

The background of the cover features a composite image. On the left, a hand in a blue nitrile glove is adjusting the focus of a white microscope. The microscope's lens is positioned over a petri dish containing green plant leaves. To the right, a small green plant is visible. Overlaid on the right side are several chemical structures, including a complex organic molecule with a hydroxyl group (HO) and a benzene ring, and a simpler structure showing a carbonyl group (C=O) bonded to a methoxy group (O-CH3) and a methyl group (CH3).

**Conceitos e metodologias  
de integração em**  
*ciências biológicas*  
*e da saúde 2*

**Daniela Reis Joaquim de Freitas**  
(Organizadora)

 **Atena**  
Editora  
Ano 2022

A grayscale background image featuring a microscope on the left, a pair of scissors on the right, and several chemical structures overlaid. One structure is a complex polycyclic molecule with a hydroxyl group (HO-), another is a carboxylate group (O=C-CH3), and a third is a double bond structure (H-C=C-H).

**Conceitos e metodologias  
de integração em**  
*ciências biológicas*  
*e da saúde 2*

**Daniela Reis Joaquim de Freitas**  
(Organizadora)

**Atena**  
Editora  
Ano 2022

**Editora chefe**

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

**Editora executiva**

Natalia Oliveira

**Assistente editorial**

Flávia Roberta Barão

**Bibliotecária**

Janaina Ramos

**Projeto gráfico**

Bruno Oliveira

Camila Alves de Cremo

Daphynny Pamplona

Luiza Alves Batista

Natália Sandrini de Azevedo

**Imagens da capa**

iStock

**Edição de arte**

Luiza Alves Batista

2022 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2022 Os autores

Copyright da edição © 2022 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 Biológicas e da Saúde**

Profª Drª Aline Silva da Fonte Santa Rosa de Oliveira – Hospital Federal de Bonsucesso

Profª Drª Ana Beatriz Duarte Vieira – Universidade de Brasília

Profª Drª Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília

Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás



Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> 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<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira  
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco  
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> 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<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> 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 Aderval Aragão – Universidade Federal de Sergipe  
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás  
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará  
Prof. Dr. Maurilio Antonio Varavallo – Universidade Federal do Tocantins  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Natiéli Piovesan – Instituto Federaci 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<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Sheyla Mara Silva de Oliveira – Universidade do Estado do Pará  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Welma Emídio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco



## Conceitos e metodologias de integração em ciências biológicas e da saúde 2

**Diagramação:** Camila Alves de Cremo  
**Correção:** Maiara Ferreira  
**Indexação:** Amanda Kelly da Costa Veiga  
**Revisão:** Os autores  
**Organizadora:** Daniela Reis Joaquim de Freitas

### Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

C744 Conceitos e metodologias de integração em ciências biológicas e da saúde 2 / Organizadora Daniela Reis Joaquim de Freitas. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2022.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-258-0306-7

DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.067220807>

1. Saúde - Pesquisa - Metodologia. 2. Biologia. I. Freitas, Daniela Reis Joaquim de (Organizadora). II. Título.

CDD 610.72

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

**Atena Editora**

Ponta Grossa – Paraná – Brasil

Telefone: +55 (42) 3323-5493

[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)

contato@atenaeditora.com.br



**Atena**  
Editora  
Ano 2022

## 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

O conhecimento da área biológica é rico e vasto, permeando a área ambiental, industrial, médica, e de saúde. E é na área de saúde que este conhecimento adquire um olhar mais interessante: desde a triagem e descoberta de novos compostos biológicos para fabricação de medicamentos a métodos diagnóstico de doenças, bem como a importante contribuição a Educação em Saúde para prevenção e controle de doenças.

A obra “Conceitos e metodologias de integração em ciências biológicas e da saúde 2” está focada em discutir a formação do conhecimento que permeia as Ciências Biológicas e a área da Saúde, dando ao leitor uma visão plural e ampla sobre o que está se produzindo atualmente. Esta obra possui onze capítulos compostos por artigos científicos originais baseados em trabalhos de pesquisa e trabalhos de revisão bibliográfica.

Os trabalhos descritos neste livro abordam caracterização de moléculas presentes em veneno de serpentes, ou aspectos farmacológicos e etnobotânicos da flor de algodão do México, a trabalhos envolvendo alcoolismo durante a gestação e lactação a eficiência de biopolímeros na conservação de rizobactérias e aplicações de realidade virtual e realidade aumentada na saúde; etc.

Temos certeza de que esta obra enriquecerá seu conhecimento e será uma leitura muito prazerosa. A Atena Editora, prezando pela qualidade, possui diversos revisores de universidades renomadas do país para revisar suas obras. Por isto, tenha certeza de que você está com um trabalho de excelente qualidade em mãos. Esperamos que você faça bom proveito de sua leitura!

Daniela Reis Joaquim de Freitas

## SUMÁRIO

### **CAPÍTULO 1..... 1**

#### **PRINCIPAIS FÁRMACOS DESENVOLVIDOS A PARTIR DA EXTRAÇÃO DO VENENO DE SERPENTES BRASILEIRAS E SUAS APLICABILIDADES EM MEDICINA HUMANA E VETERINÁRIA**

Pablo Mota Borges  
Sônia de Avila Botton  
Tônia Magali Moraes Brum  
Lucas Lignane Bini  
Talita Helena Sibata  
Érika Mendes Palmieri  
Júlia de Carvalho Martins  
Valessa Lunkes Ely  
Lara Baccarin Ianiski  
Daniela Isabel Brayer Pereira  
Luís Antonio Sangioni

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0672208071>

### **CAPÍTULO 2..... 13**

#### **POTENCIAL TERAPÊUTICO DE FOSFOLIPASES A<sub>2</sub> ISOLADAS DE PEÇONHAS DE SERPENTES: EFEITO ANTITUMORAL E ANTIANGIOGÊNICO EM DIFERENTES LINHAGENS DE CÉLULAS TUMORAIS**

Ketleen Lucas do Carmo  
Vinícius Queiroz Oliveira  
Leonardo Oliveira Silva Bastos Andrade  
Luísa Carregosa Santos  
Jéssica Santos de Oliveira  
Samuel Cota Teixeira  
Veridiana de Melo Rodrigues  
Cristiani Baldo da Rocha  
Daiana Silva Lopes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0672208072>

### **CAPÍTULO 3..... 25**

#### **COMPOSIÇÃO QUÍMICA, ASPECTOS ETNOBIOLÓGICOS E FARMACOLÓGICOS DE *Gossypium hirsutum* L.: UMA REVISÃO**

Naiza Saraiva Farias  
Andressa Brandão de Souza  
Fernanda Santos Sousa Costa  
Maria Elenilda Paulino da Silva  
Mariana dos Santos Santana  
Monisya Oliveira Ferreira Brandão  
Luciene Ferreira de Lima  
Maria Flaviana Bezerra Morais-Braga

