

# O potencial terapêutico das toxinas ofídicas brasileiras e as pesquisas clínicas para o desenvolvimento de novos medicamentos

The therapeutic potential of Brazilian snake toxins and clinical research for the development of new drugs

Maria Gabriella Conceição<sup>1</sup> , Maria Gabriela Xavier de Oliveira<sup>2</sup> , Luis Lopez Martinez<sup>1</sup> 

## RESUMO

**Introdução:** O acidente ofídico ou ofidismo é caracterizado pelo envenenamento decorrente da picada ou mordida de serpentes. Esses acidentes com seres humanos representam um grave problema de saúde pública para as regiões tropicais e subtropicais de países em desenvolvimento. **Objetivo:** Visto que as moléculas encontradas na composição dos venenos são excelentes ferramentas de pesquisa para descobrir novos medicamentos, principalmente no tratamento farmacológico eficaz contra a dor, este trabalho teve como objetivo discutir a importância das principais toxinas ofídicas avaliadas em pesquisas clínicas para a produção de medicamentos e soros antiofídicos e identificar na literatura potenciais compostos presentes no veneno de serpentes brasileiras para a criação de novos fármacos. **Método:** O trabalho utilizou o método de revisão integrativa da literatura. **Resultados:** Com base nos dados obtidos após a busca e seleção dos artigos, a análise dos resultados evidenciou, estatisticamente, que houve um significativo aumento de publicações científicas em relação ao estudo e à exploração de toxinas ofídicas de serpentes brasileiras. Por outro lado, ao longo dos anos, poucos ensaios clínicos foram realizados com essas moléculas visando ao teste de seu potencial farmacológico, tal como testes de segurança e eficácia para permitir a implementação de novos fármacos no mercado. Com relação à Cochrane, base de Registro Central de Ensaios Controlados, desde 1990, foram encontrados dez estudos clínicos envolvendo as toxinas ofídicas de gêneros de serpentes brasileiras. Destes, apenas seis foram realizados no Brasil, e entre as toxinas ofídicas mais utilizadas nos ensaios clínicos estão as do veneno do gênero *Bothrops* e *Crotalus*. No que se refere a base de dados Clinicaltrials.gov, foram encontrados quatro ensaios clínicos relacionados as toxinas ofídicas de gêneros de serpentes brasileiras, sendo que nenhum foi realizado no Brasil. No que se refere à base de dados SciELO, não foi encontrado nenhum estudo clínico sobre o tema. Já na base de dados PubMed, poucas publicações foram encontradas com os descritores utilizados pois muitas estavam associadas às variações e às manifestações clínicas em seres humanos com base na inoculação venenos de serpentes brasileiras. Entretanto, dos 14 encontrados, seis artigos apresentaram possíveis aspectos inovadores para a aplicação das toxinas em indústrias farmacêuticas. Por fim, a busca na Biblioteca Virtual em Saúde exibiu artigos científicos com temáticas inovadoras que contribuem para os avanços biotecnológicos no campo da toxicologia com base na avaliação de diferentes toxinas ofídicas dos principais gêneros de serpentes encontradas no Brasil. **Conclusão:** Os venenos de serpentes brasileiras são uma rica fonte de moléculas bioativas contendo peptídeos, proteínas e enzimas com importantes atividades farmacológicas. É evidente que esses compostos possuem um grande potencial terapêutico, mas ainda longe de ser adequadamente explorado. Ao se analisarem os resultados encontrados em todas as bases de dados pesquisadas, nota-se maior prevalência de estudos acadêmicos de farmacologia básica focados na caracterização e(ou) exploração de moléculas ofídicas e poucos estudos clínicos Fase I, II ou III para o desenvolvimento de medicamentos ou produtos potencialmente passíveis de registro junto às agências regulatórias. Ainda que venenos de serpentes tenham sido foco de investigação em vários países, no Brasil foram encontradas poucas pesquisas clínicas com as toxinas ofídicas. Apesar disso, nota-se um recente interesse em toxicologia e avanços tecnológicos nesse campo de atuação. Uma possível solução para a falta de investimentos nessa área seria a colaboração internacional multidisciplinar entre centros de pesquisa e indústrias para a produção de antivenenos e novos medicamentos.

**Palavras-chave:** veneno, serpentes, Brasil, pesquisa biomédica, estudo clínico, indústria farmacêutica.

<sup>1</sup>Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, Curso de Pós-Graduação Lato Sensu em Pesquisa Clínica e Medical Affairs – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>2</sup>Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas – São Paulo (SP), Brasil.

Trabalho realizado: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Curso de Pós-Graduação Lato Sensu em Pesquisa Clínica e Medical Affairs. São Paulo - SP - Brasil

Endereço para correspondência: Maria Gabriella Conceição. Rua Cristalino Rolim de Freitas, 129 - Jurubatuba, 04696-310 - São Paulo (SP), Brasil. E-mail: mariagabriellavet@yahoo.com

Trabalho recebido: 29/11/2022. Trabalho aprovado: 30/05/2023. Trabalho publicado: XXXXX

Editor Responsável: Prof. Dr. Eitan Naaman Berezin (Editor-Chefe)

