV e a laminina, também compromete a integridade celular, promovendo a formação de lacunas através das quais o sangue extravasa e atinge o espaço intersticial, contribuindo também para efeitos isquêmicos (De Moraes *et al.*, 2008; Baldo *et al.*, 2010).

As MPVS induzem à hemorragia, formação de bolhas, dermonecrose e degradação geral da MEC, enquanto as PLA² induzem à mionecrose e também afetam vasos linfáticos. Além disso, as alterações vasculares proeminentes que levam a hemorragia e edema podem contribuir para isquemia e necrose tecidual adicional (Gutiérrez *et al.*, 2009; Silva-Neto *et al.*, 2018).

O comum efeito da mionecrose (dano muscular) observado no envenenamento por serpentes viperídeas do gênero *Bothrops*, por exemplo, se deve principalmente pela ação de proteínas altamente básicas com estrutura de fosfolipase A² e, em menor grau, por MPVS (Soares & Fontes, 2004; Oliveira *et al.*, 2016).

As MPVS eram inicialmente categorizadas segundo a sequência de aminoácidos de sua composição, na qual os subtipos I, II, III e IV eram os mais comuns. Contudo, essas toxinas passaram por uma reclassificação em 2008. Na ocasião, os autores Fox e Serrano propuseram 11 subtipos, a saber: Pla, PIIa, PIIb, PIIc, PIId, PIle, D-I, PIIIa, PIIIb, PIIIc e PIID. A classificação foi baseada em características dos elementos precursores das MPs e seus subprodutos formados mediante tais precursores com alterações na pós-tradução pelo mecanismo de síntese (Achê 2013; Silva, 2009).

As MPVS PI possuem efeito hemorrágico quase nulo e dispõem de uma estrutura mais simples, entre 20 e 30 kDa, apresentando somente o domínio catalítico maduro. No entanto, apresentam peptídeo sinal e pró-domínio antecedente à ação proteolítica. Na classe PII, os constituintes possuem massa molecular de 30 a 60 kDa, além do domínio desintegrina, cujo processamento ocorre na pós-tradução mediante o domínio portainase. Isso gera uma porção não enzimática com efeito inibidor do agregamento plaquetário. As PIII, por sua vez, possuem elevado efeito hemorrágico e massa molecular de 60 a 80 kDa. Além disso, tais proteases se distinguem entre si por apresentarem outros domínios na

porção C-terminal denominados de desintegrina-like, dotados de cisteína, podendo ou não ter liberação em forma precursora. A classe PIII ainda se divide em PIIIb (proteolítica), PIIIc (dimerização) e PIId (Achê, 2013 *apud* Fox & Serrano, 2008; Moura-da-Silva *et al.*, 2016).

2.4.2 Serinoproteases

As serinoproteases (SP) são enzimas que atuam na clivagem de proteínas e correspondem em torno de um terço das proteases. Sua estrutura é composta por um resíduo central de aminoácido serina, além dos resíduos histidina e ácido aspártico. Os domínios de catálise das SPs possuem elevada homologia entre si, sendo as principais SPs: trombina, tripsina, quimiotripsina e elastase (Neitzel, 2010; Ayres *et al.*, 2015; Megale *et al.*, 2018).

Uma característica comum das SPs é a presença de uma tríade catalítica formada por resíduos Asp 102, His 57 e Ser 195, cuja disposição está no centro ativo. Em seus resíduos, a serina tem atuação como fator nucleófilo, contribuindo para o efeito catalítico (Minaya, 2012; Silva, 2015).

Dentre as principais ações das SPs em humanos está sua participação na coagulação e fibrinólise. Essas enzimas também são responsáveis por funções essenciais, tais como a digestão, coagulação do sangue e fibrinólise. Em geral, as SPs afetam a cascata de coagulação, devido à sua capacidade de ativar componentes envolvidos nos processos de coagulação, promovendo fibrinólise e agregação plaquetária através de mecanismos que mimetizam enzimas de mamíferos (Misza *et al.*, 2014). Durante o final da cascata de ativação da trombina, essa SP é responsável pela conversão do fibrinogênio em monômeros de fibrina, formando uma rede filamentosa que retém plaquetas, células sanguíneas e plasma, resultando em coágulos (Ayres *et al.*, 2015; Kini & Koh, 2016).

Interessantemente, algumas SPs degradam o fibrinogênio, gerando a formação de coágulos de fibrina, enquanto outras clivam o fibrinogênio em múltiplos locais de trombina, sem induzir a coagulação da fibrina (Silva, 2015; Sanchez *et al.*, 2017).

O mecanismo geral para que ocorra a coagulação pode ser sintetizado em três etapas fundamentais: 1) em resposta ao rompimento do vaso ou a problemas relativos ao próprio sangue, gera-se uma cascata de reações químicas com participação de múltiplos fatores de coagulação sanguínea. O resultado efetivo é a formação do complexo de substâncias ativadas, denominadas ativadoras da protrombina; 2) o ativador da protrombina realiza a catálise da conversão da protrombina em trombina; 3) a trombina realiza a conversão do fibrinogênio em filamentos de fibrina, formando o agregamento de plaquetas, células sanguíneas e plasmáticas para a formação do coágulo. Esta conversão ocorre dentro de 10 a 15 segundos (Hall, 2011).

Durante a atividade da trombina sobre a conversão do fibrinogênio em fibrina, ocorre

a remoção de quatro peptídeos de baixo peso molecular, que constituem cada molécula do fibrinogênio. Destarte, diversas moléculas são polimerizadas em poucos segundos, gerando as fibras de fibrina que são responsáveis por formar o retículo do coágulo sanguíneo (Carlos & Freitas, 2007).

Nas fases iniciais do processo de polimerização, os monômeros da fibrina permanecem ligados por hidrogênios de modo não covalente, enquanto as novas fibras não possuem ligações entre si; em seguida, o coágulo formado tem baixa força, podendo facilmente se romper. Porém, nos segundos próximos, ocorre um novo processo envolvendo a ação do fator estabilizador de fibrina, o qual deixa o coágulo mais resistente (Hall, 2017).

O coágulo é formado por uma malha de fibras de fibrinas que cursa em múltiplas direções e que retém células sanguíneas, plaquetas e plasma. As fibras da fibrina também se aderem à superfície lesada do vaso sanguíneo. Assim, o coágulo sanguíneo se adere em qualquer abertura vascular e impede a continuação da perda de sangue (Hall, 2011; Alvarez-Flores *et al.*, 2017; Li *et al.*, 2018).

A formação de coágulo induzido pelo consumo do veneno é o tipo mais comum de coagulopatia relacionada ao envenenamento por serpentes, como as do gênero *Bothrops*. Nesta situação, a coagulopatia ocorre devido à ação de toxinas pró-coagulantes do veneno, como das SPs. Tais toxinas geram *in vitro* uma rápida formação de coágulos. No entanto, *in vivo*, promovem um elevado consumo de fatores de coagulação e, portanto, geram um risco de hemorragia (Maduwage & Isbister, 2014; Duarte *et al.*, 2019).

Em geral, essas toxinas pró-coagulantes presentes no veneno de serpentes do gênero *Bothrops* induzem a ativação dos fatores de coagulação, modulando a função plaquetária e a fibrinólise. O veneno de *B. moojeni*, por exemplo, induz a ativação da protrombina *in vitro*, induzindo a coagulopatia (Sartim *et al.*, 2016).

2.4.3 Fosfolipases

No veneno de inúmeras serpentes também é comumente identificada a presença de fosfolipases mióticas A₂s, ou PLA₂. As PLA₂s do ser humano possuem uma significativa relevância na catálise da hidrólise do segundo ácido graxo do fosfolipídeo de membrana. Esta hidrólise permite a liberação do ácido araquidônico e inicia a via metabólica da cascata deste ácido, a qual é fundamental no processo inflamatório (Dennis *et al.*, 2011; Mouchlis *et al.*, 2015).

As PLA₂s são responsáveis pela liberação do ácido araquidônico, um ácido graxo derivado do ácido linoleico. No processo bioquímico, este ácido é utilizado para sintetizar importantes mediadores lipídicos que atuam em processos patológicos humanos, conhecidos por eicosanoides, dentre os quais estão as prostaglandinas e os tromboxanos (Burke & Dennis, 2009; Hanna & Hafez, 2018).

As PLA₂s, ao serem translocadas para o retículo endoplasmático, clivam o ácido

araquidônico na superfície citosólica das membranas. Este ácido, posteriormente, atravessa a membrana e serve de substrato às lipoxigenases, que são responsáveis por catalizar moléculas de oxigênio que se incorporam ao ácido araquistônico. Este ácido, por sua vez, produz eicosanoides pela via da cicloxigenase. Os corticoides atuam no bloqueio da fosfolipase A₂ e impedem a formação do ácido araquistônico (Figura 3) (Leslie, 2015; Weinberger *et al.*, 2015).

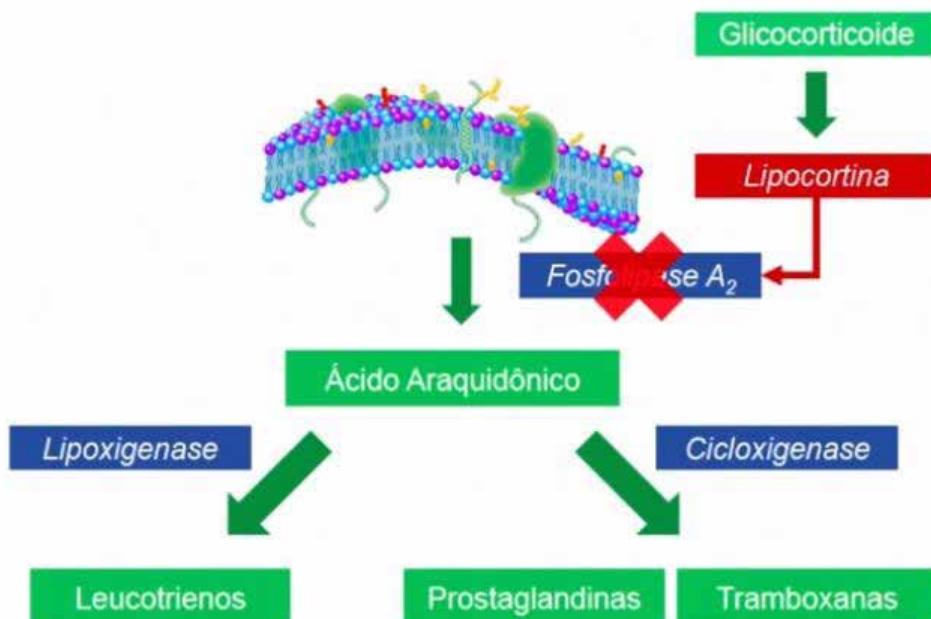


Figura 3. Esquematização da ação dos glicocorticoides.

Fonte: adaptada de Ramamoorthy & Cidlowski (2016).

Na ação das PLA₂s, a coagulação sanguínea é inibida através da hidrólise de fosfolipídeos coagulantes (FCs). Existe uma compatibilidade maior entre algumas PLA₂s com PL aniónicos. Assim, infere-se que a natureza anticoagulante dessas enzimas se dá em virtude de sua competição com fatores de coagulação por meio da ligação aos FCs, e não necessariamente pela hidrólise lipídica (Nanjaraj *et al.*, 2013; Mukherjee *et al.*, 2014).