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0672208073>

**CAPÍTULO 4..... 46**

**MANUAL DE ABORDAGEM DA SOBRECARGA HEPÁTICA DISMETABÓLICA DE FERRO EM PACIENTES COM OBESIDADE**

Rafael Nascimento de Jesus  
Elinton Adami Chaim  
Everton Cazzo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0672208074>

**CAPÍTULO 5..... 52**

**CONSUMO CRÔNICO DE ÁLCOOL DURANTE A GESTAÇÃO E LACTAÇÃO E SEUS EFEITOS SOBRE O TIMO E BAÇO DA PROLE**

Yasmim Barbosa dos Santos  
Bruno José do Nascimento  
Érique Ricardo Alves  
Laís Caroline Silva dos Santos  
Maria Vanessa da Silva  
Anthony Marcos Gomes dos Santos  
Ismaela Maria Ferreira de Melo  
Álvaro Aguiar Coelho Teixeira  
Valéria Wanderley Teixeira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0672208075>

**CAPÍTULO 6..... 65**

**EFICIÊNCIA DE BIOPOLÍMEROS NA CONSERVAÇÃO DE CÉLULAS DE RIZOBACTÉRIAS**

Manuella Costa Sousa  
Lillian França Borges Chagas  
Kellen Ângela Oliveira de Sousa  
Celso Afonso Lima  
Ana Licia Leão Ferreira  
Milena Barreira Lopes  
Dalilla Moreira de Oliveira Moura  
Pablo Timoteo da Silva  
Letícia Bezerra de Almeida  
Aloísio Freitas Chagas Junior

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0672208076>

**CAPÍTULO 7..... 83**

**IMPACTO DOS METAIS PESADOS PARA AMBIENTES AQUÁTICOS E PARA SAÚDE HUMANA**

Joaquim Alexandre Moreira Azevedo  
Alexandre Bomfim Barros  
Aline de Moraes Amaral Barros  
Velber Xavier Nascimento  
Paulo Rogério Barbosa de Miranda  
Maria Cristina Simões Barbosa  
Camila Calado de Vasconcelos

**CAPÍTULO 8..... 90**

**AS APLICABILIDADES E INOVAÇÕES DA REALIDADE VIRTUAL E AUMENTADA COM ENFOQUE EM SAÚDE: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Caio Jorge Martins da Silva  
Juliana Raissa Oliveira Ricarte  
Xênia Maia Xenofonte Martins  
Thaynan dos Santos Dias  
Matheus Aragão Dias Firmino  
Géssica de Souza Martins  
Eumara Yana de Oliveira Ricarte

**CAPÍTULO 9..... 103**

**CLIMA ORGANIZACIONAL: CONCEITO-FERRAMENTA PARA A GESTÃO DA QUALIDADE**

Flávia Christiane de Azevedo Machado  
Suelen Ferreira de Oliveira  
Janete Lima de Castro

**CAPÍTULO 10..... 128**

**EFEITOS DO *POWERBREATHE* NO TREINAMENTO DA MUSCULATURA RESPIRATÓRIA DE ATLETAS DE BASQUETEBOL EM CADEIRA DE RODAS**

Nayane Magalhães de Andrade Oliveira  
Juliana Ribeiro Gouveia Reis

**CAPÍTULO 11..... 140**

**FEIRA DE ASTRONOMIA REALIZADA NO COLÉGIO ESTADUAL BERTHOLDO CIRILO DOS REIS**

Irineu Santos  
Antonio Delson Conceição de Jesus

**SOBRE O ORGANIZADOR..... 157**

**ÍNDICE REMISSIVO..... 158**

# CAPÍTULO 2

## POTENCIAL TERAPÊUTICO DE FOSFOLIPASES A<sub>2</sub> ISOLADAS DE PEÇONHAS DE SERPENTES: EFEITO ANTITUMORAL E ANTIANGIOGÊNICO EM DIFERENTES LINHAGENS DE CÉLULAS TUMORAIS

Data de aceite: 04/07/2022

### **Ketleen Lucas do Carmo**

Universidade Federal da Bahia (UFBA) -  
Campus Anísio Teixeira  
Vitória da Conquista- BA  
<http://lattes.cnpq.br/2128526161141189>

### **Vinícius Queiroz Oliveira**

Universidade Federal da Bahia (UFBA) -  
Campus Anísio Teixeira  
Vitória da Conquista- BA  
<http://lattes.cnpq.br/6570903227595839>

### **Leonardo Oliveira Silva Bastos Andrade**

Universidade Federal da Bahia (UFBA) -  
Campus Anísio Teixeira  
Vitória da Conquista- BA  
<http://lattes.cnpq.br/0791256576974695>

### **Luísa Carregosa Santos**

Universidade Federal da Bahia (UFBA) -  
Campus Anísio Teixeira  
Vitória da Conquista- BA  
<http://lattes.cnpq.br/5281536864864109>

### **Jéssica Santos de Oliveira**

Universidade Federal da Bahia (UFBA) -  
Campus Anísio Teixeira  
Vitória da Conquista- BA  
<http://lattes.cnpq.br/8114182374044052>

### **Samuel Cota Teixeira**

Universidade Federal de Uberlândia (UFU)  
Uberlândia- MG  
<http://lattes.cnpq.br/8802991047267203>

### **Veridiana de Melo Rodrigues**

Universidade Federal de Uberlândia (UFU)  
Uberlândia- MG  
<http://lattes.cnpq.br/6372375421254490>

### **Cristiani Baldo da Rocha**

Universidade Estadual de Londrina (UEL)  
Londrina- PR  
<http://lattes.cnpq.br/7405984333346151>

### **Daiana Silva Lopes**

Universidade Federal da Bahia (UFBA)  
Salvador- BA  
Universidade Federal da Bahia (UFBA) –  
Campus Anísio Teixeira  
Vitória da Conquista- BA  
<http://lattes.cnpq.br/8269548743726759>

**RESUMO:** O câncer é a segunda causa de morte mais importante no mundo, depois das doenças coronárias. Dados publicados para 2020 registraram uma incidência de aproximadamente 19 milhões de casos de câncer em todo o mundo, com 10 milhões de mortes. A doença é caracterizada pela divisão descontrolada de células, que escapam aos mecanismos de controle do ciclo celular e apoptose, invadindo outros tecidos e promovendo angiogênese e metástases. Além disso, as células tumorais secretam uma série de fatores angiogênicos responsáveis pela formação de novos vasos sanguíneos que suprem as necessidades tumorais. Considerando as altas taxas de mortalidade e morbidade em pacientes com câncer, a busca por novas moléculas para inibir o desenvolvimento tumoral é essencial.