## ABSTRACT

**Introduction** The Ophidic Accident or Ophidism is characterized by poisoning due to the bite or bite of snakes. These accidents with humans represent a serious public health problem for the tropical and subtropical regions of developing countries. **Objective:** Since the molecules found in poisons are excellent research tools to discover new medicines, especially in effective pharmaceutical treatment, this work aimed to discuss the pharmaceutical importance of the main ophidic toxins evaluated in clinical research for drug production and antiophidic serums and to identify, in the literature, potential compounds present in the poison of Brazilian snakes for the creation of new drugs. **Method:** The work used the integrative literature review method. **Results:** Based on the data obtained after the search and selection of the articles, analysis of the results showed, statistically, that there was a significant increase in scientific publications in relation to the study and exploitation of ophidic toxins from Brazilian snakes. On the other hand, over the years, few clinical trials have been carried out with these molecules to test their pharmacological potential, such as safety and efficacy tests to allow the implementation of new drugs on the market. With regard to Cochrane, the basis of the Central Registry of Controlled Trials, since 1990, ten clinical studies were found involving snake toxins from Brazilian snakes, of which only six were carried out in Brazil, and among the snake toxins most used in clinical trials are those of the venom of the Genus *Bothrops* and *Crotalus*. About the Clinicaltrials.gov database, four clinical trials related to ophidic toxins from Brazilian snakes were found, none of which were carried out in Brazil. Regarding the Scientific Electronic Library Online (SciELO) database, no clinical study on the subject was found. As for the United States National Library of Medicine (PubMed) database, few publications were found with the descriptors used, since many were associated with variations and clinical manifestations in humans from the inoculation of Brazilian snake venoms. However, of the 14 found, six articles presented possible innovative aspects for the application of toxins in pharmaceutical industries. Finally, the search in the Virtual Health Library displayed scientific articles with innovative themes that contribute to biotechnological advances in the field of toxicology based on the evaluation of different snake toxins from the main genera of snakes found in Brazil. **Conclusion:** Brazilian snake venoms are a rich source of bioactive molecules containing peptides, proteins, and enzymes with important pharmacological activities. It is evident that these compounds have a great therapeutic potential, but still far from being adequately explored. When analyzing the results found in all databases surveyed, there is a higher prevalence of academic studies of basic pharmacology focused on the characterization and/or exploration of snake molecules and few Phase I, II or III clinical studies for the development of drugs or products potentially subject to registration with regulatory agencies. Although snake venoms have been the focus of investigation in several countries, little clinical research was found with snake toxins in Brazil. Despite this, there is a recent interest in toxicology and technological advances in this field. A possible solution to the lack of investment in this area would be multidisciplinary international collaboration between research centers and industries to produce antivenoms and new drugs.

**Keywords:** venom, snakes, Brazil, biomedical research, clinical study, pharmaceutical industry.

## INTRODUÇÃO

O acidente ofídico ou ofidismo é caracterizado pelo envenenamento decorrente da picada ou mordida de serpentes<sup>(1)</sup>. Esses acidentes com seres humanos representam um grave problema de saúde pública para as regiões tropicais e subtropicais de países em desenvolvimento<sup>(2)</sup>. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a cada ano, cerca de 5,4 milhões de casos de acidentes ofídicos ocorrem na população mundial<sup>(3)</sup>.

O Programa Nacional de Combate ao Ofidismo, implantado pelo Ministério da Saúde em 1986, tornou obrigatória a notificação de ocorrências relacionadas as serpentes<sup>(4)</sup>. No entanto os acidentes ofídicos não foram reconhecidos como um problema de saúde grave até 1995, quando o Sistema Nacional de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) foi implantado no Brasil<sup>(5)</sup>. Atualmente, o ofidismo é um tema crucial na atenção básica em saúde devido a sua frequência e sua gravidade, é registrado pelo Sinan como notificação compulsória<sup>(6)</sup>.

Os venenos de serpentes são complexos e compreendem-se em dezenas de diferentes compostos conhecidos como toxinas<sup>(7)</sup>. Cada toxina tem um papel diferente, portanto um veneno pode ter uma variedade de efeitos<sup>(8)</sup>. As toxinas que

ainda estão presentes no local da inoculação, danificam os músculos e os vasos sanguíneos<sup>(9)</sup>. Outras, no entanto, entram na corrente sanguínea e chegam a órgãos importantes, como o coração e(ou) os rins<sup>(10)</sup>. Ainda existem algumas que afetam diretamente o fluxo sanguíneo, produzindo coágulos ou resultando em hemorragias<sup>(11)</sup>. Cada toxina exerce uma atividade altamente distinta que, quando combinada com as demais, provoca uma completa alteração do funcionamento normal do organismo, podendo ser fatal<sup>(12)</sup>.

Desde a década de 1970, fármacos derivados do veneno das serpentes têm sido utilizados em instalações médicas com o intuito de diminuir os danos causados nos seres humanos acometidos<sup>(13)</sup>. As investigações de potentes substâncias farmacológicas encontradas no veneno destinam-se à produção de soros antiofídicos e ao desenvolvimento de novos agentes terapêuticos<sup>(14)</sup>.

Visto que as toxinas de venenos são excelentes ferramentas de pesquisa para descobrir novos medicamentos, principalmente no tratamento farmacêutico eficaz contra a dor<sup>(15)</sup>, as indústrias farmacêuticas investem e realizam pesquisas que efetuam o isolamento de compostos dos venenos, como proteínas e peptídeos de baixo peso molecular, pois estes representam cerca de 90% do peso seco do veneno e são considerados responsáveis pelos efeitos biológicos observados no corpo humano<sup>(4)</sup>.