A função plaquetária pode ser afetada em função de PLA₂s do veneno de serpentes. Algumas dessas enzimas podem induzir à agregação plaquetária mediante a clivagem de FCs da membrana plaquetária, enquanto outras bloqueiam a agregação plaquetária utilizando produtos de clivagem. As PLA₂s presentes em veneno que possuem efeitos bifásicos são restritas; na primeira fase, ocorre uma agregação reversível, e a segunda promove um efeito inibidor da agregação plaquetária. A agregação ocorre por meio da formação de tromboxanos e pela inibição dos efeitos de produtos clivados durante o

metabolismo do ácido araquidônico. Os efeitos plaquetários podem ocorrer de forma independente da ação enzimática, podendo ser mediados por extremas alterações na estrutura do citoesqueleto (Nanjaraj *et al.*, 2013; Kini & Koh, 2016; Sanchez *et al.*, 2017).

Os envenenamentos por *Bothrops asper*, por exemplo, estão frequentemente associados a manifestações patológicas locais complexas e graves, incluindo edema, bolhas, dermonecrose, mionecrose e hemorragia. A patogênese dessas alterações tem sido investigada em estudos experimentais, que apontam que estes efeitos ocorrem principalmente em consequência da ação direta de MPs e fosfolipases miotóxicas A₂ (PLA₂) (Gutivérrez *et al.*, 2009; Teixeira *et al.*, 2009; Rucavado *et al.*, 2011).

2.5 Efeitos do envenenamento

Os acidentes envolvendo envenenamento pelo veneno de serpentes possuem importantes efeitos e têm significativa influência na indução de infecção bacteriana. O desenvolvimento de reações inflamatórias proeminentes é decorrente de alterações patológicas locais, tais como síntese e liberação de mediadores abundantes, o que resulta em edema e dor. Entretanto, não há plena clareza se as células inflamatórias e os mediadores podem contribuir para o dano tecidual (Gutiérrez *et al.*, 2009; Resiere *et al.*, 2010; Rucavado *et al.*, 2011; Herrera *et al.*, 2016).

Nas patologias locais induzidas pelo veneno de serpentes viperídeas, é frequentemente observada a presença de edema, formação de bolhas, hemorragia, lesão de vasos linfáticos e necrose dérmica e muscular, alguns efeitos dos quais podem ser atribuídos à degradação da MEC. Essas alterações desenvolvem-se muito rapidamente após a picada e, em alguns casos, podem levar a danos permanentes nos tecidos, independentemente da aplicação do tratamento antiofídico (Rucavado *et al.*, 2005; Escalante *et al.*, 2011; Herrera *et al.*, 2016).

Os métodos tradicionais têm sido aplicados para investigar a patogênese dos efeitos locais induzidos pelo veneno de espécies do gênero *Bothrops*. Tais métodos incluem análise histológica e ultraestrutural, imuno-histoquímica e quantificação de componentes e marcadores teciduais em homogenatos ou fluidos teciduais, como consequência do efeito do veneno e das toxinas purificadas (Gutiérrez *et al.*, 2009; Saravia-Otten *et al.*, 2012; Santos *et al.*, 2015).

Apesar dos importantes avanços das pesquisas sobre o dano tecidual local com essas abordagens, modulações tênues entre os principais biomarcadores de danos e reparos teciduais durante o percurso do envenenamento continuam sendo identificadas e caracterizadas. Além disso, visto que o veneno se trata de complexa mistura de componentes, informações relevantes relativas à ação sinérgica de toxinas podem não ser aproveitadas quando as toxinas são trabalhadas de modo isolado. Portanto, pesquisas com o veneno bruto podem contribuir para a compreensão de uma visão precisamente reducionista para a holística de tais fenômenos multifatoriais. Essas pesquisas constataram diferenças na

espécie e teor de proteínas intracelulares e dos exsudatos, além de componentes da MEC, oferecendo maior clareza sobre o mecanismo de ação dessas toxinas no dano tecidual. Contudo, esses estudos tendem a ser realizados em curto tempo durante o curso do envenenamento e, logo, ainda fornecem uma importante compreensão de todo o cenário da patologia local (Rucavado *et al.*, 2011; Herrera *et al.*, 2016; Xiao *et al.*, 2017).

O envenenamento por serpentes peçonhentas dá origem a uma fisiopatologia extensa em virtude da complexidade dos venenos e pelo fato de que as toxinas presentes no veneno produzem múltiplos efeitos nos tecidos. A investigação proteômica de exsudatos de feridas, coletados próximos ao tecido lesionado, constitui uma importante ferramenta para estudar a patogênese do dano tecidual induzido por venenos de serpentes de forma mais abrangente. Isso pode complementar as análises histológicas, ultraestruturais e bioquímicas. Essa ferramenta metodológica tem sido aplicada para investigação de alterações precoces ocasionadas pelo veneno e por algumas de suas toxinas, principalmente das PLA₂s miotóxicas e MPs hemorrágicas, além da ação inibitória do soro antiofídico e de inibidores de massa molecular (Baldo *et al.*, 2010; Escalante *et al.*, 2011; Gutiérrez *et al.*, 2016; Oliveira, 2016).

Em investigações da ação local induzida pelo veneno de *Bothrops asper* no músculo gastrocnêmio de camundongos em múltiplos intervalos de tempo, muitas pesquisas apontam que existe um desenvolvimento rápido da mionecrose e hemorragia, precedido pelo processo inflamatório que se caracteriza pela infiltração de neutrófilos e macrófagos em tempos posteriores (Hernández *et al.*, 2011; Gutiérrez *et al.*, 2018).

Constratando com as proteínas citosólicas, parte significativa de proteínas do citoesqueleto, como a actina, miosina e tropomiosina, é mais frequente nos exsudatos coletados em períodos posteriores ao dano tecidual. A presença tardia destas proteínas infere que a presença de fragmentos proteicos do citoesqueleto no exsudato é dependente do efeito de proteinases responsáveis pela liberação desses componentes estruturais das células danificadas. Um proeminente influxo de cálcio nas células musculares é gerado após o dano na membrana plasmática, devido ao efeito do veneno (Francischinelli *et al.*, 2009; Herrera *et al.*, 2015; 2016).

2.6 Epidemiologia dos acidentes ofídicos

O ofidismo é considerado pela OMS como um problema de saúde pública negligenciado, apesar de sua incidência elevada, além do significativo número de mortes e sequelas funcionais e permanentes que podem se desenvolver em indivíduos afetados (WHO, 2018).

Estimativas globais sugerem que a magnitude desse problema é consideravelmente maior do que o relatado pelas agências de saúde, especialmente em países tropicais em desenvolvimento (Gutiérrez *et al.*, 2014). Cerca de 5,4 milhões de casos de picadas por serpente podem estar ocorrendo anualmente no mundo, dos quais 2,5 milhões podem

envolver envenenamento, gerando cerca de 125 mil mortes. Por outro lado, existem estimativas de que o total de envenenamentos globais anuais pode variar entre 421 mil e 1,8 milhões de casos, com aproximadamente 94 mil mortes (Yañez-Arenas *et al.*, 2016).

No Brasil, existe uma grande variedade de espécies de serpentes, das quais cerca de 17% são peçonhentas. Dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) mostram que, no Brasil, os acidentes ofídicos envolvendo serpentes são mais comuns em indivíduos do sexo masculino com faixa etária de 20 a 39 anos de idade (DATASUS, 2019).

Segundo dados do SINAN, entre 2007 a 2017, ocorreram no Brasil 15.519 casos de acidentes com serpentes não peçonhentas, enquanto os acidentes envolvendo as peçonhentas somaram 257.002 casos. Os acidentes ofídicos envolvendo o gênero *Bothrops* lideraram o ranking das notificações de 2007 a 2017, com um total de 222.503 casos (Figura 4). Todavia é importante salientar que os dados podem ser ainda maiores em virtude de notificações de casos ignorados ou brancos, os quais tiveram 1.362.038 registros (DATASUS, 2019).

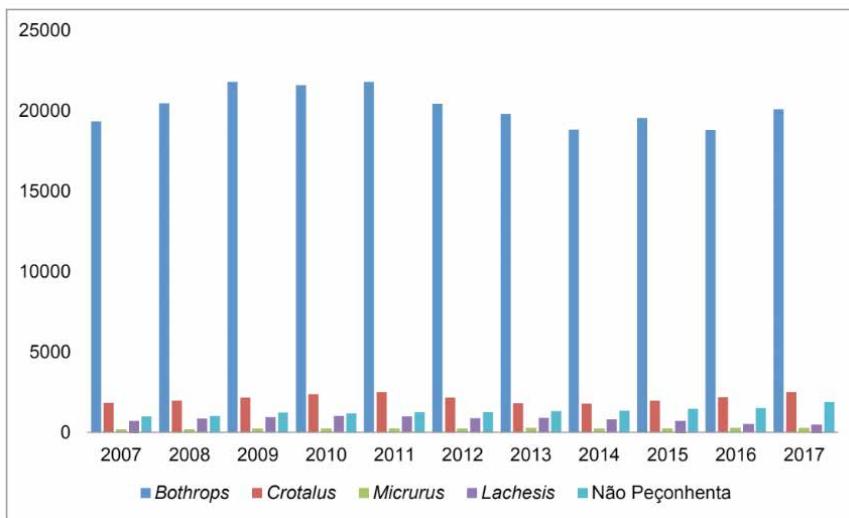


Figura 4. Acidentes por animais peçonhentos no Brasil, entre 2007 e 2017.

Fonte: DATASUS (2019).

Visto que no Brasil os acidentes por serpentes dos gêneros *Bothrops* e *Crotalus* são mais comuns, a Tabela 1 mostra que, em relação ao gênero *Bothrops*, houve uma incidência maior de acidentes nos estados do Pará, de Minas Gerais e da Bahia, entre 2007 e 2017. Somente o estado do Pará foi responsável por 46.748 notificações. Em relação ao gênero *Crotalus*, a incidência maior dos acidentes ocorreu respectivamente nos estados de Minas Gerais, Maranhão e São Paulo, entre 2007 e 2017. O estado de Goiás, por sua vez,

apresentou um total de 7.220 acidentes, ocupando, assim, a 10º colocação dos estados brasileiros com maior incidência de acidentes por este gênero de serpentes.

Estado de notificação	<i>Bothrops</i>	Estado de notificação	<i>Crotalus</i>
Pará	46.748	Minas Gerais	5.735
Minas Gerais	24.059	Maranhão	3.287
Bahia	21.517	São Paulo	2.280
São Paulo	12.727	Goiás	2.060
Amazonas	11.773	Bahia	1.581
Maranhão	11.418	Paraná	1.151
Mato Grosso	10.802	Pernambuco	1.096
Rio Grande do Sul	8.541	Tocantins	904
Espírito Santo	8.322	Mato Grosso	768
Goiás	7.220	Ceará	664
Tocantins	6.837	Piauí	645
Santa Catarina	6.773	Pará	535
Paraná	6.507	Mato Grosso do Sul	500
Rio de Janeiro	5.189	Paraíba	341
Ceará	4.729	Roraima	307
Mato Grosso do Sul	4.298	Rio Grande do Norte	280
Rondônia	4.058	Alagoas	279
Amapá	4.015	Distrito Federal	200
Acre	3.297	Rio de Janeiro	176
Pernambuco	2.874	Sergipe	100
Roraima	2.432	Amazonas	64
Paraíba	2.354	Santa Catarina	63
Rio Grande do Norte	2.028	Rio Grande do Sul	63
Piauí	1.152	Amapá	62
Alagoas	1.132	Rondônia	57
Distrito Federal	1.024	Espírito Santo	51
Sergipe	848	Acre	32
Total	7.539		2.109

Tabela 1. Incidência de acidentes por serpentes dos gêneros *Bothrops* e *Crotalus* no Brasil, entre 2007 e 2017.

Fonte: DATASUS (2019).