Nesse contexto, fosfolipases A<sub>2</sub> isoladas de venenos de serpentes, têm sido amplamente investigadas visando o desenvolvimento de futuros fármacos para o tratamento do câncer. Neste capítulo descrevemos os principais mecanismos envolvidos no efeito antimetastático e antiangiogênico de diferentes PLA<sub>2</sub> que são capazes de inibir processos fundamentais para seu crescimento e metástase tumoral tais como adesão, migração, invasão, alterações no ciclo celular e inibição da angiogênese. Os resultados revelam o grande potencial terapêutico das PLA<sub>2</sub> no tratamento do câncer.

**PALAVRAS-CHAVE:** Fosfolipases A<sub>2</sub>, peçonhas de serpentes, câncer.

**ABSTRACT:** Cancer is the second most important cause of death in the world, after coronary heart disease. Data published in 2020 revealed an incidence of approximately 19 million cases of cancer worldwide, with 10 million of deaths. The disease is characterized by the uncontrolled division of cells, which escape the control mechanisms of the cell cycle and apoptosis, invading other tissues and promoting angiogenesis and metastases. In addition, tumor cells secrete a series of angiogenic factors responsible for the formation of new blood vessels to supply tumor needs. Considering the high rates of mortality and morbidity in cancer patients, the search for new molecules to inhibit tumor development is essential. In this context, phospholipases A2 isolated from snake venoms have been widely investigated aiming at the development of future drugs for the treatment of cancer. In this chapter we describe the main mechanisms involved in the antimetastatic and antiangiogenic effect of different PLA2 that are able to inhibit processes of growth and tumor metastasis such as adhesion, migration, invasion, changes in the cell cycle and inhibition of angiogenesis. The results reveal the great therapeutic potential of PLA2 in the treatment of cancer.

**KEYWORDS:** Phospholipases A2, snake venom, cancer.

## 1 | CÂNCER: EPIDEMIOLOGIA E TRATAMENTO

O câncer é um problema de saúde pública que atinge tanto países desenvolvidos quanto em desenvolvimento. A partir de dados do INCA, as estimativas para os anos de 2020 a 2022 apontam o surgimento de mais de 600 mil novos casos de câncer no Brasil (INCA, 2019).

O câncer é caracterizado pela divisão descontrolada de células, que escapam aos mecanismos de controle do ciclo celular e apoptose, invadindo outros tecidos, promovendo angiogênese e metástase (HANAHAN & WEINBERG, 2011; POPPER, 2016). Além disso, as células cancerosas secretam uma série de fatores angiogênicos responsáveis pela formação de novos vasos sanguíneos que suprem as demandas fisiológicas dos tumores (NIETHAMMER, et al. 2002). O estabelecimento de uma rede de suprimento sanguíneo sustentado é importante para manter o crescimento celular, assim, os tumores possuem uma vascularização exacerbada quando comparada a tecidos normais, o que é fundamental para o desenvolvimento de neoplasias. Essa neovascularização resulta da formação de microvasos derivados de células endoteliais de capilares localizados ao redor das células tumorais, processo que está intimamente ligado ao crescimento tumoral e ao

desenvolvimento de metástases (NIETHAMMER, et al. 2002).

Considerando as altas taxas de mortalidade e morbidade em pacientes com câncer, a busca por novas moléculas para inibir o desenvolvimento tumoral é essencial. Nesse contexto, as fosfolipases  $A_2$  isoladas de venenos de serpentes (svPLA<sub>2</sub>) têm sido amplamente estudadas. Esses estudos podem possibilitar uma forma de tratamento com efeitos colaterais menos expressivos, oferecendo uma melhor qualidade de vida às pessoas que convivem com o câncer no decorrer do tratamento.

## 2 | ESTRUTURA E FUNÇÃO DE FOSFOLIPASES $A_2$ ISOLADAS DE VENENOS DE SERPENTES

As enzimas presentes no grupo fosfolipase  $A_2$  (PLA<sub>2</sub>) são assim classificadas pois catalisam especificamente a hidrólise das ligações éster em glicerofosfolipídios na posição sn-2. Um dos resultados desta hidrólise é o ácido araquidônico, o qual é convertido em componentes que estão associados a diversos efeitos fisiológicos humanos, tais como distúrbios inflamatórios e cascatas de coagulação (PENG, et al. 2021).

As fosfolipases  $A_2$  são usualmente divididas em subfamílias. As PLA<sub>2</sub> presentes na peçonha de serpentes são classificadas como sPLA<sub>2</sub> (JIA, et al. 2019). As sPLA<sub>2</sub> possuem massa molecular de 14 a 18 kDa com a presença de 5 a 8 pontes dissulfeto em sua estrutura e além da semelhança estrutural, as sPLA<sub>2</sub> também dependem da ligação do íon cálcio para exercer sua atividade catalítica. As sPLA<sub>2</sub> apresentam uma extensão do grupo C-terminal e podem ser divididas em dois subgrupos. Estes subgrupos se referem a variação de um aminoácido na posição 49 desta proteína, podendo ser um aspartato (Asp49) que é a forma cataliticamente ativa desta molécula, ou pode apresentar uma lisina (Lys49), tornando-as cataliticamente inativas (NICOLAU, et al. 2017; BOLDRINI-FRANCA, et al. 2017).

As sPLA<sub>2</sub> Lys49 são desprovidas de atividade catalítica devido a inabilidade de ligação do seu sítio com o íon de cálcio (Ca<sup>2+</sup>), desta forma o mecanismo biofísico pelo qual as miotoxinas Lys49 interrompem a integridade das células ainda precisa de melhores esclarecimentos. No entanto, estudos demonstraram que pode envolver uma inserção ou penetração parcial da bicamada fosfolipídica por aminoácidos da sua região de ligação, ou uma desorganização de essa estrutura por meio de um processo de extração de fosfolipídios (LOMONTE, et al. 2012).

Desta forma, a toxicidade das sPLA<sub>2</sub> derivadas do veneno de serpentes, durante o envenenamento clínico e experimental envolve atividade miotóxica, citotóxicas, bloqueadoras neuromusculares, além de possuírem efeitos relacionados a respostas inflamatórias, como edema, quimiotaxia e ativação de leucócitos, liberação de citocinas, degranulação de mastócitos, analgesia e hiperalgesia. Porém, quando analisadas separadamente, estas moléculas podem apresentar efeitos terapêuticos e diversos estudos

têm apresentado as svPLA<sub>2</sub> com capacidade antimicrobiana, antitumoral, antiangiogênica, antiparasitária e antiviral (BAZAA, et al. 2009; SILVA, et al. 2015; AZEVEDO, et al. 2016; VASCONCELOS AZEVEDO, et al. 2019).