Sabe-se que os acidentes com serpentes peçonhentas são um problema de saúde e estão sob o foco do mercado farmacêutico, especialmente na produção de soros antiofídicos<sup>(16)</sup>. No entanto ainda é limitado o conhecimento sobre as potencialidades das toxinas ofídicas e muito ainda há de se estudar para se ampliar o conhecimento básico farmacológico da maioria dos venenos com o propósito de fornecer medicamentos e tratamentos aos seres humanos e diminuir os níveis de ocorrências de ofidismos com esses.

## Serpentes brasileiras de importância clínica

O Brasil é considerado uma nação com uma extensa diversidade biológica que abriga uma parcela significativa de todas as espécies do planeta, inclusive os animais de caráter peçonhentos<sup>(17-19)</sup>.

Os animais peçonhentos são definidos como os que possuem glândulas produtoras de veneno (associados a mecanismos especializados de inoculação dele) ou substâncias tóxicas, como serpentes, aranhas, escorpiões, lagartas e abelhas<sup>(20)</sup>.

A natureza biológica enigmática do veneno e seus efeitos médicos complexos provocam a imaginação e a curiosidade humana desde os primeiros séculos<sup>(21)</sup>. Particularmente, os venenos de serpentes têm sido um foco da mitologia antiga, da especulação biomédica e da investigação científica<sup>(22)</sup>.

Entre as principais serpentes peçonhentas responsáveis por acidentes em humanos no Brasil, incluem as da família *Viperidae*, representadas pelos gêneros *Crotalus* (cascavel), *Bothrops* (jararaca) e *Lachesis* (surucucu), e da família *Elapidae*, representada por um único gênero, *Micrurus*, cujas espécies são conhecidas popularmente como corais-verdadeiras<sup>(23,24)</sup>.

Para entender completamente as serpentes e o significado biológico de seus venenos, é fundamental que alguns elementos de sua biologia sejam compreendidos. As serpentes peçonhentas possuem, em sua estrutura morfológica, as glândulas exócrinas de veneno, que se abrem em denticões que estão situadas na extremidade anterior do osso maxilar<sup>(25)</sup>. A maioria das cobras imobiliza suas presas com base na constrição, que é um padrão comportamental que resulta em estrangulamento da vítima, que é incapacitada de respirar como resultado da pressão aplicada em seu trato respiratório<sup>(26)</sup>. Outras serpentes se utilizam de injeções parenterais de veneno como uma tática muito eficiente para subjugar suas vítimas<sup>(27)</sup>.

O quadro de envenenamento decorrente da inoculação de uma peçonha representa um problema de saúde pública que merece destaque por ocasionar grande morbimortalidade no Brasil<sup>(1)</sup>. Em relação à epidemiologia, registram-se aproximadamente 28.800 casos por ano e uma média de 119 óbitos, com letalidade de 0,41%<sup>(28)</sup>. Em regiões com

dificuldades de acesso aos serviços de saúde, como no estado do Acre, registram-se aproximadamente 717 casos de acidentes ofídicos<sup>(29)</sup>.

É importante enfatizar que esses números são subnotificados, pois ainda existem partes do Brasil, principalmente na Amazônia, onde é difícil receber assistência médica. Como resultado, o número de registro de dados e o acesso a cuidados médicos são incompletos e desafiadores<sup>(30)</sup>.

Nota-se que a maior parte dos acidentes ofídicos no Brasil são causados por serpentes do gênero *Bothrops* (87%). No entanto destaca-se aumento do risco para acidentes com serpentes dos gêneros *Crotalus*, que causam maior mortalidade (aproximadamente 9,17% dos casos), seguido pelos gêneros *Lachesis* e *Micrurus*, responsáveis por 3,72% e 0,86% dos casos, respectivamente<sup>(31)</sup>.

A ocorrência de acidente ofídico geralmente é relacionada a fatores climáticos, sazonalidade, desmatamento e aumento das atividades humanas nos trabalhos do campo<sup>(32,33)</sup>. A variedade de fatores naturais e climáticos no país determina a diversidade de espécies que causam esses acidentes por regiões<sup>(31,34)</sup>.

Apesar de o conhecimento sobre o ofidismo ter avançado muito nas últimas décadas, ainda faltam estudos para elucidar as ocorrências e características desses acidentes por regiões, uma vez que as condições socioeconômicas e ambientais podem compor fatores de risco<sup>(2,32)</sup>.

## Composição bioquímica da peçonha

Os venenos são definidos como uma composição bioquímica complexa, formados principalmente por proteínas, com ou sem atividade catalítica<sup>(35,36)</sup>. Apesar de a maioria das proteínas possuírem propriedades enzimáticas que estão ligadas aos efeitos nocivos do veneno, os polipeptídios menores e de baixo peso molecular representam aproximadamente 90% de seu peso seco e são responsáveis pela maioria dos efeitos biológicos observados em vítimas acometidas<sup>(37,38)</sup>.

Essas substâncias nocivas especializadas são secretadas por diferentes linhagens de animais peçonhentos e são capazes de induzir alterações fisiológicas graves, dor excruciante e até a morte quando injetado nos corpos das vítimas através de mordida, picada ou outra característica corporal afiada<sup>(39,40)</sup>.

Existem muitos tipos diferentes de venenos de serpentes em vários biomas e ecossistemas pelo mundo, que podem ser dispostos em três categorias: os que afetam o sangue (hemotoxina), os que afetam os tecidos (citotoxina) e os que afetam o sistema nervoso (neurotoxina)<sup>(41)</sup>. Comparando indivíduos de uma mesma espécie, pode haver variações entre as características do veneno<sup>(42)</sup>.