Uma análise epidemiológica retrospectiva realizada com dados referentes ao período de 2007 a 2016 no estado do Rio Grande do Norte mostrou que um total de 3.909

casos de picadas por serpentes foi relatado. Dentre esses casos, 58% envolveram espécies peçonhentas, e mais de 80% destes foram causados por espécies do gênero *Bothrops* (Tavares *et al.*, 2017).

Outro estudo retrospectivo do perfil de casos de ofidismo registrado no SINAN mostrou que, no estado da Bahia, ocorreram 83.063 casos de acidentes ofídicos entre 2010 e 2015. Os casos de envenenamento revelaram sazonalidade, com maior frequência nos meses de novembro a maio. Além disso, o gênero *Bothrops* foi o principal causador dos acidentes. O estudo mostrou que o perfil clínico-epidemiológico do ofidismo demonstra que o ofidismo no Brasil é considerado um problema de saúde pública ambiental, necessitando de monitoramento e controle, somado à melhoria do registro de notificação epidemiológica e à assistência soroterápica adequada aos indivíduos acidentados (Nascimento, Carmo Júnior & Braga, 2017).

No estado de Goiás, entre 2007 e 2017, foram notificados 10.128 casos de acidentes envolvendo picadas por serpentes. Deste total, 9.749 casos envolveram serpentes peçonhentas e 379 não peçonhentas. O gênero *Bothrops* foi o mais comum, seguido pelo gênero *Crotalus*. A evolução dos casos ocorreu principalmente para cura, no entanto, houve registros de óbito pelo agravo notificado, dos quais 36 óbitos ocorreram pela mordida por serpentes do gênero *Bothrops* (Tabela 2) (DATASUS, 2019).

Evolução Caso	Branco	<i>Bothrops</i>	<i>Crotalus</i>	<i>Micrurus</i>	<i>Lachesis</i>	Não peçonhenta
Ign/Branco	2.196	858	247	17	2	19
Cura	22.596	6.644	1.850	78	4	360
Óbito pelo agravo notificado	39	36	11	-	-	-
Óbito por outra causa	9	1	1	-	-	-
Total	24.840	7.539	2.109	95	6	379

Tabela 2. Incidência de acidentes por serpentes no estado de Goiás, entre 2007 e 2017, segundo a evolução dos casos.

Fonte: DATASUS (2019).

2.7 Soro antiofídico

Sendo a letalidade a consequência final e mais desastrosa do envenenamento por picada de serpentes peçonhentas, a neutralização desse efeito tornou-se o elemento crucial da avaliação da eficácia pré-clínica dos soros antiofídicos desde o surgimento desse tipo de imunoterapia (Cardoso, 2003; Silva, 2008).

A sorologia heteróloga antiveneno é concentrada em imunoglobulinas que atuam na imunização passiva. Tais anticorpos são obtidos mediante um processo de sensibilização em diferentes animais, sendo a maior parte de origem equina. A soroterapia é o recurso indicado para neutralizar a ação de venenos inoculados por animais peçonhentos. Como o seu intuito é anular o maior teor possível do veneno circulante, independente do peso do indivíduo, a soroterapia necessita ser administrada o mais rápido possível após a picada de um animal peçonhento (Solano *et al.*, 2010; Brazil, 2011; Tokarnia *et al.*, 2014).

Na produção de soro antiofídico (Figura 5), ocorre inicialmente a extração do veneno da serpente, o qual, depois de mantido a seco e refrigerado e tratado com substâncias adjutárias, visam a aumentar sua capacidade antigênica. Posteriormente, o veneno é inoculado no animal (principalmente no cavalo) em doses com concentração crescente. Assim, o animal oferece considerável volume sanguíneo rico em anticorpos, através de uma sangria estimada em 3% sobre o peso do animal (aproximadamente 12 litros de sangue para um cavalo de 400 quilos) (Parra, 2005).

Posteriormente, o plasma é coletado e direcionado para purificação e fracionamento de proteínas, no qual aquelas inativas são excluídas, e as gamaglobulinas específicas permanecem. O soro é então submetido a diferentes tipos de controle de qualidade, os quais incluem: verificação da quantidade de anticorpos; ação inócuca para uso humano; esterilidade e pirogenicidade, quando ocorre a detecção de compostos que possam alterar a temperatura dos pacientes (Silva, 2008; Mott *et al.*, 2011).

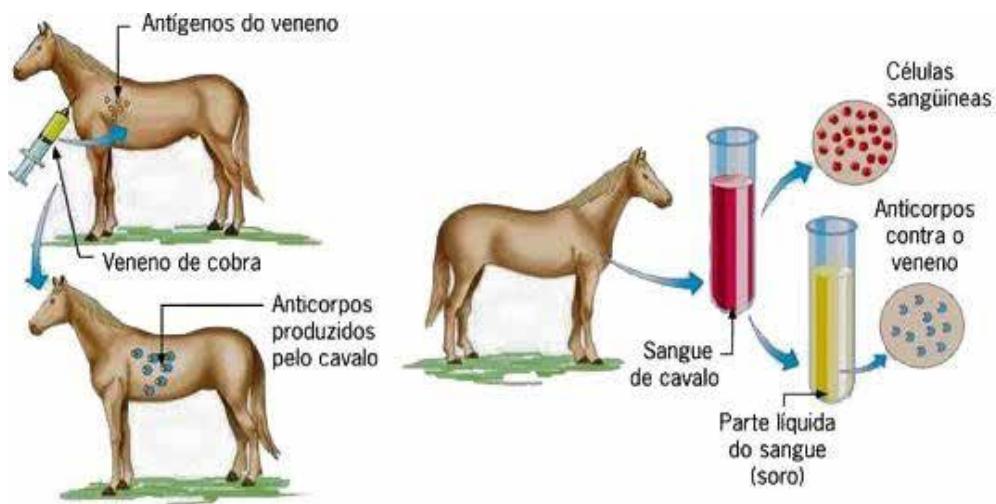


Figura 5. Esquema da produção de soro antiofídico.

Fonte: César e Seza (2010).

No Brasil, no início do século XIX, o médico cientista Vital Brazil (1865-1950) realizou

a primeira descrição de uma terapêutica específica para tratar casos de envenenamento por serpentes. Posteriormente a leitura de relatos sobre o soro desenvolvido pelo francês Albert Calmette usado contra o veneno de *Naja tripudians*, Vital Brazil obteve soros monovalentes contra os venenos da *Bothrops jararaca* e *Crotalus durissus* (Sant'Anna & Faria, 2005; Luna, 2010; Marcolin, 2011).

No ano de 1889, com a obtenção dos soros, houve a primeira evidência da especificidade do soro contra o venoso e, posteriormente, foi desenvolvido o soro polivalente usado na terapêutica. Naquele período, Vital Brazil realizou a imunização de cavalos com venenos das espécies *Lachesis lanceolatus* (*Bothrops jararaca*) e *Crotalus terrificus* (*Crotalus durissus terrificus*). A partir de então, a soroterapia foi inserida de modo definitivo na prática clínica. No Brasil, os principais produtores do soro antiofídico para a rede pública são o Instituto Butantan, a Fundação Ezequiel Dias e o Instituto Vital Brazil (Luna, 2010; Oliveira, 2016).

Os anticorpos usados para neutralizar as toxinas do veneno são especificamente direcionados àquelas responsáveis pelos efeitos locais e sistêmicos. Em geral, o soro antiofídico necessita ser específico, com exceção nos casos em que existem sintomas semelhantes, como em acidentes ocasionados por serpentes do gênero *Lachesis* e *Bothrops*. Contudo, a soroterapia poliespecífica tende a apresentar desvantagens em virtude de sua baixa eficiência (Luna *et al.*, 2011).

O soro antiofídico para o tratamento de acidentes envolvendo jararacas é produzido através do plasma de cavalos imunizados com uma mistura de veneno (*pool* imunizante) das seguintes espécies: *Bothrops jararaca* (50%), *Bothrops neuwiedi* (12,5%), *Bothrops alternatus* (12,5%), *Bothrops moojeni* (12,5%) e *Bothrops jararacussu* (12,5%). Apesar de a espécie *Bothrops atrox* ter grande importância médica devido à elevada taxa de mortalidade causada pelo envenenamento, o seu veneno não está incluído no *pool* imunizante (Souza *et al.*, 2018).

Um estudo que avaliou o veneno das espécies *Bothrops asper* e *B. atrox* da Colômbia, do Brasil, Peru e Equador, verificou que os soros antiofídicos disponíveis neutralizavam 100% do veneno das espécies do Equador. No caso do Brasil e do Peru, mais de 90% dos venenos foram neutralizados. Este perfil de reatividade cruzada evidencia o parentesco evolutivo próximo entre ambas as espécies (Nuñez *et al.*, 2009).

Outra pesquisa mostrou que os soros antiofídicos comerciais poliespecíficos, produzidos em equinos, que foram submetidos a injeções adicionais do veneno, apresentaram maior ação neutralizante em comparação com os soros preparados a partir do plasma de cavalos submetidos a apenas uma imunização. Assim, os ciclos de imunização repetida tendem a ser uma alternativa para aumentar a eficácia neutralizadora do plasma hiperimune (Gutiérrez *et al.*, 2010).

Em decorrência também das divergências relativas à estrutura de cada toxina, algumas podem gerar a produção de anticorpos contra toxinas dominantes em detrimento de

outras. Outrossim, essas toxinas também tendem a reduzir a resposta do animal submetido à imunização e, por conseguinte, diminuir o teor de anticorpos produzidos, em virtude da ação imunossupressora de determinadas venenos, tais como de *Crotalus durissus terrificus* e *Lachesis muta muta*. A diversidade entre espécies e indivíduos também é outro fator que necessita ser considerado, visto que as variações relativas à idade do animal e sua distribuição geográfica, por exemplo, podem influenciar o processo de imunização (Luna et al., 2011).

Alguns produtores de soro antiofídico clivam moléculas de imunoglobulina em fragmentos independentes, gerando somente porções F (ab) '2 ou Fab, a fim de reduzir os problemas de imunização (Cardoso, 2003; Marques, 2016).

Diversas pesquisas relativas à correlação genética de serpentes pertencentes ao mesmo gênero também foram realizadas para caracterizar as proteínas dos venenos. Esta alternativa pode favorecer uma melhor compreensão da biologia, ecologia e fisiopatologia de envenenamentos provocados por esses animais. A caracterização de famílias distintas de toxinas também é importante para criar procedimentos imunizantes que se baseiam na produção de anticorpos com mais especificidade e efetividade em relação aos convencionais, produzidos a partir de equinos (Binh et al., 2010; Luna et al., 2011; Sajevic et al., 2011).

3 I PLANTAS MEDICINAIS COM POTENCIAL ANTIOFÍDICO

As plantas são utilizadas desde a antiguidade para inúmeras aplicações, dentre elas a medicinal. A mais remota evidência escrita sobre o uso de plantas medicinais foi encontrada em uma laje de argila suméria da cidade Indiana de Nagpur, com aproximadamente 5.000 anos de idade (Almeida, 2011).

O livro chinês sobre raízes e gramíneas *Pen T'Sao*, escrito pelo imperador Shen Nung por volta de 2.500 a.C, relata 365 drogas (utilizando-se partes secas de plantas medicinais). Os livros sagrados indianos *Vedas* mencionam o tratamento com plantas, e muitas delas são até hoje amplamente utilizadas, principalmente como condimentos: noz-moscada, pimenta, cravo etc. (Brito et al., 2013).

Desde tempos imemoriais, as pessoas tentam encontrar medicamentos para aliviar dores e curar diferentes tipos de enfermidades. Em cada período, a cada século sucessivo do desenvolvimento da humanidade, as propriedades curativas de certas plantas medicinais (fitoterápicos) eram identificadas e transmitidas às sucessivas gerações (Costa & Mayworm, 2011).