### 3.1 EFEITO ANTITUMORAL E ANTIANGIOGÊNICO DE FOSFOLIPASES A<sub>2</sub> DERIVADAS DO VENENO DE SERPENTE

Os venenos de serpentes são secreções biológicas altamente complexas contendo proteínas farmacologicamente ativas, tais como as PLA<sub>2</sub>. Nesta revisão nós descrevemos as principais svPLA<sub>2</sub> descritas na literatura (**Tabela 1**) que apresentam efeito antitumoral e antiangiogênico, ressaltando assim, o potencial farmacológico desta classe de toxinas.

#### 3.1 BthTX-I

A Bothropstoxin-I (BthTX-I) é uma fosfolipases A<sub>2</sub> isolada da peçonha de *Bothrops jararacussu*. Possui sua estrutura formada por uma cadeia simples de 121 resíduos de aminoácidos, com massa molecular de aproximadamente 13,8 kDa (CINTRA et al, 1993). No estudo de Torqueti et al. (2012), foi avaliado o efeito antitumoral da BthTX-I nas linhagens MCF-7 (carcinoma mamário), SK-BR-3 (carcinoma mamário) e MDA-MB-231 (carcinoma mamário). Os resultados demonstraram uma redução significativa na viabilidade das linhagens celulares testadas após tratamento com a da BthTX-I. Além disso, a BthTX-I induziu apoptose de maneira significativa nas linhagens MCF-7 e SKBR3 e necrose na linhagem MCF-7, mas não foi capaz de induzir apoptose ou necrose linhagem MDA-MB-231.

Em outro estudo de Silva *et al.* 2015, foram avaliadas as linhagens HL-60 (leucemia humana), HepG2 (carcinoma de fígado humano), PC-12 (feocromocitoma murino) e B16F10 (melanoma murino) em ensaios de citotoxicidade, apoptose, necrose e ciclo celular. No ensaio de citotoxicidade foi possível observar redução significativa da viabilidade das linhagens celulares em todos os tipos de câncer testados após tratamento com a BthTX-I. Também foi verificado que a BthTX-I não interferiu na progressão do ciclo celular nas linhagens HL-60 e HepG2. Porém, nas linhagens PC-12 e B16F10 houve aumento de células na fase G0/G1, seguido por redução de células na fase S e ausência de células na fase G2/M. Por fim, a BthTX-I foi capaz de induzir apoptose e necrose nas linhagens testadas.

#### 3.2 BthTX-II

A BthTX-II trata-se de uma PLA<sub>2</sub>-Asp49 encontrada no veneno de *Bothrops jararacussu*, muito bem descrita em sua estrutura e funções (CALDERON, et al. 2014; AZEVEDO, et al. 2019). Seu peso molecular é de 13,97 kDa, possuindo 122 resíduos de aminoácidos e ponto isoelétrico de 8,2, sendo considerada uma fosfolipase com baixa atividade quando comparada a outras PLA<sub>2</sub> básicas e ácidas de Asp49-PLA<sub>2</sub> (CALDERON,

et al. 2014;).

Em um recente trabalho publicado por Azevedo e colaboradores (2022), foi demonstrado que a BthTX-II inibiu a adesão, proliferação e migração celular de uma linhagem de células endoteliais da veia umbilical humana (HUVEC) e em co-cultura com células de adenocarcinoma de mama humano (MDA-MB-231), sendo também responsável por promover uma redução nos níveis do fator de crescimento endotelial (VEGF) durante os ensaios de angiogênese *in vitro*. Além disso, a BthTX-II também interferiu no processo angiogênico analisado pelo ensaio de germinação *ex vivo* do anel aórtico, inibindo a angiogênese.

Neste estudo ainda foram analisadas as atividades antiangiogênicas e de supressão tumoral *in vivo* a partir da linhagem de células MDA-MB-231 com Matrigel injetado na membrana corioalantóica de embrião de galinha (CAM) com BthTX-II, indicando uma redução significativa no calibre do vaso e sobre o peso e tamanho dos tumores (AZEVEDO, et al. 2022).

### 3.3 BnSP-6

A BnSP-6 é uma fosfolipases  $A_2$  isolada da peçonha da serpente *Bothrops pauloensis*, possui uma massa molecular de 13,42 kDa, com 122 resíduos de aminoácidos na sua forma dimérica (RODRIGUES, et al. 1998; MAGRO, et al. 2003;). No estudo de Silva *et al.* 2018, foram avaliadas as linhagens de câncer de mama humano, MDA-MB-231, MCF-7 e a linhagem não tumorigênica, MCF10A. Neste estudo foi comprovado que a BnSP-6, apresentou efeito citotóxico nas linhagens tumorais e um menor efeito na linhagem não tumoral. Além disso, foi observado que a toxina teve efeito genotóxico na linhagem MDA-MB-231 e promoveu alterações no ciclo celular na linhagem MDA-MB-231, induzindo diminuição na fase G1 e aumento na fase G2/M.

No estudo realizado por Azevedo *et al.* 2015, foi utilizada a linhagem de câncer de mama humano, MDA-MB-231 e a linhagem de mama não tumorigênica, MCF10A. Neste trabalho, a BnSP-6 foi utilizada como tratamento e ficou comprovada sua eficácia em diminuir significativamente a viabilidade celular, a adesão celular, a migração celular, além de induzir processo autofágico e apoptótico nas células da linhagem MDA-MB-231.

No estudo conduzido por Polloni *et al.* 2021, foi utilizada a toxina BnSP-7, fosfolipase homóloga à BnSP-6, em linhagem endotelial HUVEC. No trabalho em questão a toxina foi capaz de diminuir significativamente a viabilidade celular, a formação de colônias de células, a adesão celular, a migração celular, alteração no ciclo celular, além de formação de vasos *in vitro*, *ex vivo* e redução dos níveis de VEGF.

### 3.4 MVL-PLA<sub>2</sub>

A MVL-PLA<sub>2</sub> é uma fosfolipase do tipo Asp49 isolada do veneno de *Macrovipera lebetina* e pertence ao grupo IID das enzimas PLA<sub>2</sub>. Essa proteína possui massa molecular

de aproximadamente 14 kDa e 122 resíduos de aminoácidos, incluindo 14 cisteínas (BAZAA, et al. 2009). Um dos primeiros estudos descrevendo suas atividades foram do Bazaa e colaboradores (2009), que avaliaram o efeito antitumoral e antiangiogênico da MVL-PLA<sub>2</sub> em linhagens de células IGR39 (melanoma), HT1080 (fibrossarcoma) e HT29-D4 (adenocarcinoma colorretal). Foi demonstrado que a MVL-PLA<sub>2</sub> exibiu um efeito inibitório, independente da sua atividade catalítica, na adesão e migração das células tumorais. Esse efeito deu-se por meio da inibição específica das integrinas  $\alpha 5\beta 1$ ,  $\alpha v\beta 3$  e  $\alpha v\beta 6$ .