Alguns dos principais compostos encontrados nos venenos de serpentes são:

- A. Fosfolipases A2 (PLA2): São enzimas que hidrolisam as ligações éster presentes nos fosfolípidos. As enzimas PLA2 de veneno de serpente podem induzir vários efeitos, incluindo neurotoxicidade pré-sináptica e(ou) pós-sináptica, miotoxicidade, cardiotoxicidade, iniciação e(ou) inibição da agregação plaquetária, e efeitos hemolíticos, anticoagulantes, convulsivos, hipotensores e edemacinosos. No entanto nem todas as PLA2 do veneno exibem todas essas atividades farmacológicas<sup>(43)</sup>.
- B. Serinoproteases: São enzimas proteolíticas que possuem uma tríade catalítica altamente conservada que afetam várias etapas da cascata de coagulação, muitas vezes não especificamente por degradação proteolítica, mas pela ativação ou inativação seletiva de fatores de coagulação envolvidos na agregação plaquetária, coagulação e fibrinólise<sup>(44)</sup>. Individualmente, as serinoproteases não são consideradas letais, mas contribuem para o efeito tóxico quando combinadas com outras proteínas do veneno<sup>(45,46)</sup>.
- C. L-aminoácido oxidases (LAAO): São enzimas que catalisam a desaminação oxidativa esteroespecífica de um substrato de aminoácidos para um aceto ácido com a produção de amônia e peróxido de hidrogênio<sup>(39)</sup>. A enzima tornou um objeto de estudo para as áreas de biologia estrutural e farmacologia, uma vez que é simples de purificar e é encontrada em uma ampla variedade de organismos, além de ser um dos principais componentes de muitos venenos de serpentes<sup>(47)</sup>.
- D. Metaloproteases: São uma das enzimas-chave que contribuem para a toxicidade de venenos, principalmente de crotalídeos. Elas são encontradas em grande quantidade no veneno de algumas serpentes e são notórias por sua atividade hemorrágica<sup>(48)</sup>.

Compostos orgânicos de baixo peso molecular também fazem parte da composição das peçonhas como os hidratos de carbono, serotonina, histamina, citrato, nucleosídeos e íons inorgânicos como o cálcio, cobalto, magnésio, cobre, ferro e potássio, assim como os inibidores enzimáticos<sup>(49)</sup>.

A composição química quantitativa e qualitativa dos venenos pode apresentar variações interfamiliares e intraespécies relacionadas à localização geográfica e à sazonalidade além da dieta e da idade das serpentes<sup>(8,42,50)</sup>.

Devido às suas diversas histórias evolutivas e consequente variabilidade, os venenos dos animais provaram ser modelos fascinantes para a compreensão de vários processos fundamentais, incluindo duplicação de genes, mapeamento genótipo-fenótipo, evolução convergente e desenvolvimento de células e tecidos<sup>(9)</sup>.

A procura por substâncias farmacologicamente ativas tem aumentado consideravelmente, sendo que a busca por compostos bioativos naturais desperta grande interesse<sup>(51)</sup>. Dessa forma, o estudo dos compostos presentes em venenos tem se mostrado uma importante ferramenta nessa busca, pois podem servir de base para o desenho de protótipos e consequente desenvolvimento de novos agentes terapêuticos<sup>(52)</sup>.

## As serpentes e a indústria farmacêutica

Apesar de as serpentes estarem relacionadas aos acidentes ofídicos que resultam em ferimentos graves e(ou) fatais, esses animais têm sido associados à cura desde os tempos antigos<sup>(40)</sup>. Os venenos das serpentes foram empregados na medicina antiga para tratar uma variedade de distúrbios fisiopatológicos<sup>(53)</sup>. Nos dias atuais, vários países da África, da América, da Ásia, da Europa e da Oceania ainda usam os venenos de serpentes como forma terapêutica ou como base para o desenvolvimento de novos tratamentos na medicina popular<sup>(54)</sup>.

As toxinas têm desempenhado um papel importante na compreensão de muitos processos fisiológicos fundamentais<sup>(52)</sup>. Por décadas, diversas linhagens de pesquisas buscam elucidar as propriedades dos venenos de serpentes através de estudos da estrutura e da função de toxinas únicas<sup>(55)</sup>.

Os recentes avanços observados na última década na tecnologia transcriptômica, combinados com métodos proteômicos como a cromatografia líquida de alta eficiência de fase reversa e espectrometria de massa, permitiram a identificação rápida de diferentes toxinas em venenos de serpentes, bem como a capacidade de medir rapidamente sua abundância relativa<sup>(56)</sup>.

Esses avanços tecnológicos resultaram em grandes melhorias para a compreensão das relações evolutivas das serpentes. Como os proteomas de venenos de mais de 100 espécies de serpentes já foram publicados, há um número suficiente de estudos para permitir que os temas gerais da evolução dos venenos de serpentes comecem a ser compreendidos e aplicados na indústria farmacêutica<sup>(19)</sup>.

As práticas médicas atuais utilizam medicamentos como o Captopril®, que foi desenvolvido, em 1975, com base em um peptídeo isolado do veneno da *Bothrops jararaca*<sup>(57)</sup>. Devido à observação do efeito desse veneno sobre a pressão arterial de pacientes acometidos por essa espécie, o Captopril® foi o primeiro fármaco derivado do veneno de serpente a entrar no mercado farmacêutico e é um potente inibidor da enzima convertora de angiotensina utilizado como anti-hipertensivo<sup>(51)</sup>.