A presença de uma grande variedade de constituintes vegetais tem recebido grande atenção em pesquisas científicas, especialmente em estudos farmacológicos, devido às múltiplas atividades biológicas que apresentam. Além das atividades destes compostos para a sobrevivência do vegetal, eles também podem, no organismo humano, apresentar

diversas atividades medicinais, como: ação anti-inflamatória, antitumoral, analgésica, dentre outras (Maciel *et al.*, 2002).

As espécies vegetais produzem uma grande variedade de metabólitos secundários, tais como: saponinas, terpenos e alcaloides, que desempenham um papel essencial em sua sobrevivência, bem como na manutenção do equilíbrio ambiental. Esses compostos naturais também desempenham funções importantes na interação planta/planta e planta/inseto, resistência contra pragas e doenças, atração de polinizadores e interação com microrganismos simbóticos. Portanto, a biodiversidade vegetal é considerada como verdadeiro tesouro para a descoberta de novas drogas (Mathur & Hoskins, 2017; Ota & Ulrich, 2017).

Estudos apontam que as plantas com propriedades medicinais e medicamentos fitoterápicos têm excelente potencial para tratar a picada de uma serpente. Muitos dos constituintes ativos, ou metabólitos secundários, de um vegetal são candidatos promissores para o desenvolvimento de drogas com ação neutralizante do veneno (Bastos *et al.*, 2016; Chakraverty, 2015).

Existem vários relatos sobre o uso popular de plantas medicinais contra picada de serpente em todo o mundo, especialmente em regiões tropicais e subtropicais, como na Ásia, África e América do Sul (Silva *et al.*, 2017; Upasani *et al.*, 2018). Os povos rurais e tribais que vivem em áreas remotas dependem grandemente de medicamentos populares para o tratamento de picadas de quaisquer espécies de venenos (Sulochana *et al.*, 2015).

O uso de plantas medicinais contra o veneno de serpentes é uma prática histórica, e esse conhecimento foi transferido entre as comunidades rurais de geração após geração. Atualmente, esses antídotos naturais utilizados na medicina popular tradicional ganharam ampla atenção de toxinologistas em todo o mundo, pois podem ser uma ferramenta para a projeção de inibidores contra as toxinas do veneno de serpentes. As principais vantagens das plantas antiofídicas são o baixo custo, fácil acesso, a estabilidade à temperatura ambiente e capacidade de neutralizar um amplo espectro de toxinas, incluindo o dano tecidual local (Butt *et al.*, 2015; Silva *et al.*, 2017).

Pesquisas que avaliaram o efeito de plantas contra a ação do veneno das serpentes do gênero *Naja*, da família Elapidae, revelaram resultados importantes. As najas são comumente identificadas em regiões da África e do sul da Ásia. Os resultados da toxicidade do veneno incluem neurotoxicidade, cardiotoxicidade, colapso respiratório e circulatório, necrose, hemorragia e edema (Shabbir *et al.*, 2014).

Algumas evidências científicas das atividades antiofídicas das espécies vegetais são baseadas em ensaios enzimáticos *in vitro*, especialmente contra as SVs e PLA₂. Molander *et al.* (2014) constataram diversas plantas medicinais com significativa ação inibidora das SVs e PLA₂ da *Naja nigricollis*, indicando uma fonte promissora de inibidores da necrose induzida pelas toxinas do veneno, a qual deveria ser avaliada em estudos *in vivo*.

Posteriormente, o mesmo grupo de pesquisadores, ao investigar a permeação

cutânea usando extratos etanólicos na concentração de 10 µg/mL da *Tamarindus indica* e *Paullinia pinnata*, observou a inibição do dano tecidual ex vivo induzido por enzimas de ação necrótica extraídas da *Naja nigricollis* e *Bitis arietans* (Molander *et al.*, 2015).

Estudos envolvendo o uso de plantas medicinais contra os danos teciduais gerados pelo veneno de serpentes do gênero *Bothrops* também apontam resultados promissores. Os acidentes botrópicos são caracterizados por uma série proeminente e complexa de alterações patológicas locais que surgem rapidamente após a mordida no local anatômico, onde o veneno é inoculado (Nadur-Andrade *et al.*, 2016). Em alguns casos de envenenamento pela mordida de *Bothrops*, a falta de neutralização dos efeitos locais resulta em sequelas permanentes, com significativa perda tecidual (Resiere *et al.*, 2010).

A maior parte dos estudos com investigação de moléculas vegetais inibitórias do efeito do veneno de serpentes do gênero *Bothrops* foi realizada no Brasil, o que pode estar associado à riqueza da flora brasileira e aos aspectos epidemiológicos do país. Moura *et al.* (2015), em uma pesquisa etnobotânica, entrevistaram membros das comunidades Cucurunã, São Pedro e Alter do Chão em Santarém, no estado do Pará. Os autores verificaram um total de 24 plantas citadas, pertencentes a 19 famílias, as quais foram mencionadas para tratar picadas de serpente. Além disso, as partes vegetais utilizadas mais citadas foram as folhas (84%), sementes (60,9%) e casca (53%). Segundo relatos dos entrevistados, a hemorragia induzida pelo veneno de *Bothrops jararaca* foi totalmente inibida pelos extratos aquosos de *Bellucia dichotoma*, *Connarus favosus*, *Plathymenia reticulata* e *Philodendron megalophyllum*, os quais possuem alto teor de compostos fenólicos e taninos condensados e hidrolisáveis. Em experimentos moleculares realizados, os autores detectaram que o veneno de *Bothrops jararaca*, quando pré-incubado com os extratos das plantas citadas, inibiu completamente a atividade hemorrágica.

Recentemente, Alves *et al.* (2019) avaliaram as atividades das raízes da *Bredemeyera floribunda*, popularmente conhecida por botica inteira e utilizada no tratamento de acidentes ofídicos no Nordeste do Brasil. Os autores investigaram, em camundongos, os efeitos antifosfolipásico, antiproteolítico, antihemorrágico, antinecrótico e antiedematogênico, do extrato da raiz de *B. floribunda*, contra a ação do veneno de *Bothrops jararacussu*. Os resultados da investigação mostraram que as atividades proteolíticas e da PLA₂ foram inibidas *in vitro* pelo extrato da raiz. Além disso, o vegetal em dose de 150 mg/kg inibiu o efeito edemático pelo veneno em camundongos. As ações hemorrágica e necrosante do veneno também foram consideravelmente reduzidas pelo tratamento com o extrato da raiz. As maiores quantidades de rutina encontradas na BFRE podem desempenhar um papel nessa inibição, uma vez que os flavonóides 3' e 4'-OH são inibidores conhecidos das fosfolipases A₂.

Para os autores, o bloqueio das ações tóxicas do veneno de *Bothrops jararacussu* pode ter ocorrido em virtude da presença de saponinas, flavonoides e açúcares, sendo a rutina e a sacarose os principais constituintes do extrato da raiz de *B. floribunda*.

Singh *et al.* (2017), ao realizarem uma revisão bibliográfica sobre os principais metabólitos secundários vegetais responsáveis por neutralizar a ação do veneno de serpentes, citaram uma variedade dessas substâncias, tais como:

- Atropina, um alcaloide encontrado na família *Solanaceae*, o qual pode inibir o veneno das serpentes *Dendroaspis viridis* e *Dendroaspis polylepis*, conhecidas, respectivamente, por mamba verde e mambanegra;
- Ácido aristolóquico, encontrado principalmente em *Aristolochia sp.*, atua no aumento da imunidade e na redução da atividade das fosfolipases do veneno de serpentes;
- Esteroides, como o sitosterol (β -sitosterol), obtidos de vegetais como a *Humianthera ampla* (comum na Amazônia) e *Pluchea indica* (comum nas ilhas do Pacífico), sendo ativos contra diferentes venenos da *Bothrops atrox*, *Bothrops jararaca*, *Bothrops jararacussu*, *Crotalus durissus terrificus* e *Lachesis muta*;
- Flavonoides representam um dos mais importantes constituintes vegetais que atua contra a PLA₂, além de apresentarem efeito anti-inflamatório, anti-hepatotóxico, anti-hipertensivo e antialérgico. Um importante exemplo é o flavonoide rutina, que pode inibir fracamente o grupo I da PLA₂ da *Naja naja*, mas inibe fortemente o grupo II da PLA₂ de *Vipera russelli* e *Crotalus atrox*.
- Terpenoides, como o diterpeno clerodano isolado da planta *Baccharis trimera*. Este metabólito secundário vegetal possui propriedades anti-proteolíticas e anti-hemorrágicas contra a peçonhas botrópicas, além de neutralizar a ação hemorrágica, fibrinolítica e caseinolítica das metaloproteases de classe I e III presentes no veneno de *Bothrops neuwiedi* e *Bothrops jararacussu*.

Semelhantemente, Nanjaraj *et al.* (2014), ao realizarem uma revisão acerca das preparações populares à base de plantas usadas para tratar as complicações induzidas por veneno de serpentes, apontaram que, apesar dos extratos vegetais serem constituídos por numerosos metabólitos secundários, apenas alguns deles conseguem neutralizar a toxicidade do veneno. Os autores citaram diversos vegetais com potencial neutralizante do veneno, tais como: extrato da raiz da Salsaparrilha (*Hemidesmus indicus*); *Pimpinella anisum*, a qual tem seus extratos amplamente usados para tratar os efeitos do veneno da *Daboia russelii* e de seu composto fenólico, o ácido hidroxi anísico, pode neutralizar a hemorragia pulmonar induzida por uma PLA₂ desta serpente; os derivados de *Hortia brasiliiana*, que inibem as atividades miótica, proteolítica e a ação da PLA₂ da *Bothrops jararacussu*; o extrato aquoso da *Withania somnifera*, o qual neutraliza os efeitos tóxicos do veneno de *Naja naja*, mediante a ação de glicoproteínas, que inibem a hialuronidase, um fator de espalhamento presente no veneno de serpentes que favorece a disseminação de toxinas.

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

De modo geral, as pesquisas apontam que a soroterapia não é capaz de mitigar a progressão dos efeitos locais gerados pelo veneno de serpentes. Assim, os extratos vegetais têm se tornado uma alternativa promissora para complementar a soroterapia. Os metabólitos com ação anti-inflamatória, como flavonoides e terpenoides, por exemplo, são importantes adjuvantes na soroterapia e podem reduzir principalmente os efeitos locais da peçonha e, consequentemente, a morbidade (Corrêa *et al.*, 2019).

Diante disso dos relatos científicos, é evidente que as plantas apresentam moléculas promissoras no tratamento antiofídico. Todavia, o desenvolvimento de novas medicações, em especial de fitoterápicos com efeito antiofídico, se esbarra em importantes questões desafadoras, sendo elas o tempo consumido nos experimentos *in vivo* e *in vitro* para obtenção de informações precisas, o dinheiro empregado na descoberta e formulação de tais terapias, além da toxicidade dos produtos obtidos para o tratamento antiofídico (Gomez-Betancur *et al.*, 2019).

Para tanto, o conhecimento tradicional, em especial nas investigações de vegetais usados por comunidades tradicionais contra envenenamentos, e os bancos de dados oriundos da prática clínica são de grande relevância para ampliar as taxas de sucesso na descoberta de medicações em relação às abordagens convencionais, que incluem isolar, rastrear e sintetizar quimicamente, o que prolonga o tempo para disponibilização de novas formulações antiofídicas (Yirgu & Chippaux, 2019).