Em outro trabalho publicado por Bazaa e seus colaboradores (2010), foi avaliado o impacto da inibição de integrinas pela MVL-PLA<sub>2</sub> no comportamento das células endoteliais vasculares (HMEC-1). Os resultados demonstraram que a MVL-PLA<sub>2</sub> inibe a adesão e migração das células endoteliais e elimina a angiogênese tanto *in vitro* como *in vivo* e também aumenta a dinâmica dos microtúbulos, levando a alterações na formação de aderências focais, sugerindo que isso poderia explicar seu efeito na angiogênese (BAZAA, et al. 2010).

### 3.5 Crotoxina (CTX)

A crotoxina (CTX), principal toxina do veneno da *Crotalus durissus terrificus*, foi a primeira proteína ofídica a ser purificada e cristalizada, em 1938 (SLOTTA, 1938). A crotoxina trata-se de uma  $\beta$ -neurotoxina heterodimérica que consiste em uma fosfolipase A<sub>2</sub> básica e um componente ácido não enzimático e não tóxico, denominado crotapotina (SAMPAIO, et al. 2010). As atividades biológicas mais comumente atribuídas à crotoxina incluem miotoxicidade (SALVINI, et al. 2001; GUTIÉRREZ, et al. 2008), cardiotoxicidade (HERNÁNDEZ, et al. 2007), neurotoxicidade (CARDI, et al. 1992) e nefrotoxicidade (AMORA, et al. 2006). Contudo, diversos estudos divulgados nos últimos anos mostraram que a crotoxina também possui ações antimicrobianas, antitumorais, antiangiogênicas e analgésicas (SAMPAIO, et al. 2010).

Além das atividades farmacológicas bem conhecidas, numerosos estudos nos últimos anos mostraram que a crotoxina também possui uma gama de ações não relacionadas às suas atividades clássicas. Trabalhos anteriores demonstraram que a crotoxina possui atividade antitumoral *in vivo* e *in vitro* e interferindo no crescimento tumoral modificando processos celulares seletivos associados ao crescimento celular (CURA, et al. 2002; WANG, et al. 2012).

No estudo realizado por Wang e colaboradores (2012), foi investigado o efeito antitumoral da CTX na linhagem celular de câncer de pulmão humano SK-MES-1 resistente à inibidores de tirosina quinase do fator de crescimento epidérmico. Os resultados demonstraram que a crotoxina interrompeu a fase G1 do ciclo celular e regulou a proteína p-JNK resultando na apoptose das células tumorais. A ação da CTX foi comparada ao fármaco gefinitib (Iressa), e a combinação de ambos inibiram a viabilidade e proliferação de células SK-MES-1 de forma dependente da dose e do tempo, aumentando significativamente

a atividade antitumoral de Iressa. Estudos realizados *in vivo* revelaram que a CTX causou danos aumentados aos vasos sanguíneos e reduziu o tamanho do tumor quando combinado com Iressa, indicando que a CTX pode potencializar o efeito antitumoral dos inibidores da tirosina quinase em células com resistência adquirida (WANG, et al. 2012).

Em outro trabalho, Almeida e colaboradores (2021) estudaram os mecanismos biológicos por trás dos efeitos anticancerígenos da crotoxina B (CTX) em uma linhagem celular de câncer de mama com superexpressão de ER+ aromatase (células MCF-7aro). A partir desse estudo, foi revelado que a CTX prejudica o crescimento das células MCF-7aro, através de uma parada do ciclo celular na fase G2/M, inibição da via ERK1/2 e por apoptose pela ativação da caspase-8. Além disso, a crotoxina B pode ser considerada um composto natural seguro, pois não afetou células não cancerosas e mostrou apenas efeitos anti-crescimento em células de câncer de mama (ALMEIDA, et al. 2021).

Espécie	svPLA <sub>2</sub> /Classe	Linhagem celular	IC50/ Concentração	Efeito (Interferência)	Referências	
<i>Bothrops jararacussu</i>	Bothropstoxin-I (BthTX-I) / IIA	MCF-7	12, 25, 51, 102, 204, 409 µg/mL	Citotoxicidade	TORQUETI <i>et al.</i> , 2012	
			102 µg/mL	Apoptose		
			102 µg/mL	Necrose		
		SK-BR-3	12, 25, 51, 102, 204, 409 µg/mL	Citotoxicidade		
			102 µg/mL	Apoptose		
			102 µg/mL	Necrose		
		MDA-MB-231	12, 25, 51, 102, 204, 409 µg/mL	Citotoxicidade		
			102 µg/mL	Apoptose		
			102 µg/mL	Necrose		
		HL-60	5, 10, 25, 50, 100 µg/mL	Citotoxicidade		SAMPAIO <i>et al.</i> , 2015
			25, 50, 100 µg/mL	Necrose		
			25, 50, 100 µg/mL	Apoptose		
		HepG2	5, 10, 25, 50, 100 µg/mL	Citotoxicidade		
			25, 50, 100 µg/mL	Necrose		
			25, 50, 100 µg/mL	Apoptose		
		PC-12	5, 10, 25, 50, 100 µg/mL	Citotoxicidade		
			5, 10, 25, 50, 100 µg/mL	Ciclo celular		
			25, 50, 100 µg/mL	Apoptose		
			25, 50, 100 µg/mL	Necrose		
		B16F10	5, 10, 25, 50, 100 µg/mL	Citotoxicidade		
5, 10, 25, 50, 100 µg/mL	Ciclo celular					
25, 50, 100 µg/mL	Necrose					
25, 50, 100 µg/mL	Apoptose					