Outro fármaco derivado de veneno de serpente é a hemo-coagulase, comercializada como Batroxobin®, uma enzima *trombin-like* utilizada para prevenir e tratar hemorragias, que

foi isolada do veneno de *Bothrops atrox*, uma das espécies de jararaca encontrada na região Norte do Brasil<sup>(51)</sup>.

Já a tirofibana, comercializada como Agrastat<sup>®</sup>, é derivada do veneno de uma serpente asiática, a *Echis carinatus*, e é indicada para prevenção da formação de coágulos de sangue, que podem causar ataque cardíaco e outros sérios problemas do fluxo sanguíneo<sup>(51)</sup>.

Estudos também mostram que a *Bothrops moojeni*, uma víbora brasileira, apresenta uma composição de veneno rica, mas não bem explorada, sendo que esse veneno é um potente indutor de inflamação, que pode ser utilizado como ferramenta para investigar o processo inflamatório<sup>(58,59)</sup>.

Os venenos de serpentes, assim como seus componentes têm sido testados mundialmente para encontrar novas moléculas para profilaxia e tratamento de diversas patologias e para fins diagnósticos<sup>(60)</sup>.

No Brasil, há inúmeros estudos sobre a ação do veneno e sintomatologia nas vítimas decorrentes das toxinas ofídicas baseados nos acidentes em humanos<sup>(54)</sup>. No que se refere ao gênero *Crotalus*, grande parte das pesquisas realizadas com a espécie *Crotalus durissus terrificus*, segundo a ferramenta Derwent<sup>®</sup> da plataforma de busca Web of Science, resultaram em 20 patentes, sendo que apenas duas estão depositadas no Brasil<sup>(51)</sup>.

Esse fato demonstra que são necessárias mais pesquisas clínicas acerca das atividades farmacológicas de venenos e suas possíveis aplicações terapêuticas, visto que o Brasil possui um grande número de gêneros e espécies de serpentes peçonhentas.

Diante do exposto, este estudo abordou através de uma revisão integrativa, as principais toxinas ofídicas brasileiras com importância farmacêutica para o desenvolvimento de estudos clínicos e a obtenção de novos medicamentos, visando à contribuição nas investigações de pesquisas clínicas voltadas para áreas das ciências médicas e farmacêuticas, realizando uma avaliação sobre os seus principais aspectos e manipulação em estudos clínicos.

## OBJETIVOS

Este trabalho teve como objetivo discutir a importância farmacêutica das principais toxinas ofídicas avaliadas em pesquisas clínicas para a produção de medicamentos e soros antiofídicos, bem como identificar, na literatura, potenciais compostos presentes no veneno de serpentes brasileiras para a criação de novos fármacos.

## MÉTODO

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, que efetua o delineamento dos principais estudos clínicos para o

conhecimento das toxinas de venenos de serpentes brasileiras com importância farmacêutica, bem como a sua aplicação para a produção de novos fármacos na pesquisa clínica.

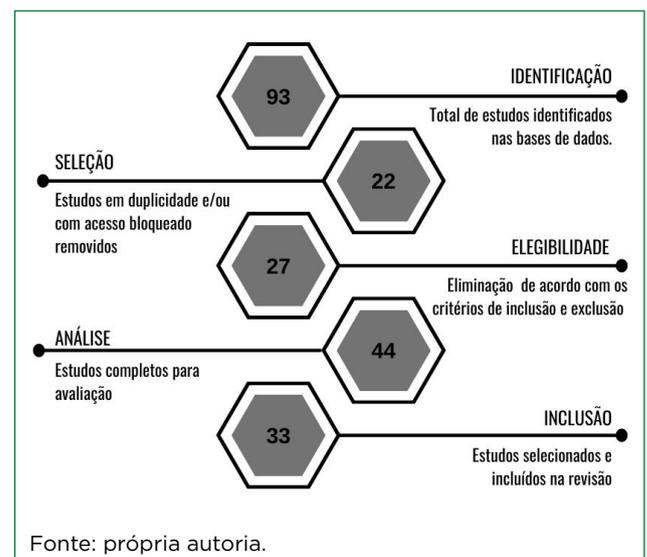
Para a realização deste estudo, foram considerados artigos originais com pesquisas de caráter qualitativo e quantitativo, procedentes dos anos de 2010 a 2022, que abordaram o tema em questão e responderam à seguinte problemática: quais as toxinas ofídicas de serpentes brasileiras que apresentam potencial para desenvolvimento de novos fármacos e estudos com pesquisa clínica? Com base nos critérios aplicados, definiu-se o quantitativo de artigos encontrados e incluídos no estudo, sendo os dados de busca exibidos no fluxograma (Figura 1).

## Busca de informações

Para a busca, foram utilizadas as bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO), *Clinical Trials*, *Cochrane Library* e *National Library of Medicine* (PubMed). Sendo definidas as palavras-chave “Veneno” e: “Serpentes brasileiras”, “Pesquisa clínica”, “Farmacêutica” e “Medicamentos” e seus correspondentes na língua inglesa “Venom” and: “Brazilian snakes”, “Clinical reseach”, “Pharmaceutical” e “Drugs”, com auxílio das expressões booleanas: AND. e OR.