Na medicina tradicional chinesa, por exemplo, já existem diferentes tipos de bancos de dados com informações acerca de plantas medicinais que podem ser usadas contra acidentes ofídicos, tais como o Banco de dados integrado de medicamentos tradicionais chineses e a base de dados de conhecimento de informações de ervas (Huang & Hsieh, 2020).

A descoberta de novas terapias antivenômicas ainda requer o enfrentamento de fatores desafiantes que vão desde a avaliação dos substâncias alvo, formulação de projetos, produção da terapia e refinamentos dos compostos atuais para estipular aqueles que melhor atendem as necessidades de cada localidade (Gomez-Betancur *et al.*, 2019; Omidi *et al.*, 2021).

REFERÊNCIAS

Achê, D. C. (2013). *Análise bioquímica e funcional de uma metaloprotease PI (BpMPII) isolada do veneno de Bothrops pauloensis*. Dissertação de Mestrado, Instituto de Genética e Bioquímica, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil.

Alencar, L. R. V., Quental, T. B., Grazziotin, F. G., Alfaro, M. L., Martins, M., Venzon, M., & Zaher, H. (2016). Diversification in vipers: Phylogenetic relationships, time of divergence and shifts in speciation rates. *Molecular Phylogenetics and Evolution*, 105, 50-62. doi:10.1016/j.ympev.2016.07.029.

Almeida, M. Z. (2011). Plantas Medicinais [online] (3a. ed). Salvador: EDUFBA.

Alvarez-Flores M.P., Faria F., de Andrade S.A., Chudzinski-Tavassi A.M. (2017) Snake Venom Components Affecting the Coagulation System. In: Gopalakrishnakone P., Inagaki H., Vogel CW., Mukherjee A., Rahmy T. (eds) Snake Venoms. Toxinology. Springer, Dordrecht.

Alves,N.T.Q.,Ximenes,R.M.,Jorge,R.J.B.,Silveira,J.A.M., Santos,J.V.A., Rodrigues, F.A.P.,Costa, P.H.S.,XavierJr., F.A.F., Evangelista,J.S.A.M., Havit, A., Soares, V.C.G., Toyama, M.H., Oliveira, A.N.A., Araújo, R.M., Alves, R. S., & Monteiro, H. S. A. (2019). Anti-ophidian activity of Bredemeyera floribunda Willd. (Polygalaceae) root extract on the local effects induced by Bothrops jararacussu venom. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 52(1), e7581.

Amazonas, D. R., Portes-Junior, J. A., Nishiyama-Jr, M. Y., Nicolau, C. A., Chalkidis, H. M., Mourão, R. H. V., Moura-da-Silva, A. M. (2018). Molecular mechanisms underlying intraspecific variation in snake venom. *Journal of Proteomics*, 181, 60-72.

Ayres, L. R., Récio, A. R., Burin, S. M., Pereira, J. C., Martins, A. A. C., Sampaio, S. V., Castro, F. A de, & Pereira-Crott, L. S. (2015). Bothrops snake venoms and their isolated toxins, an L-amino acid oxidase and a serine protease, modulate human complement system pathways. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, 21(29), 1-8.

Baldo, C., Jamora, C., Yamanouye, N., Zorn, T. M., & Moura-da-Silva, A. M. (2010). Mechanisms of Vascular Damage by Hemorrhagic Snake Venom Metalloproteinases: Tissue Distribution and In Situ Hydrolysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 4(6), e727.

Bastos, V. A., Gomes-Neto, F., Perales, J., Neves-Ferreira, A. G., & Valente, R. H. (2016). Natural Inhibitors of Snake Venom Metalloendopeptidases: History and Current Challenges. *Toxins*, 8(9), p. 250.

Bdolah A. (1979). The Venom Glands of Snakes and Venom Secretion. In C. Y. 57). New York: Springer-Verlag BerlinHeidelberg.

Binh, D. V., Thanh, T. T., & Chi, P. V. (2010). Proteomic characterization of the thermostable toxins from Naja naja venom. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, 16(4), 631-638.

Bjarnason, J. B., & Fox, K. W. (1995). Snake venom metalloendopeptidases: reprolyns. *Methods in Enzymology*, 248, 345-368.

Borges, M. H., Soares, V. M., Rodrigues, V. M., Oliveira, F., Francheschi, A.M., Rucavado, A., Giglio, J. R., & Homsi-Brandenburgo, M. I. (2001). Neutralization of proteases from Bothrops snake venoms by the aqueous extract from Casearia sylvestris (Flacourtiaceae). *Toxicon*, 39, 1863-1869.

Brasil. (2019). *Boletim epidemiológico*. Acidentes de trabalho por animais peçonhentos entre trabalhadores do campo, floresta e águas, Brasil 2007 a 2017. V. 50.

Brito, A. M. G., Rodrigues, S. A., Brito, R. G., & Xavier-Filho, L. (2013). Aromaterapia: da gênese a atualidade. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, 15(4), 789-793.

Burke, J. E., & Dennis, E. A. (2009). Phospholipase A₂ biochemistry. *Cardiovascular drugs and therapy*, 23(1), 49-59.

Butt, M. A., Ahmad, M., Fatima, A., Sultana, S., Zafar, M., Yaseen, G., Ashraf, M. A., Shinwari, Z. K., & Kayani, S. (2015). Ethnomedicinal uses of plants for the treatment of snake and scorpion bite in Northern Pakistan. *Journal of Ethnopharmacology*, 168, 164-181.

Caldas, S. A. (2008). *Aspectos clínico-patológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por Bothrops alternatus em bovinos*. Dissertação de mestrado, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Calvete, J. J., Juarez, P., & Sanz, L. (2007). Snake venomics. Strategy and applications. *Journal Mass Spectrometry*, 42, 1405-1414.

Campbell, J. A., & Lamar, W. W. (2004). *The Venomous Reptiles of Western Hemisphere*. 2 volumes. Ithaca: Cornell University Press. 503p.

Campos, S. C. et al. (2016). Toxicidade de espécies vegetais. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, 18(1), p. 373-382.

Cardoso, D. F. P. (2003). Produção de soro antitoxinas e perspectivas de modernização por técnicas de biologia molecular. In J. L. C. Cardoso, F. O. S. S. França, F. H. Wen, C. M. S. Málaque, & V. Haddad Jr. (Eds.). *Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes* (pp. 44-64). São Paulo: Sarvier/FAPESP.

Cardoso, J. L. C., & Wen, F. H. (2009). Introdução ao Ofidismo. In J. L. C. Cardoso, F. O. S. França, F. H. Wen, C. L. S. Málaque, & V. Haddad Jr. *Animais Peçonhentos no Brasil – Biologia, Clínica e Terapêutica dos Acidentes* (pp. 3-5). São Paulo: Editora Sarvier.

Carlos, M. M. L., & Freitas, P. D. F. S. (2007). Estudo da cascata de coagulação sanguínea e seus valores de referência. *Acta Veterinaria Brasílica*, 1(2), 49-55.

Casewell, N. R., Wagstaff, S. C., Wüster, W., Cook, D. A., Bolton, F.M, King, S. I., Pla, D., Sanz, L., Calvette, J. J., & Harrison, R. A. (2014). Medically important differences in snake venom composition are dictated by distinct postgenomic mechanisms. *PNAS*, 111(25), 9205-9210.

Cavalheiro, A. H., Godoi, A. P. T., Carvalho, T. C. de, Catirse, A. B., & Furtado, N. A. J. C. (2016). Antimicrobial potential of Casearia sylvestris against oral bacteria. *Revista de Odontologia da UNESP*, 45(4), 214-218.

César, da S. J., & Seza, N. C. J. (2010). Ciências, entendendo a natureza. Ed. Saraiva Edição: 9^a Ano. São Paulo (SP).

Chezem, W. R., & Clay, N. K. (2016). Regulation of plant secondary metabolism and associated specialized cell development by MYBs and bHLHs. *Phytochemistry*, 131, 26–43.

Chippaux, J.P., Williams, V., & White, J. (1991). Snake venom variability: methods of study, results and interpretation. *Toxicon*, 29(11), 1279-1303.

Chippaux, J.P. (2017). Snakebite envenomation turns again into a neglected tropical disease! *The Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases*, 23:38.

Cipriani, V., Debono, J., Goldenberg, J., Jackson, T. N. W., Arbuckle, K., Dobson, J., Koludarov, I., Li, B., Hay, C., Dunstan, N., Allen, L., Hendrikx, I., Kwok, H. F., & Fry, B. G. (2017). Correlation between ontogenetic dietary shifts and venom Variation in Australian brown snakes (*Pseudonaja*). *Comparative Biochemistry and Physiology C*, 197, 53-60.

Corrêa, A. L., Oliveira, A. P., Ruppelt, B. M., de Araújo, E. R. de A., Santos, M. G., Caldas, G. R., & Rocha, L. (2019). Protective effect of Myrsinaceparifolia plant extract against the inflammatory process induced by Bothrops jararaca snake venom. *Toxicon*, 157, 66-76.

Costa, V. P., & Mayworm, M. A. S. (2011). Plantas medicinais utilizadas pela comunidade do bairro dos Tenentes - município de Extrema, MG, Brasil. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, 13(32), 282-292.

Datasus. Tabnet. *Acidente por animais peçonhentos - notificações registradas no sistema de informação de agravos de notificação – Brasil*. Recuperado em 5 de dezembro, 2019, de <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinannet/cnv/animaisbr.def>

Dennis, E. A., Cao, J., Hsu, Y. H., Magrioti, V., & Kokotos, G. (2011). Phospholipase A² enzymes: physical structure, biological function, disease implication, chemical inhibition, and therapeutic intervention. *Chemical reviews*, 111(10), 6130-6185.

Duarte, R. C. F., Rios, D. R. A., Leite, P. M., Alves, L. C., Magalhães, H. P. B., & Carvalho, M. das G. (2019). Thrombin generation test for evaluating hemostatic effects of Brazilian snake venoms. *Toxicon*, 2019(163):36-43.

Fenwick, A. M., Gutberlet, R.L., Evans, J.A., & Parkinson, C. L. (2009). 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*, 156(3), 617-640.

Fernandes, C. C., Cursino, L. M. de C., Novaes, J. de A. P., Demetrio, C. A., Pereira Júnior, O. L., Nunez, C. V., & Amaral, I. L. do. (2009). Salicilatos isolados de folhas e talos de Salix martiana Leyb. (Salicaceae). *Química Nova*, 32(4), 983- 986.

Fernandes, F. F. A., Tomaz, M. A., El-Kik, C. Z., Monteiro-Machado, M., Strauch, M. A., Cons, B. L., & Melo, P. A. (2014). Counteraction of *Bothrops* snake venoms by *Combretem leprosum* root extract and arjunolic acid. *Journal of Ethnopharmacology*, 155(1), 552-562.

Fiero, M. K., Seifert, M. W., Weaver, T. J., & Bonilla, C. A. (1972). Comparative study of juvenile and adult prairie rattlesnake (*Crotalus viridis viridis*) venoms. *Toxicon*, 10(1), 81-IN13.

FOX, J.W.; SERRANO, S.M.T. Insights into and speculations about snake venom metalloproteinase (SVMP) synthesis, folding and disulfide bond formation and their contribution to venom complexity. *Federation of European Biochemical Societies (FEBS) Letters*, v.275, p 3016-3030, 2008.

França, F. O. S., & Málaque, C. M. A. (2009). Acidente Botrópico. In J. L. C. Cardoso, F.O.S. França, F.H. Wen, C.M.S. Málaque, & V. Haddad Jr. *Animais Peçonhentos no Brasil – Biologia, Clínica e Terapêutica dos Acidentes* (pp. 81-96). São Paulo: Editora Sarvier.