	Bothropstoxin-II (BthTX-II) / IIA	HUVEC	12,5, 25 e 50 µg/mL	Citotoxicidade	AZEVEDO <i>et al.</i> , 2022
			10 e 50 µg/mL	Ciclo celular	
			50 µg/mL	Adesão	
			1, 10, 25 e 50 µg/mL	Migração	
		MDA-MB-231	10 e 50 µg/mL	Angiogênese	AZEVEDO <i>et al.</i> , 2019
			2,5, 10, 25, 50 µg/mL	Adesão	
			10 e 50 µg/mL	Invasão	
			10 e 50 µg/mL	Migração	
<i>Bothrops pauloensis</i>	BnSP-6/BnSP-7 IIA	MDA-MB-231	25, 50 e 100 µg/mL	Genotoxicidade	SILVA <i>et al.</i> , 2018
			50 µg/mL	Ciclo celular	
			52.24 µg/mL (IC50)	Citotoxicidade	
		MCF-7	6,25, 12,5 25. 50, 100 µg/mL		
		MCF10A	6,25, 12,5 25. 50, 100 µg/mL		
		MDA-MB-231	3,12 6,25, 12,5 25, 50 µg/mL	Citotoxicidade	YONEYAMA <i>et al.</i> , 2015
			3,12 6,25, 12,5 25, 50 µg/mL	Adesão	
			50 µg/mL	Migração	
			10, 50 µg/mL	Apoptose	
		MCF10A	3,12, 6,25, 12,5 25, 50 µg/mL	Citotoxicidade	
			50 µg/mL	Migração	
		HUVEC	0,182, 0,364, 0,728, 1,45, 2,9, 5,8µM	Citotoxicidade	POLLONI <i>et al.</i> , 2021
0,364, 0,728, 1,45, 2,9, 5,8µM	Adesão				
0,728, 2,9µM	Migração				
2,9µM	Angiogênese				
<i>Macrovipera lebetina</i>	MVL-PLA2 / IID	IGR39	2 µg/mL	Adesão	BAZAA <i>et al.</i> , 2009
			2 µg/mL	Migração	
		HT1080 HT1080	2 µg/mL	Adesão	
			2 µg/mL	Migração	
		HT29-D4	1 µg/mL	Adesão	
			1 µg/mL		
		HMEC-1	0,17 - 0,25 µg/mL	Migração	BAZAA <i>et al.</i> , 2010
			0,25 µg/mL		
0,05, 0,1 e 0,5 µg/mL	Angiogênese				

<i>Crotalus durissus terrificus</i>	Crotoxina (CTX) / IIA	SK-MES-1	12.5, 25, 50 e 100 µg/mL	Apoptose	WANG <i>et al.</i> , 2012
		MCF-7aro	2,5 e 5 µg/mL		Ciclo celular
			5 µg/mL		

Linhagens celulares tumorais: B16F10 (melanoma murino), HepG2 (carcinoma de fígado humano), HL-60 (leucemia humana), HT1080 (fibrossarcoma), HT29-D4 (adenocarcinoma colorretal), IGR39 (melanoma), MCF-7 (carcinoma mamário), MCF-7aro (carcinoma mamário com superexpressão de ER+ aromatase), MDA-MB-231 (carcinoma mamário), PC-12 (feocromocitoma murino), SK-BR-3 (carcinoma mamário) e SK-MES-1 (carcinoma de pulmão humano resistente à inibidores de tirosina quinase). Linhagens celulares não tumorais: HMEC-1 (célula endotelial microvascular dérmica), HUVEC (células endoteliais do cordão umbilical humano) e MCF10A (células epiteliais da glândula mamária).

Tabela 1: Atividade antitumoral e antiangiogênica de PLA<sub>2</sub> de peçonha de serpentes

## 4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Devido ao seu grande potencial biotecnológico, os venenos de serpentes têm sido amplamente estudados com o intuito de descobrir compostos bioativos para o tratamento de doenças, incluindo o câncer. As PLA<sub>2</sub> induzem várias ações farmacológicas e numerosos estudos têm se concentrado em determinar seu efeito antitumoral e antiangiogênico. Os trabalhos discutidos nesta revisão demonstram a importância médica das PLA<sub>2</sub>, indicando seu potencial uso como ferramentas de identificação de alvos farmacológicos e como um protótipo para o desenvolvimento de novas terapias anticâncer.

## REFERÊNCIAS

ALMEIDA, C. F. *et al.* **The anti-cancer potential of crotoxin in estrogen receptor-positive breast cancer: Its effects and mechanism of action**, *Toxicon*, Volume 200, 2021, Pages 69-77. Doi. org/10.1016/j.toxicon.2021.07.003.

AZEVEDO, F. V. P. V. *et al.* **Antitumor and antimetastatic effects of PLA<sub>2</sub>-BthTX-II from *Bothrops jararacussu* venom on human breast cancer cells**. *International journal of biological macromolecules*, v. 135, p. 261-273, 2019.

AZEVEDO, F. V. P. V. *et al.* **Human breast cancer cell death induced by BnSP-6, a Lys-49 PLA<sub>2</sub> homologue from *Bothrops pauloensis* venom**. *International journal of biological macromolecules*, v. 82, p. 671-677, 2016.

AZEVEDO, F. V. P. V.; LOPES, D.S.; ZÓIA, M. A. P.; CORREIA, L. I. V.; SAITO, N.; FONSECA, B. B.; POLLONI, L.; TEIXEIRA, S. C.; GOULART, L. R.; ÁVILA, V. M. R. **A New Approach to Inhibiting Triple-Negative Breast Cancer: In Vitro, Ex Vivo and In Vivo Antiangiogenic Effect of BthTx-II, a PLA<sub>2</sub>-A<sub>sp</sub>-49 from *Bothrops jararacussu* Venom**. *BIOMOLECULES*, v. 12, p. 258, 2022

AZEVEDO, F. V.; LOPES, D. S.; GIMENES, S. N. C.; ACHÊ, D. C.; VECCHI, L.; ALVES, P. T.; GUIMARÃES, D. O.; RODRIGUES, R. S.; GOULART, L. R.; RODRIGUES, V. M. *et al.* **Antitumor and antimetastatic effects of PLA2 -BthTX-II from *Bothrops jararacussu* venom on human breast cancer cells.** *Int. J. Biol. Macromol.* 2019, 82, 671–677.

BAZAA, A. *et al.* **MVL-PLA2, a phospholipase A2 from *Macrovipera lebetina transmediterranea* venom, inhibits tumor cells adhesion and migration.** *Matrix Biology*, Volume 28, Issue 4, 2009, Pages 188-193, doi:10.1016/j.matbio.2009.03.007.

BAZAA, A. *et al.* **MVL-PLA2, a Snake Venom Phospholipase A2, Inhibits Angiogenesis through an Increase in Microtubule Dynamics and Disorganization of Focal Adhesions.** *PLOS ONE* 5(4): e10124. doi: 10.1371/journal.pone.0010124

BEZERRA, P. H. A.; FERREIRA, I. M.; FRANCESCHI, B. T.; BIANCHINI, F.; AMBRÓSIO, L.; CINTRA, A. C. O.; SAMPAIO, S. V.; CASTRO, F. A.; TORQUETI, M. R. **BthTX-I from *Bothrops jararacussu* induces apoptosis in human breast cancer cell lines and decreases cancer stem cell subpopulation.** *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis.* 2019 Jul 29;25:e20190010. doi: 10.1590/1678-9199-JVATITD-2019-0010. PMID:31384244; PMCID: PMC6665320.