## Análise de dados

Para a análise de dados, os critérios de seleção e elegibilidade para inclusão de produções científicas correspondeu aos artigos originais publicados na íntegra e de forma gratuita, durante os anos de 2010 a 2022, redigidos em português, inglês ou espanhol. Como critérios de exclusão dos estudos, foram adotados os seguintes fatores: artigos que não abordavam



**Figura 1** - Fluxograma do processo de seleção dos estudos encontrados nas bases de dados.

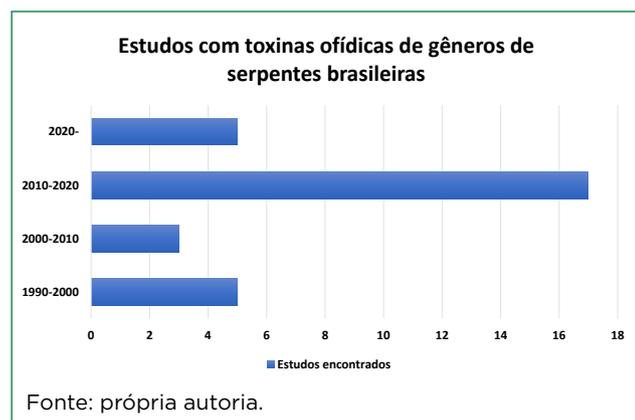
as informações que correspondem à pergunta norteadora da pesquisa; artigos que estavam indexados em duplicata, selecionando-se em apenas um; artigos que não foram publicados nos últimos dez anos; e artigos redigidos em idioma diferente dos determinados. Os mesmos critérios foram utilizados para analisar os ensaios clínicos registrados em bases de pesquisa clínica (*Clinical Trials e Cochrane Library*), porém, devido à pouca quantidade de estudos encontrados, houve o aumento do intervalo do ano (1990-2022), permitindo a elaboração de resultados mais amplos.

## RESULTADOS

Com base nos dados obtidos após a busca e a seleção dos artigos, a análise dos resultados evidenciou, estatisticamente, que houve um significativo aumento de publicações científicas em relação ao estudo e à exploração de toxinas ofídicas de serpentes brasileiras. Por outro lado, ao longo dos anos, poucos ensaios clínicos foram realizados com essas moléculas visando ao teste de seu potencial farmacológico, tal como testes de segurança e eficácia para permitir a implementação de novos fármacos no mercado.

A Figura 2 mostra a quantidade de estudos encontrados por décadas e um crescente aumento de artigos publicados nos últimos anos, como pode ser observado entre os anos de 2010 e 2020, que forneceram 17 estudos selecionados, comparado com os anos de 2000 a 2010, em que foram obtidos apenas três estudos.

Para melhor compreensão dos estudos, as publicações foram caracterizadas em tópicos, de forma sintética, abordando os aspectos estudados pelos autores (título, tipo de estudo, toxina ofídica utilizada, ano e país), e adicionadas às tabelas de maneira integrativa e sistemática a fim de contextualizar



**Figura 2** - Quantidade de estudos encontrados por década com base nos critérios de seleção utilizados nesta pesquisa.

as principais toxinas de venenos de serpentes brasileiras com importância farmacêutica.

Com relação à Cochrane, base de Registro Central de Ensaios Controlados, desde 1990, foram encontrados 10 estudos clínicos (Tabela 1) envolvendo as toxinas ofídicas de gêneros de serpentes brasileiras. Destes, apenas seis foram realizados no Brasil, e entre as toxinas ofídicas mais utilizadas nos ensaios clínicos estão as do veneno do gênero *Bothrops* e *Crotalus*. No que se refere a base de dados Clinicaltrials.Gov, foram obtidos quatro ensaios clínicos relacionados às toxinas ofídicas de gêneros de serpentes brasileiras, sendo que nenhum foi realizado no Brasil (Tabela 2). Os antivenenos dos gêneros *Bothrops*, *Crotalus* e *Micrurus* foram os mais utilizados nas intervenções encontradas na base.

No que se refere à base de dados SciELO (Tabela 3), não foi encontrado nenhum estudo clínico sobre o tema, apenas estudos de caráter acadêmico realizados no Brasil com a finalidade de explorar os efeitos farmacológicos das moléculas com base na análise de toxinas de serpentes brasileiras. Sendo as espécies do gênero *Bothrops* mais estudados seguidos pelo gênero *Crotalus*.

No que se refere à base de dados PubMed, poucas publicações foram encontradas com os descritores utilizados, pois muitas estavam associadas às variações e às manifestações clínicas em seres humanos com base na inoculação venenos de serpentes brasileiras. Entretanto, dos 14 encontrados, seis artigos apresentaram possíveis aspectos inovadores para a aplicação das toxinas em indústrias farmacêuticas (Tabela 4).

Por fim, a busca na BVS exibiu artigos científicos com temáticas inovadoras que contribuem para os avanços biotecnológicos no campo da toxicologia com base na avaliação de diferentes toxinas ofídicas dos principais gêneros de serpentes encontradas no Brasil (Tabela 5).

## DISCUSSÃO

Os venenos de serpentes desempenham um papel significativo na indústria farmacêutica para produção de medicamentos, tendo um alto valor comercial. De acordo com estudos presentes na literatura, essas substâncias agem na coagulação do sangue, na pressão arterial, na agregação plaquetária, na transmissão de impulsos nervosos, bem como atuam em funções analgésicas<sup>(14,81,84)</sup>.