Frare, B. T., Silva Resende, Y. K., Dornelas, B. C., Jorge, M. T., Souza Ricarte, V. A., Alves, L. M., & Izidoro, L. (2019). Clinical, Laboratory, and Therapeutic Aspects of *Crotalus durissus* (South American Rattlesnake) Victims: A Literature Review. *BioMed research international*, 2019, 1345923.

Freitas, M. A. *Serpentes Brasileiras*. (2003). Feira de Santana, BA: Malha-de-sapo publicações. 120p. ISBN: 85-86967-02-5.

Fry, B. G., Vidal, N., Norman, J. A., Vonk, F. J., Scheib, H., Ramjan, S. F., Kuruppu, S., Fung, K., Hedges, S. B., Richardson, M. K., Hodgson, W. C., Iqiatovick, V., Summerhayes, K., & Kochva, E. (2005). Early evolution of the venom system in lizards and snakes. *Nature*, 439, 584-588.

Fry, B. G., & Wüster, W. (2004). Assembling and arsenal: origin and evolution of the snake venom proteome inferred from phylogenetic analysis of toxin sequences. *Molecular Biology and Evolution*, 21(5), 870-883.

Gans, C., & Elliot, W. B. (1968). Snake venoms: production, injection, action. *Archives of Oral Biology*, 3, 45-81.

Gibbs, H. L., Sanz, L., Chiucchi, J. E., Farrell, T. M., & Calvette, J. J. (2011). Proteomic analysis of ontogenetic and diet-related changes in venom composition of juvenile and adult Dusky Pigmy rattlesnakes (*Sistrurusmiliariusbarbouri*). *Journal of Proteomics*, 74, 2168-2179.

Gómez-Betancur, I., Gogineni, V., Salazar-Ospina, A., & León, F. (2019). Perspective on the Therapeutics of Anti-Snake Venom. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 24(18), 3276.

Gren, E. C. K., Kelln, W., C. Person, J. G. McCabe, R. Kornhauser, A. J. Hart, K. Erbas-White, L. R. Pompe, & W. K. Hayes. 2017. Geographic Variation of Venom Composition and Neurotoxicity in the Rattlesnakes *Crotalusoreganus* and *C. helleri*: Assessing the Potential Roles of Selection and Neutral Evolutionary Processes in Shaping Venom Variation. In M. J. Dreslki, W. K. Hayes, S. J. Beaupre, & Mackessy, S. P (Eds.). *The Biology of Rattlesnakes II* (pp. 228-252). New Mexico: ECO Herpetological Publishing and Distribution, Rodeo.

Gray, R. (2021). The global fight against snake bites. BBC.

Guércio, R. A., Shevchenko, A., Shevchenko, A., López-Lozano, J. L., Paba, J., Sousa, M. V., & Ricart, C. A. (2006). *Proteome Science*, 4(1), p. 11.

Gutiérrez, J. M. (2016). Understanding and confronting snakebite envenoming: The harvest of cooperation. *Toxicon*, 109, 51-62.

Gutiérrez, J. M., Sanz, L., Flores-Días, M., Figueroa, L., Madrigal, M., Herrera, M., Villalta, M., León, G., Estrada, R., Borges, A., Alape-Girón, A., & Calvete, J. J. (2010). Impact of regional variation in *Bothrops asper* snake venom on the design of antivenoms: integrating antivenomics and neutralization approaches. *J Proteomes Res.*, 9, 564-77.

Gutiérrez, J. M., Rucaido, A., Chaves, F., Díaz, C., & Escalante, T. (2009). Experimental pathology of local tissue damage induced by *Bothrops asper* snake venom. *Toxicon*, 54(7), 958-975.

Gutiérrez, J. M., Sanz, L., Flores-Días, M., Figueroa, L., Madrigal, M., Herrera, M., Villalta, M., León, G., Estrada, R., Borges, A., Alape-Girón, A., & Calvete, J. J. (2009). Impact of regional variation in *Bothrops asper* snake venom on the design of antivenoms: integrating antivenomics and neutralization approaches. *Journal of Proteomes Research*, 9 (1): 564-77.

- Hall, J. E. (2011). *Guyton & Hall - Tratado de Fisiologia Médica* (12a. ed.). Rio de Janeiro: Elsevier.
- Hall, J. E. (2017). *Guyton & Hall - Tratado de Fisiologia Médica* (13a. ed.). Rio de Janeiro: Elsevier.
- Hanna, V. S., & Hafez, E. (2018). Synopsis of arachidonic acid metabolism: a review. *Journal of advanced research*, 11, 23-32.
- Herrera, C., Escalante, T., Voisin, M. B., Rucavado, A., Morazán, D., Macêdo, J. K., Calvete, J.J., Sanz, L., Nourshargh, S., Gutiérrez, J. M., & Fox, J. W. (2015). Tissue localization and extracellular matrix degradation by PI, PII and PIII snake venom metalloproteinases: clues on the mechanisms of venom-induced hemorrhage. *PLoS Negl Trop Dis.*, 9, e0003731.
- Herrera, C., Macêdo, J. K. A., Feoli, A., Escalante, T., Rucavado, A., Gutiérrez, J. M., & Fox, J. W. (2016). Muscle Tissue Damage Induced by the Venom of Bothrops asper: Identification of Early and Late Pathological Events through Proteomic Analysis. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 10(4), e0004599.
- Huang, T. I., & Hsieh, C. L. (2020). Effect of Traditional Chinese Medicine on Long-Term Outcomes of Snakebite in Taiwan. *Toxins*, 12(2), 132.
- Kini, R. M., & Koh, C. Y. (2016). Metalloproteases Affecting Blood Coagulation, Fibrinolysis and Platelet Aggregation from Snake Venoms: Definition and Nomenclature of Interaction Sites. *Toxins*, 8(10), p. 284.
- Kitano, E. S., Garcia, T. C., Menezes, M. C., Tashima, A. K., Zelanis, A., & Serrano, S. M. T. (2013). Cotiarinase is a novel prothrombin activator from the venom of Bothrops scotiara. *Biochimie*, 95(8), 1655-1659.
- Kochva, E., Nakar, O., & Ovadia, M. (1983). Venom Toxins: Plausible Evolution from Digestive Enzymes. *American Zoologist*, 23(2), 427-430.
- Leite-Ferreira, M. D., Rocha-Souza, M. S., Ramirez, R. R. de A., Chaves, O. S., Teles, Y. C. F., Pereira, F. de O., Braz-Filho, R., Lima, E. de O., Sarquis, R. do S.
- F. R., Silva, T. M. S. da, & Souza, M. de F. V. de. (2018). Phytochemistry investigation of Caseariaarborea (rich.) urb. (Salicaceae) and antimicrobial analysis of its diterpene. *Química Nova*, 41(6), 619-622.
- Leslie, C. C. (2015). Cytosolic phospholipase A2: physiological function and role in disease. *The Journal of Lipid Research*, 56, 1386-1402.
- Li, H., Huang, Y., Wu, X., Wu, T., Cao, Y., Wang, Q., & Pang, J. (2018). Effects of hemocoagulase agkistrodon on the coagulation factors and its procoagulant activities. *Drug design, development and therapy*, 12, 1385-1398.
- Loria, G. D., Rucavado, A., Kamiguti, A. S., Theakston, R. D. G., Fox, J. W., Alape, A., & Gutiérrez, J. M. (2003). Characterization of "basparin A", a prothrombin- activating metalloproteinase, from the venom of the snake Bothrops asper that inhibits platelet aggregation and induces defibrination and thrombosis. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 418(1), 13-24.

Luna, K. P. O. (2010). *Avaliação da resposta imune relacionada à ação dos venenos das serpentes Bothrops erythromelas e Crotalus durissus cascavella*. Tese de doutorado, Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.

Luna, K. P. O. da Silva, M. B., & Pereira, V. R. A. (2011). Clinical and immunological aspects of envenomations by Bothrops snakes. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, 17(2), 130-141.

Mackessy, S. P. (1993). Fibrinogenolytic proteases from the venoms of juvenile and adult northern pacific rattle snakes (*Crotalus viridis oreganus*). *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Comparative Biochemistry*, 106(1), 181 – 189.

Maduwage, K., & Isbister, G. K. (2014). Current treatment for venom-induced consumption coagulopathy resulting from snakebite. *PLoS neglected tropical diseases*, 8(10), e3220.

Marcolin, N. (2011). Veneno contra veneno. Há 100 anos Vital Brazil publicava “A defesa contra o ofidismo”. *Pesquisa Fapesp*, 2(18).

Markland, F. S., & Swenson, S. (2013). Snake venom metalloproteinases. *Toxicon*, 62, 3-18.

Marques, R. F. (2016). Ação de enzimas de origem vegetal (Bromelina e Ficina) sobre anticorpos produzidos por cavalos imunizados com veneno de *Bothrops jararaca*. Dissertação de mestrado, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Martelli, A., Moretti, T. A., & Santos, G. M. T. (2018). Perspectivas da utilização da *Casearia sylvestris* sw na prática clínica. *Revista Ciência & Saúde*, 3(2), 31-38.

Mathur, S., & Hoskins, C. (2017). Drug development: Lessons from nature. *Biomedical Reports*, 6(6), 612-614.

Matias, M. S., de Sousa, B. B., da Cunha Pereira, D. F., Dias, E., Mamede, C., de Queiroz, M. R., & de Oliveira, F. (2017). BaltDC: purification, characterization and infrared spectroscopy of an antiplatelet DC protein isolated from *Bothrops alternatus* snake venom. *The journal of venomous animals and toxins including tropical diseases*, 23, p. 36.

Melgarejo, A. R. (2009). Serpentes Peçonhentas do Brasil. In J. L. C. Cardoso, F. O. S. França, F. H. Wen, C. L. S. Málaque, & V. Haddad Jr. *Animais Peçonhentos no Brasil – Biologia, Clínica e Terapêutica dos Acidentes* (pp. 42-47). São Paulo: Editora Sarvier.

MG Biota. (2016). *Florística do Parque Municipal do Bairro União*. Belo Horizonte: MG Brioflora do Parque Estadual do Ibitipoca, MG. Recuperado em 10 agosto, 2019, de http://www.ief.mg.gov.br/images/stories/2016/PESQUISA_PROTECAO_BIODIVERSIDADE/MG_Biota/MG_Biota_v.9_n.2.pdf.

Minaya, M. A. B. (2012). *Avaliação das atividades farmacológicas de uma serinoprotease isolada a partir do veneno de Bothrops barnetti*. Dissertação de mestrado, Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

Miszta, A., Pelkmans, L., Lindhout, T., Krishnamoorthy, G., de Groot, P. G., Hemker, C. H., & de Laat, B. (2014). Thrombin-dependent Incorporation of von Willebrand Factor into a Fibrin Network. *The Journal of biological chemistry*, 289(52), 35979- 35986.

Modesto, J. C. de, Junqueira-de-Azevedo, I. L. M., Neves-Ferreira, A. G. C., Fritzen, M., Oliva, M. L. V., Ho, P. L., & Chudzinski-Tavassi, A. M. (2005). Insularinase A, a prothrombin activator from *Bothropsinsularis* venom, is a metalloprotease derived from a gene encoding protease and disintegrin domains. *Biological Chemistry*, 386(6), 589-600.

Molander, M., Nielsen, L., Søgaard, S., Staerk, D., Rønsted, N., Diallo, D., Chifundera, K. Z., van Staden, J., & Jäger, A. K. (2014). Hyaluronidase, phospholipase A₂ and protease inhibitory activity of plants used in traditional treatment of snakebite-induced tissue necrosis in Mali, DR Congo and South Africa. *Journal of Ethnopharmacology*, 157, 171-180.