BOLDRINI-FRANCA, J. *et al.* **Minor snake venom proteins: Structure, function and potential applications.** *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, v. 1861, n. 4, p. 824-838, 2017.

CALDERON, L. A.; SOBRINHO, J. C.; ZAQUEO, K. D.; DE MOURA, A. A.; GRABNER, A. N.; MAZZI, M. V.; MARCUSSI, S.; NOMIZO, A.; FERNANDES, C. F.; ZULIANI, J. P. *et al.* **Antitumoral activity of snake venom proteins: New trends in cancer therapy.** *BioMed Res. Int.* 2014, 2014, 203639.

CINTRA, A. C.; MARANGONI, S.; OLIVEIRA, B.; GIGLIO, J. R. **Bothropstoxin-I: amino acid sequence and function.** *J Protein Chem.* 1993 Feb;12(1):57-64. doi: 10.1007/BF01024915. PMID: 8427634.

GUTIÉRREZ, V. P. *et al.* **Crotalphine induces potent antinociception in neuropathic pain by acting at peripheral opioid receptors.** *Eur. J. Pharmacol.*, 594 (2008), pp. 84-92.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. **Hallmarks of cancer: the next generation.** v.144.5, p. 646-674, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21376230/>. Acesso em 24/12/21.

INCA, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa de 2020: incidência de câncer no Brasil.** Rio de Janeiro: INCA, 2019.

JIA, Y. *et al.* **Rapid identification of phospholipase A2 transcripts from snake venoms.** *Toxins*, v. 11, n. 2, p. 69, 2019.

JUNIOR, N. L. S. **Bioprospeção e desenvolvimento sustentável.** *Desafios do Desenvolvimento*, Brasília, v.76, n.1, p. 87, ago./set. 2012. Disponível em: [https://www.ipea.gov.br/desafios/images/stories/PDFs/desafios073\\_completa.pdf](https://www.ipea.gov.br/desafios/images/stories/PDFs/desafios073_completa.pdf). Acesso em: 25/12/21.

LOMONTE, B.; RANGEL, J. **Snake venom Lys49 myotoxins: from phospholipases A2 to non-enzymatic membrane disruptors.** *Toxicon*, v. 60, n. 4, p. 520-530, 2012.

MAGRO, A. J.; SOARES, A. M.; GIGLIO, J. R.; FONTES, M. R. **Crystal structures of BnSP-7 and BnSP-6, two Lys49-phospholipases A(2): quaternary structure and inhibition mechanism insights.** *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2003; 311(3): 713-720.

NICOLAU, C. A. *et al.* **An in-depth snake venom proteopeptidome characterization: Benchmarking *Bothrops jararaca***. *Journal of proteomics*, v. 151, p. 214-231, 2017.

NIETHAMMER, A. G *et al.* **A DNA vaccine against VEGF receptor 2 prevents effective angiogenesis and inhibits tumor growth**. *Nature Medicine*. 2002; 8(12): 1369-1375.

PINHO, M. S. L., *Angiogênese: O Gatilho Proliferativo*. *Revista Brasileira de Coloproctologia*, 2005, v. 25, n. 4, p. 396-402.

PENG, Z. *et al.* **Phospholipase A2 superfamily in cancer**. *Cancer Letters*, v. 497, p.165-177, 2021.

PÉREZ-PEINADO, C; DEFAUS, C; ABREU. **Hitchhiking with Nature: Snake Venom Peptides to Fight Cancer and Superbugs**. *Toxins*, 2020, 12(4), 255. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/toxins12040255>.

POLLONI, L; AZEVEDO, F; TEIXEIRA, S. C.; MOURA, E; COSTA, T. R; GIMENES, S; CORREIA, L; FREITAS, V; YONEYAMA, K; RODRIGUES, R. S; LOPES, D. S; & RODRIGUES, V. M. (2021). **Antiangiogenic effects of phospholipase A2 Lys49 BnSP-7 from *Bothrops pauloensis* snake venom on endothelial cells: An in vitro and ex vivo approach**. *Toxicology in vitro : an international journal published in association with BIBRA*, 72, 105099. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2021.105099>

POPPER, H. H. **Progression and metastasis of lung cancer**. *Cancer Metastasis Reviews*. 2016; 35: 75-91.

RODRIGUES, V. M; SOARES, A. M; MANCIN, A. C; FONTES, M. R; HOMSI-BRANDEBURGO, M. I; GIGLIO, J. R. **Geographic variations in the composition of myotoxins from *Bothrops neuwiedi* snake venoms: biochemical characterization and biological activity**. *Comparative biochemistry and physiology Part A, Molecular & integrative physiology*. 1998; 121(3): 215- 222.

RODRIGUES, V; LOPES, D. S; CASTANHEIRA, L; GIMENES, S; SOUZA, D; ACHÊ, D; BORGES, I; YONEYAMA, K; RODRIGUES, R. ***Bothrops pauloensis* Snake Venom Toxins: The Search for New Therapeutic Models**. *Curr. Top. Med. Chem.* 2015, 15, 670–684.

SAMPAIO, S. *et al.* **Crotoxin: Novel activities for a classic  $\beta$ -neurotoxin**, *Toxicon*, Volume 55, Issue 6, 2010, Pages 1045-1060. [doi.org/10.1016/j.toxicon.2010.01.011](https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2010.01.011).

SILVA, C. P. *et al.* **Antitumor potential of the myotoxin BthTX-I from *Bothrops jararacussu* snake venom: evaluation of cell cycle alterations and death mechanisms induced in tumor cell lines**. *Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases*, v. 21, 2015. doi: 10.1186/s40409-015-0044-5. PMID: 26539212; PMCID: PMC4632473.

SILVA, M. A; LOPES, D. S; TEIXEIRA, S. C; GIMENES, S. N. C; AZEVEDO, F. V. P. V; POLLONI, L; BORGES, B. C; SILVA, M. S; BARBOSA, M. J; OLIVEIRA, J. R. J; ELIAS, M.C; SILVA, C. V; YONEYAMA, K. A. G; RODRIGUES, V. M; RODRIGUES, R.S. **Genotoxic effects of BnSP-6, a Lys-49 phospholipase A 2 (PLA 2 ) homologue from *Bothrops pauloensis* snake venom on MDA-MB-231 breast cancer cells**. *Int J Biol Macromol*. 2018. Oct 15;118(Pt A):311-319. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.06.082. Epub 2018 Jun 18. PMID: 29920366.

SLOTTA, K. H. **A crotoxina: Primeira substância pura dos venenos ofídicos.** *An Acad Bras Cienc Rio de Janeiro*, 10,(1938), 195-209.