Com base nos dados encontrados na literatura científica, as toxinas ofídicas brasileiras possuem importância farmacológica e são utilizadas no desenvolvimento de novos medicamentos e abordagens terapêuticas de doenças como câncer, hipertensão e trombose<sup>(75,78,79,93)</sup>.

**Tabela 1** - Ensaios clínicos realizados com venenos de serpentes encontrados na base Cochrane (1990-2022).

Título	Tipo de estudo	Toxina ofídica utilizada	Autoria	País	Ano
Falha da profilaxia com cloranfenicol em reduzir a frequência de formação de abscesso como complicação de envenenamento por serpentes do gênero <i>Bothrops</i> no Brasil <sup>(61)</sup>	Estudo clínico controlado randomizado duplo-cego	Antiveneno de <i>Bothrops</i>	Jorge, MT et al.	Brasil	1990-1996
Ensaio comparativo randomizado de três soros antivenenos no tratamento de envenenamento por víbora lanceolada ( <i>Bothrops jararaca</i> ) em São Paulo, Brasil <sup>(62)</sup>	Estudo clínico comparativo randomizado	Antiveneno poliespecífico <i>Bothrops</i> (Instituto Butantan)	Cardoso, JL et al.	Brasil	1993
Picada de cobra crotalina na Amazônia equatoriana: ensaio comparativo randomizado duplo-cego de três antivenenos poliespecíficos sul-americanos <sup>(63)</sup>	Estudo clínico comparativo randomizado duplo-cego	Soro antiofídico Antibotrópico e Antiveneno Polivalente	Smalligan, R et al.	Equador	1997-2005
Ineficácia do torniquete para reduzir a gravidade do envenenamento após picada de <i>Crotalus durissus</i> em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil <sup>(64)</sup>	Estudo observacional	Antiveneno <i>Crotalus durissus</i> F(ab)2'	Amaral, CF et al.	Brasil	1998
Ensaio clínico de dois antivenenos para o tratamento de picadas de <i>Bothrops</i> e <i>Lachesis</i> na região nordeste da Amazônia do Brasil <sup>(65)</sup>	Estudo clínico randomizado aberto	Antivenenos específicos de <i>Bothrops atrox-Lachesis</i> e antiveneno <i>Bothrops-Lachesis</i> padrão	Pardal, PP et al.	Brasil	1998-2000
Adesivo de fibrina derivado de veneno de serpente em cirurgia periodontal: análise histológica <sup>(66)</sup>	Estudo observacional	Adesivo de fibrina feito de fibrinogênio derivado do plasma de búfalo e uma enzima de veneno de cobra ( <i>Crotalus durissus terrificus</i> )	Barbosa, MD et al.	Brasil	2008
Estudo Comparativo Multicêntrico de Fase 3 para confirmar a segurança e eficácia do antiveneno F(ab)2 Anavip <sup>(67)</sup>	Estudo clínico randomizado, prospectivo, cego, controlado, comparativo e multicêntrico	Soro hiperimune <i>Crotalinae</i> ( <i>Viperidae</i> F(ab)2) - equino e soro polivalente <i>Crotalidae</i> Fab- ovino	Instituto Bioclon S.A. de C.V.	USA	2008-2012
Efetividade da avaliação da ciprofloxacina na prevenção de infecção bacteriana de pacientes vítimas de acidentes com serpentes na Amazônia brasileira <sup>(68)</sup>	Estudo clínico de segurança e eficácia, randomizado, paralelo, aberto, de dois braços, fase IV 4	Uso de antibioticoterapia (ciprofloxacina, 500 mg/dia) empírica precoce	Sachett, JA.	Brasil	2016
Segurança, tolerabilidade e eficácia do ZEP-3Na (0,1% ou 1%) em comparação com o placebo em indivíduos com dermatite atópica leve a moderada <sup>(69)</sup>	Estudo clínico multicêntrico, randomizado e duplo-cego de fase II	Produto experimental Droga: ZEP-3Na 1% (análogo sintético do composto natural encontrado no veneno da cobra cascavel)	Shulov Innovate for Science Ltd.	Israel	2019-2022
Um estudo do antídoto rápido de amplo espectro: Varespladib Oral para acidente ofídico (Bravo) <sup>(70)</sup>	Estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo-Fase 2	Varespladib-Metil / Placebo e tratamento convencional para acidentes ofídicos	Samuel, S et al.	USA	2021

Fonte: própria autoria.

Existem muitos estudos científicos com o isolamento e caracterização de moléculas do veneno de serpentes brasileiras, principalmente de peptídeos bioativos, que apresentam resultados válidos e aplicáveis na área da biologia, da bioquímica e da

farmacologia<sup>(76,83,89)</sup>. Em contrapartida, apenas pequena parte desses compostos são destinados e aprovados para avaliação em ensaios pré-clínicos/clínicos para alcançarem o mercado farmacêutico no Brasil.