Molander, M., Staerk, D., Mørck-Nielsen, H., Brandner, J. M., Diallo, D., Kusamba, Z. C., van Staden, J., & Jäger, A. K. (2015). Investigation of skin permeation, ex vivo inhibition of venom-induced tissue destruction, and wound healing of African plants used against snakebites. *Journal of Ethnopharmacology*, 165, 1-8.

Morita, T. (2005). Structures and functions of snake venom CLPs (C-type lectin-like proteins) with anticoagulant-, procoagulant-, and platelet-modulating activities. *Toxicon*, 45(8), 1099-1114.

Mott, M. L., Alves, O. S. F., Dias, C. E. S. B., Fernandes, C. S., & Ibañez, N. (2011). A defesa contra o ofidismo de Vital Brazil e a sua contribuição à Saúde Pública brasileira. *Cadernos de História da Ciência*, 7(2), 89-110.

Motta, Y. P. (2008). *Aspectos clínico, laboratorial e histopatológico da intoxicação experimental pelos venenos das serpentes Bothrops jararaca e Crotalus durissus terrificus em ratos Wistar tratados com antiveneno e Mikania glomerata*. Dissertação de mestrado, Faculdade De Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil.

Mouchlis, V. D., Bucher, D., McCammon, J. A., & Dennis, E. A. (2015). Membranes serve as allosteric activators of phospholipase A2, enabling it to extract, bind, and hydrolyze phospholipid substrates. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(6), E516-E525.

Mohiuddin, A. K. (2019). Chemistry of Secondary Metabolites. *Annals of Clinical Toxicology*, 2(1), e.1014.

Moura, V. M., Freitas de Sousa, L. A., Cristina Dos-Santos, M., Almeida Raposo, J. D., Evangelista Lima, A., de Oliveira, R. B. Veras Mourão, R. H. (2015). *Plants used to treat snakebites in Santarém, western Pará, Brazil: An assessment of their effectiveness in inhibiting hemorrhagic activity induced by Bothrops jararaca venom*. *Journal of Ethnopharmacology*, 2015 (161) 224–232.

Moura-da-Silva, A. M., Almeida, M. T., Portes-Junior, J. A., Nicolau, C. A., Gomes- Neto, F., & Valente, R. H. (2016). Processing of Snake Venom Metalloproteinases: Generation of Toxin Diversity and Enzyme Inactivation. *Toxins*, 8(6), p. 183.

Mukherjee, A. K., Kalita, B., & Thakur, R. (2014). Two acidic, anticoagulant PLA² isoenzymes purified from the venom of monocled cobra *Naja kaouthia* exhibit different potency to inhibit thrombin and factor Xa via phospholipids independent, non-enzymatic mechanism. *PloS one*, 9(8), e101334.

Nanjaraj, A. N., Vikram, J., Manjuanath, Y., & Angaswamy, N. (2013). Implications of Phytochemicals in Snakebite Management: Present Status and Future Prospective. *Toxin Reviews*, 33(3), 1-24.

Nanjaraj, A. N., Yariswamy, M., Joshi, V., Nataraju, A., Gowda, T. V., & Vishwanath, S. B. (2014). Implications of phytochemicals in snakebite management: present status and future prospective. *Toxin reviews*, 33(3), 60-83.

Nanjaraj, U. A. N, Yariswamy, M., Joshi, V., Suvilesh, K. N., Sumanth, M. S., Das, D., Nataraju, A., & Vishwanath, B. S. (2014). "Local and systemic toxicity of Echis carinatus venom: Neutralization by Cassia auriculata L. leaf methanol extract". *Journal of Natural Medicines*, 69(1), 111-122.

Nascimento, L. S., Carmo Júnior, U. R., & Braga, J. R. M. (2017). Perfil epidemiológico do ofidismo no estado da Bahia – Brasil (2010-2015). *South American Journal of Basic Education, Technical and Technological*, 4(2), 4-16.

Nasri, H.; Shirzad, H. (2013). Toxicity and safety of medicinal plants. *Journal of HerbMed Pharmacology*, 2(2), 21-22.

Neitzel, J. J. (2010). Enzyme Catalysis: The Serine Proteases. *Nature Education*, 3(9), p. 21.

Nuñez, V., Cid, P., Sanz, L., de La Torre, P., Angulo, Y., Lomonte, B., & Calvete, J. J. (2009). Snake venomics and antivenomics of Bothrops satrox venoms from Colombia and the Amazon regions of Brazil, Perú and Ecuador suggest the occurrence of geographic variation of venom phenotype by a trend towards paedomorphism. *Journal of Proteomics*, 73(1), 57-78.

Oliveira, C. H. M., Simão, A. A., Trento, M. V. C., César, P. H.S., & Marcussi, S. (2016, outubro 10). Inhibition of proteases and phospholipases A² from Bothrops satrox and Crotalus durissus terrificus snake venoms by ascorbic acid, vitamin E, and B-complex vitamins. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 88(3, Suppl.), 2005-2016.

Oliveira, I. S. (2016). *Proteoma de peçonhas de serpentes Crotalus durissus collilineatus: análise de variações individuais*. Dissertação de mestrado, Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Oliveira-Pardal, P. P., Pinheiro, A. C., Silva, C. T., Santos, P. R., & Gadelha, M. A. (2015). Hemorrhagic stroke in children caused by Bothrops marajoensis envenoming: a case report. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis.*, 14, 21-53.

Omidi, S., Mehrpouya, M., Oladnabi, M., Azadmehr, A., Kazemi-Lomedasht, F., et al. (2021). Venomics and antivenomics data: Current and future perspective. *Archives of Biotechnology and Biomedicine*, 5: 026-031.

Ota, A., & Ulrich, N. P. (2017). An Overview of Herbal Products and Secondary Metabolites Used for Management of Type Two Diabetes. *Frontiers in Pharmacology*, 8, p. 436.

Pérez-Gómez, A. S., Monteiro, W. M., João, G. A. P., Sousa, J. D. de B., Safe, I. P., Damian, M. M., Sachett, J. A. G., & Silva, I. M. da. (2019, julho 18). Hemorrhagic stroke following viper bites and delayed antivenom administration: three case reports from the Western Brazilian Amazon. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 52, e20190115.

Pierri, E. G., Castro, R. C., Vizioli, E. O., Ferreira, C. M. R., Cavalheiro, A. J., Tininis, A. G., Chin, C. M., & Santos, A. G. (2017). Anti-inflammatory action of ethanolic extract and clerodane diterpenes from Casearia sylvestris. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 27(4), 495-501.

Pyne, M. E., Narcissus, L., & Martin, V. (2019). Engineering Plant Secondary Metabolism in Microbial Systems. *Plant physiology*, 179(3), 844-861.

Ramamoorthy, S., & Cidlowski, J. A. (2016). Corticosteroids: Mechanisms of Action in Health and Disease. *Rheumatic diseases clinics of North America*, 42(1), 15–vii.

Resiere, D., Mégarbane, B., Valentino, R., Mehdoui, H., & Thomas, L. (2010). Bothrops lanceolatus bites: guidelines for severity assessment and emergent management. *Toxins*, 2(1), 163-73.

Rucavado, A., Escalante, T., Shannon, , Guti rrez, M , & Fox, (2011). Proteomics of Wound Exudate in Snake Venom-Induced Pathology: Search for Biomarkers ToAssess Tissue Damage and Therapeutic Success. *Journal of Proteome Research*, 10(4), 1987-2005.

Rucavado, A., Soto, M., Escalante, T., Loría, G. D., Arni, R., & Gutiérrez, J. M. (2005). Thrombocytopenia and platelet hypoaggregation induced by Bothrops asper snake venom: toxins involved and their contribution to metalloproteinase- induced pulmonary hemorrhage. *Thrombosis and Haemostasis*, 94(1), 123-31.

Sajevic, T., Leonardi, A., & Križaj, I. (2011). *Haemostatically active proteins in snake venoms*. *Toxicon*, 57(5), 627-645.

Salazar, A. M., Rodriguez-Acosta, A., Girón, M. E., Aguilar, I., & Guerrero, B. (2007). A comparative analysis of the clotting and fibrinolytic activities of the snake venom (Bothrops satrox) from different geographical areas in Venezuela. *Thrombosis Research*, 120(1), 95-104.

Salvador, M. J., Carvalho, J. E. de, Wisniewski-Jr, A., Kassuya, C. A. L., Santos, É. P., Riva, D., & Stefanello, M. E. A. (2011). Chemical composition and cytotoxic activity of the essential oil from the leaves of Casearia lasiophylla. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 21(5), 864-868.

Sanchez, E. F., Flores-Ortiz, R. J., Alvarenga, V. G., & Eble, J. A. (2017). Direct Fibrinolytic Snake Venom Metalloproteinases Affecting Hemostasis: Structural, Biochemical Features and Therapeutic Potential. *Toxins*, 9(12), p. 392.

Sanhajariya, S., Duffull, S., & Isbister, J. K. (2018). Pharmacokinetics of snake venoms. *Toxins*, 12(12), p. 73.

Sant'Anna, O A , & Faria, M. (2005). Origens da imunologia: os anti-soros e a caracterização da especificidade na resposta imune. *Revista de Medicina* (São Paulo), 84(1), 34-7.

Santos, E. D., Silva Filho, J. R., Machado, T. P., Dau, S. L., Rodriguez, R., & Motta, A. C. da. (2015). Oral fibrosarcoma in jararaca (Bothrops pubescens): anatopathological and immunohistochemical aspects. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 35(7), 664-670.

Saravia-Otten, P., Robledo, B., Escalante, T., Bonilla, L., Rucavado, A., Lomonte, B., & Gastaldello, S. (2012). Homogenates of skeletal muscle injected with snake venom inhibit myogenic differentiation in cell culture. *Muscle & Nerve*, 47(2), 202-212.

- Sartim, M. A., Costa, T. R., Laure, H. J., Espíndola, M. S., Frantz, F. G., Sorgi, C. A., Cintra, A. C., Arantes, E. C., Faccioli, L. H., Rosa, J. C., & Sampaio, S. V. (2016). Moojenactivase, a novel pro-coagulant PIId metalloprotease isolated from Bothropsmoojeni snake venom, activates coagulation factors II and X and induces tissue factor up-regulation in leukocytes. *Archives of Toxicology*, 90(5), 1261-78.
- SBH. Sociedade Brasileira de Herpetologia. (2018). Herpetologia Brasileira. *Sociedade Brasileira de Herpetologia*, 7(1), p.
- Setubal, S. S., Pontes, A. S., Furtado, J. L., Kayano, A. M., Stábeli, R. G., & Zuliani, J. P. (2011). Effect of Bothropsalternatus snake venom on macrophage phagocytosis and superoxide production: participation of protein kinase C. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, 17(4), 430-441.
- Shabbir, A., Shahzad, M., Masci, P., & Gobe, G. C. (2014). Protective activity of medicinal plants and their isolated compounds against the toxic effects from the venom of Naja (cobra) species. *Journal of Ethnopharmacology*, 157, 222–227.
- Silva, C. S. N. (2015). *Estudo da interação proteína-ligando em proteases de serina para desenvolvimento de inibidores da Uroquinase*. Dissertação de mestrado, Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa, Caparica, Portugal.
- Silva, F. S. Q. (2008). *Avaliação da pureza de soros antiofídicos brasileiros e desenvolvimento de nova metodologia para essa finalidade*. Tese de doutorado, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
- Silva, J. G. (2009). *Estudo dos efeitos do veneno de Crotalus durissus terrificus sobre o metabolismo e estresse oxidativo em fígado de ratos*. 52f. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.
- Silva Jr., N. J. (1997). *Fundamentos de Ofiologia*. Goiânia: Editora UCG.
- Silva Jr., N. J. (2016). *As Cobras-Corais do Brasil: Biologia, Taxonomia, Venenos e Envenenamentos*. (2016). Goiânia: PUC Goiás. v. 1. 369p.
- Silva Jr., N. J., & Bucaretschi, F. (2009). Mecanismos de ação do veneno elapídico e aspectos clínicos de acidentes. In J. L. C. Cardoso, F. O. S. França, F. H. Wen, C. M. S. Málaque, & V. Haddad Jr. *Animais Peçonhentos no Brasil – Biologia, Clínica e Terapêutica dos Acidentes* (pp. 116-124). São Paulo: Editora Sarvier.
- Silva, M. B., Schattner, M., Ramos, C. R. R., Junqueira-De-Azevedo, I. L. M., Guarnieri, M. C., Lazzari, M. A., & Chudzinski-Tavassi, A. M. (2003). A prothrombin activator from Bothropserythromelas (jararaca-da-seca) snake venom: characterization and molecular cloning. *Biochemical Journal*, 369(1), 129-139.
- Silva, M. M., Seneviratne, S. S., Weerakoon, D. K., & Goonasekara, C. L. (2017). Characterization of Daboia russelii and Najanaja venom neutralizing ability of an undocumented indigenous medication in Sri Lanka. *Journal of Ayurveda and integrative medicine*, 8(1), 20-26.
- Silva-Neto, A.V., Santos, W. G., Botelho, A. F. M., Diamantino, G. M. L., Soto- Blanco, B., & Melo, M. M. (2018). Use of EDTA in the treatment of local tissue damage caused by the Bothropsalternatus venom. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 70(5), 1529-1538.