WANG, J-H. *et al.* **Crotoxin enhances the antitumor activity of gefinitib (Iressa) in SK-MES-1 human lung squamous carcinoma cells**, ONCOLOGY REPORTS 27: 1341-1347, 2012. DOI: 10.3892/or.2012.1677

## ÍNDICE REMISSIVO

### A

Administração dos serviços de saúde 103

Ambientes aquáticos 83, 85

Astronomia 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 151, 152, 153, 154, 155, 156

### B

Basquetebol 128, 129, 130, 131, 136, 137, 138

Bioatividade medicinal 26

### C

Câncer 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 35, 38, 39, 55, 56, 62, 87

Captopril 2, 3, 4, 6, 7

Cirurgia bariátrica 46, 47, 50

Cola-de-fibrina 2

Conservante 66, 68, 75

Cultura organizacional 103, 104, 112

### D

Derivação gástrica 46

### E

Ecossistemas 83, 84, 85, 87

Efeito antitumoral 13, 16, 18, 19, 21

Elementos traço 83, 84, 85, 89

Ensino 98, 122, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 147, 148, 149, 150, 155, 156

Etilismo 53

### F

Feira de Ciência 140, 145, 146, 151, 152, 154

Fisioterapia 128, 138, 139

Fitoquímica 26

Fosfolípases A<sub>2</sub> 13, 14, 15, 16, 17

### G

Gestação 52, 53, 55, 56, 57, 58, 62

Gestão do conhecimento 103, 106, 109, 110, 111, 112, 119, 125

*Glycine max* 65, 66, 70, 71, 72, 73, 74, 76, 77, 80, 81, 82

*Gossypium hirsutum* 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 35, 36, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 80

## H

Hiperferritinemia 46

## I

Inoculante 65, 66, 68, 69, 71, 73, 75, 76, 77, 78

## L

Lactação 52, 53, 54, 55, 56

## M

Malvaceae 25, 26, 27

Maquete 140

Metais pesados 83, 85, 86, 87, 88, 89

Músculos respiratórios 128, 129, 130, 131, 136

## O

Obesidade 46, 47, 48, 49, 50

## P

Peçonhas de serpentes 3, 13, 14

Poluição 83, 84, 85, 86

## R

Realidade aumentada 90, 91, 94, 96, 99, 101, 102

Realidade virtual 90, 91, 92, 93, 94, 96, 98, 99, 100, 101, 102

Rizobactérias 65, 66, 68, 78, 79

## S

Sistema Linfoide 53

Sobrecarga de ferro 46, 49, 50

Soro-antiofidico 2

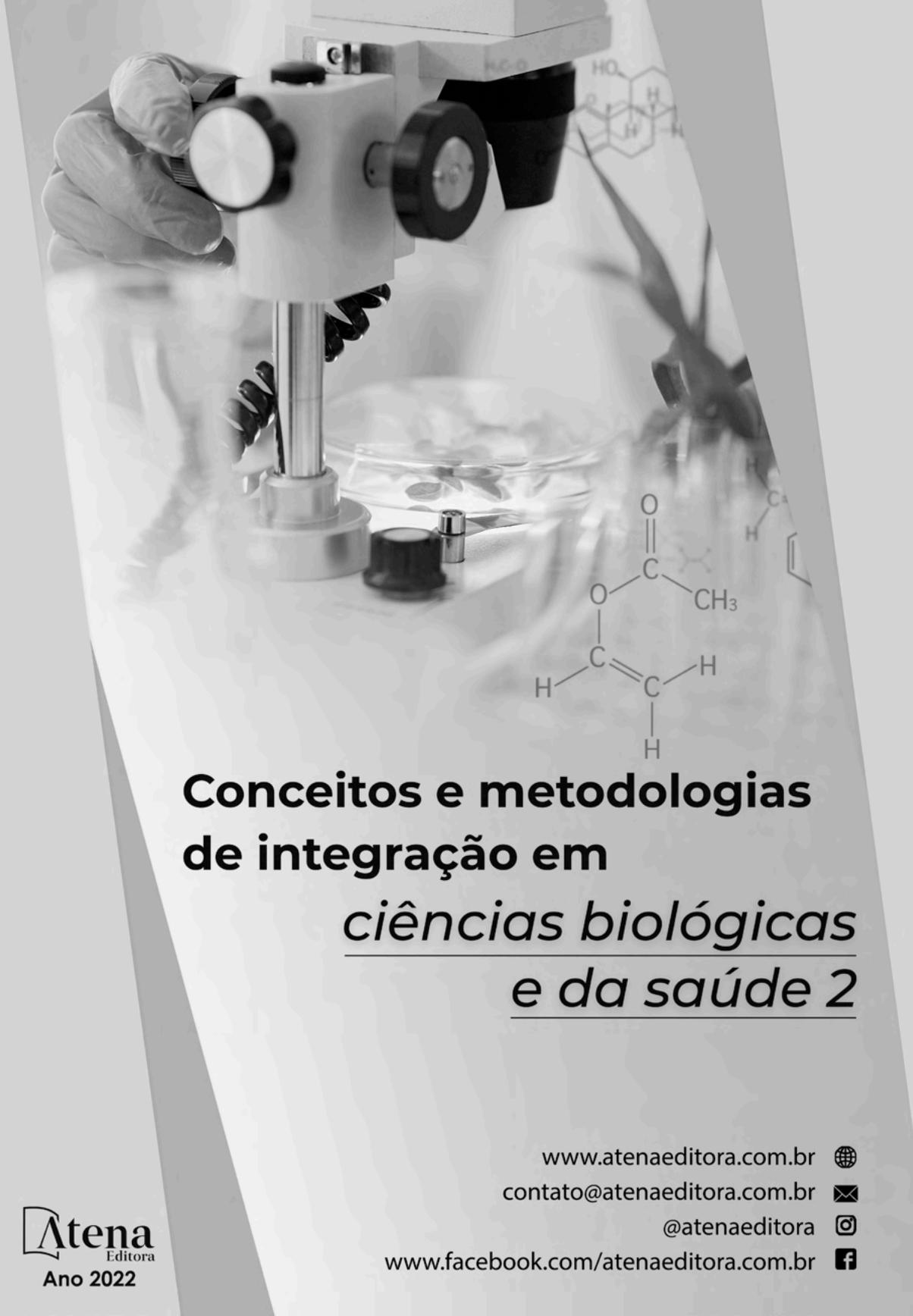
## T

Toxinas-animais 2

Treinamento muscular 128, 129, 131, 135, 139

## V

Venenos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 14, 15, 16, 21, 24



**Conceitos e metodologias  
de integração em**  
*ciências biológicas*  
*e da saúde 2*

[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br) 

[contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br) 

@atenaeditora 

[www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br) 



**Conceitos e metodologias  
de integração em**  
*ciências biológicas*  
*e da saúde 2*

[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br) 

[contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br) 

@atenaeditora 

[www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br) 