Singh, P., Yasir, M., Hazarika, R., Sugunan, S., & Shrivastava, R. (2017). A Review on Venom Enzymes Neutralizing Ability of Secondary Metabolites from Medicinal Plants. *Journal of Pharmacopuncture*, 20(3), 173-178.

Soares, A., Fontes, M., & Giglio, J. (2004). Phospholipase A² Myotoxins from Bothrops Snake Venoms: Structure- Function Relationship. *Current Organic Chemistry*, 8(17), 1677-1690.

Solano, G., Segura, A., Herrera, M., Gómez, A., Villalta, M., Gutiérrez, J. M., & León, (2010). Study of the design and analytical properties of the lethality neutralization assay used to estimate antivenom potency against *Bothrops asper* snake venom. *Biologicals*, 38, 577-585.

Sousa, L. F., Nicolau, C. A., Peixoto, P. S., Bernardoni, J. L., Oliveira, S. S., Portes- Júnior, J. A., Mourão, R. H. V., Lima-dos-Santos, I., Sano-Martins, I. S., Chalkidi, M., Valente, R. H., & Moura-da-Silva, A. M. (2013). Comparison of phylogeny, venom composition and neutralization by antivenom in diverse species of *Bothrops* complex. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 10.1371/journal.pntd.0002442.

Souza, A., de Almeida Gonçalves Sachett, J., Alcântara, J. A., Freire, M., Alecrim, M. das G. C., Lacerda, M., Monteiro, W. M. (2018). Snakebites as cause of deaths in the Western Brazilian Amazon: Why and who dies? Deaths from snakebites in the Amazon. *Toxicon*, 145, 15–24.

Sulochana, A., Raveendran, D., Krishnamma, A., & Oommen, O. (2015). Ethnomedicinal plants used for snake envenomation by folk traditional practitioners from Kallar forest region of South Western Ghats, Kerala, India. *Journal of Intercultural Ethnopharmacology*, 4(1), p. 47.

Taiz, L., & Zeiger, E. (2013). *Fisiologia Vegetal* (4a. ed.). Porto Alegre: Artmed. 820p.

Tasoulis, T., & Isbister, J. K. (2017). A review and database of snake venom proteomes. *Toxins*, 9, p. 290.

Teixeira, C., Cury, Y., Moreira, V., Picolo, G., & Chaves, F. (2009). Inflammation induced by *Bothrops asper* venom. *Toxicon*, 54(7), 988-997.

Teixeira, C. de F. P., Fernandes, C. M., Zuliani, J. P., & Zamuner, S. F. (2005). Inflammatory effects of snake venom metalloproteinases. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 100(Suppl. 1), 181-184.

Thomas, R. G., & Pough, F. H. (1979). The effect of rattlesnake venom on digestion of prey. *Toxicon*, 17(3), 221-228.

Tokarnia, C. H., Brito, M. F., Barbosa, J. D., & Döbereiner, J. (2014). Quadros clínico-patológicos do envenenamento oídico por *Crotalus durissus terrificus* e *Bothrops* spp. em animais de produção. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 34(4), 301-312.

Tu, A. T. (1996). Overview of snake venom chemistry. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 391, 37-62.

Upasani, M. S., Upasani, S. V., Beldar, V. G., Beldar, C. G., & Gujarathi, P. P. (2018). Infrequent use of medicinal plants from India in snakebite treatment. *Integrative Medicine Research*, 7(1), 9-26.

Weinberger, B., Hirsch, D., Yin, K., & Spur, B. W. (2015). Lipid Mediators and Lung Function. *Comparative Biology of the Normal Lung*. Richard A. Parent. Cap. 21, 2^oEd. 403-421.

WHO. World Health Organization. (2018). *Global snakebite burden Report by the Director-General*. Seventy-first world health assembly. Provisional agenda item 12.1.

Williams, S. S., Wijesinghe, C. A., Jayamanne, S. F., Buckley, N. A., Dawson, A. H., Laloo, D. G., & de Silva, H. J. (2011). Delayed psychological morbidity associated with snakebite envenoming. *PLoS neglected tropical diseases*, 5(8), e1255.

Wink, M. (2015). Modes of Action of Herbal Medicines and Plant Secondary Metabolites. *Medicines (Basel, Switzerland)*, 2(3), 251-286. doi:10.3390/medicines2030251.

Wray, K. P., Margres, M. J., Seavey, M., & Rokyta, D. R. (2015). Early significant ontogenetic changes in snake venoms. *Toxicon*, 96, 74-81.

Yamashita, K. M. (2013). *Patogênese dos distúrbios hemostáticos sistêmicos induzidos pelo veneno da serpente Bothrops Jararaca*. Dissertação de mestrado, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Yamashita, K. M., Alves, A. F., Barbaro, K. C., & Santoro, M. L. (2014). Bothrops jararaca Venom Metalloproteinases Are Essential for Coagulopathy and Increase Plasma Tissue Factor Levels during Envenomation. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 8(5), e2814.

Yañez-Arenas, C., Arenas, A. Y., & Martínez-Ortíz, D. (2016). Epidemiological panorama of venomous snake bites in the state of Yucatan, Mexico (2003-2012). *Gaceta Médica de México*, 152, 511-6.

Yirgu, A., & Chippaux, J. P. (2019). Ethnomedicinal plants used for snakebite treatments in Ethiopia: a comprehensive overview. *The journal of venomous animals and toxins including tropical diseases*, 25, e20190017.

ÍNDICE REMISSIVO

A

- Acetilcolinesterase 86, 87, 89, 94
- Aneurisma micótico 62, 63, 64, 66
- Arteriosclerose coronária 115
- Atresia 82, 83, 84, 85

B

- Biomarcadores 102, 109, 115, 146, 147, 148, 174

C

- Captação de órgãos 117
- Cesariana 150, 152, 153, 154, 157, 158, 160
- Cicatriz 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 44
- Cirurgia 1, 3, 4, 5, 6, 8, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 42, 60, 64, 85, 104, 116, 117, 119, 120, 121, 137, 138, 203, 204, 217, 218, 219, 220, 227
- Cirurgia bariátrica 14, 15, 16, 17, 18, 19
- Cirurgia de cicatriz 1, 5, 6
- Citocinas 34, 35, 36, 148, 199, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237
- Comprometimento cognitivo 86, 147
- Cromossomo 7 60

D

- Demência 86, 87, 147, 148
- Diabetes mellitus tipo 2 14, 15, 16, 18, 104, 110, 116
- Doença da artéria coronariana 115
- Doença de Alzheimer 86, 87, 88, 91, 92, 94, 95, 96, 98, 99, 104, 145, 146, 147
- Doença inflamatória intestinal 69, 209, 213, 214
- Doenças cardiovasculares 17, 57, 115, 126

E

- Embriologia 82, 85
- Endocardite infecciosa 62, 63, 64, 65
- Estatinas 51, 52, 53, 54, 55, 56
- Estenose aórtica supravalvular 59, 60
- Evolucumab 51

Extração de catarata 21, 22, 26

Ezetimiba 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57

F

Fatores de risco 8, 11, 15, 17, 18, 52, 73, 104, 108, 125, 126, 127, 129, 147, 148, 168, 208, 210, 213

Fatores imunológicos 230

Ferida cirúrgica 1, 4, 6, 10

H

Hemodiálise 125, 126, 127, 128, 129, 130

Hipercolesterolemia 51, 54, 55, 56, 115, 116

História da cirurgia catarata 21, 22

História da medicina 21, 22

I

Implantação embrionária 229, 230, 231, 234, 235, 237

Imunossupressão 198, 199, 200, 203, 204, 205, 206, 214

Infecção por *Clostridium difficile* 208, 209, 210, 213, 214

Insuficiência cardíaca diastólica 101

Intestino primitivo 82, 83

L

Lesão cerebral 93, 133, 137

Lesões no nascimento 133

Limitação da mobilidade 101

M

Morte súbita cardíaca 125, 126, 128, 131

N

Nova terapêutica 86

P

Parada cardíaca 125, 126, 127, 128, 139

Parto vaginal 140, 141, 150, 152, 153, 155, 156, 157, 158, 159

Parturiente 150, 151, 152, 153

Pediatria 133

Peptídeos natriuréticos 101, 102, 109, 110

Perfil socioeconômico 150

Procedimentos cirúrgicos oftalmológicos 21, 22

Prognóstico 16, 68, 76, 84, 103, 127, 134, 140, 146, 198, 201, 203, 214

Q

Queimaduras 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49

R

Rabdomiólise 51, 53

Recém-nascido 132, 133, 134, 152, 157

Remissão 14, 15, 16, 17, 18, 19, 73

S

Síndrome de Williams-Beuren 59, 60

Sistema tegumentar 40

T

Tilápia do Nilo 40, 42, 46, 47

Tolerância imunológica 230, 231

Transplante cardíaco 198, 199, 200, 201, 202, 204, 206

Transplante de microbiota fecal 208, 209, 210, 214, 215

Tratamento 11, 12, 13, 16, 17, 18, 19, 21, 23, 25, 34, 36, 40, 41, 42, 45, 46, 47, 48, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 63, 64, 66, 68, 69, 74, 75, 76, 77, 82, 83, 84, 86, 88, 89, 90, 91, 92, 94, 95, 96, 98, 99, 104, 108, 118, 125, 126, 129, 132, 136, 137, 139, 140, 141, 145, 146, 147, 148, 164, 174, 180, 181, 182, 183, 185, 198, 199, 201, 203, 206, 208, 210, 213, 214, 215

U

Ureter circuncaval 117, 119, 120, 121, 122

V

Veia cava inferior bifurcada 117, 118

X

Xenoenxerto 40, 42, 45, 46

MEDICINA:

Ciências da saúde e pesquisa interdisciplinar



- 🌐 www.atenaeditora.com.br
- ✉️ contato@atenaeditora.com.br
- 📷 [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
- FACEBOOK www.facebook.com/atenaeditora.com.br

MEDICINA:

Ciências da saúde e pesquisa interdisciplinar



- 🌐 www.atenaeditora.com.br
- ✉️ contato@atenaeditora.com.br
- 📷 [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
- FACEBOOK www.facebook.com/atenaeditora.com.br