**Tabela 2** – Ensaios clínicos realizados com venenos de serpentes encontrados na base Clinicaltrials.Gov.

Título	Tipo de estudo	Toxina ofídica utilizada	Autoria	País	Ano
Estudo para avaliar a eficácia de dois esquemas de tratamento com Antivipmyn® para o tratamento de envenenamento por picada de cobra <sup>(71)</sup>	Estudo clínico multicêntrico, randomizado, controlado e comparativo- Fase 4	Antivipmyn® - <i>Crotalinae</i> ( <i>Viparidae</i> ) equino imune F(ab)2	Instituto Bioclon SA de CV	México	2008-2009
Tratamento de emergência de envenenamento por cobra coral com soro antiofídico <sup>(72)</sup>	Estudo clínico randomizado aberto- Fase 3	Antiveneno de <i>Micrurus</i>	Boyer L et al.	EUA	2011-2018
Crioterapia como coadjuvante no tratamento de picada de cobra crotalina com soro antiofídico <sup>(73)</sup>	Estudo clínico randomizado, duplo-cego de intervenção de atribuição paralela	Antiveneno F(ab)2 ( <i>Crotalus durissus</i> e <i>Bothrops asper</i> ) Antivipmyn®	Eutimio MA et al.	México	2015-2017
Um estudo clínico para avaliar a eficácia e segurança da injeção de hemocoagulase <sup>(74)</sup>	Estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo- Fase 4	Trombina de veneno de cobra (tratamento) e placebo	Lee's Pharmaceutical Limited e Zhaoke Pharmaceutical (Hefei) Company Limited	China	2017-2018

Fonte: própria autoria

**Tabela 3** – Artigos científicos encontrados na base de dados SciELO com os descritores definidos.

Título	Toxina ofídica utilizada	Autoria	País	Ano
Veneno de <i>Crotalus durissus terrificus</i> como fonte de agentes antitumorais <sup>(75)</sup>	Veneno de <i>Crotalus durissus terrificus</i>	Soares MA et al.	Brasil	2010
Caracterização biológica de um homólogo da miotoxina fosfolipase A2 purificado do veneno da serpente <i>Bothrops moojeni</i> <sup>(76)</sup>	Veneno de <i>Bothrops moojeni</i>	Queiroz MR et al.	Brasil	2011
Mecanismos de resistência a vírus e atividade antiviral de venenos de serpentes <sup>(77)</sup>	Venenos das serpentes brasileiras pertencentes a família <i>Viperidae</i>	Rivero JVR et al.	Brasil	2011
Citotoxicidade tumoral de leucorolisina-B, uma metaloproteinase de veneno de serpente P-III de <i>Bothrops leucurus</i> <sup>(78)</sup>	Veneno de <i>Bothrops leucurus</i>	Gabriel LM et al.	Brasil	2012
L-aminoácido oxidases de veneno de cobra: uma visão geral sobre seus efeitos antitumorais <sup>(79)</sup>	Venenos de <i>Bothrops atrox</i> , <i>Bothrops moojeni</i> , <i>Bothrops pirajai</i> , <i>Crotalus atrox</i>	Costa TR et al.	Brasil	2014
Estrutura proteica do veneno em nove espécies de serpentes: de biocompostos a possíveis agentes curativos <sup>(80)</sup>	Toxinas pertencentes as serpentes a <i>Crotalinae</i>	Cristina RT et al.	Brasil	2020
Avaliação hemostática de coelhos envenenados com <i>Bothrops alternatus</i> e tratados com soro antiofídico, desmopressina e ácido tranexâmico <sup>(81)</sup>	Soro antiofídico	Santos WG et al.	Brasil	2021

Fonte: própria autoria

Para contribuir efetivamente nos programas de prevenção e promoção da saúde, a pesquisa clínica tem como objetivo avaliar a segurança e eficácia de um procedimento ou medicamento em teste por meio da coleta de dados (exames, procedimentos, coleta de sangue, entre outros)<sup>(94,95)</sup>. No que se refere ao Brasil, o país possui uma série de circunstâncias favoráveis para a realização de pesquisas clínicas como a diversidade étnica, importância demográfica, sistema de saúde operacional e custo reduzido de realização de estudos que podem alavancar o país para o protagonismo global<sup>(61,96)</sup>.

O desenvolvimento de novos tratamentos para variadas doenças se tornou possível nos últimos anos pelo surgimento de inúmeras biotecnologias. Como resultado da oportunidade que essas biotecnologias oferecem no campo da terapia de venenos, pesquisadores bioquímicos começaram a implementar novas estratégias que utilizam metodologias de descoberta de toxinas para criar antivenenos e medicamentos recombinantes com melhores perfis de eficácia e segurança<sup>(97)</sup>.

*Bothrops*, *Crotalus*, *Lachesis* e *Micrurus* são os gêneros de serpentes brasileiras que mais causam acidentes ofídicos no país e,

**Tabela 4** – Artigos científicos encontrados na base de dados PubMed, com os descritores definidos.

Título	Toxina ofídica utilizada	Autoria	País	Ano
Inibição dos efeitos locais induzidos pelo veneno da serpente <i>Bothrops erythromelas</i> : avaliação da eficácia do antiveneno botrópico polivalente brasileiro e extrato aquoso de folhas de <i>Jatropha gossypifolia</i> <sup>(82)</sup>	Antiveneno botrópico <i>Bothrops erythromelas</i> e <i>Bothrops jararaca</i>	Silva JF et al.	Brasil	2016
Projeto e caracterização de nanopartículas de ouro funcionalizadas com crotamina <sup>(83)</sup>	Crotamina	Karpel RL et al.	Brasil	2016
Teste de geração de trombina para avaliação dos efeitos hemostáticos de venenos de serpentes brasileiras <sup>(84)</sup>	Toxinas das serpentes <i>Bothrops jararacussu</i> , <i>Bothrops alternatus</i> , <i>Bothrops moojeni</i> e <i>Crotalus durissus terrificus</i>	Duarte RCF et al.	Brasil	2019
Fosfodiesterases (PDEs) de venenos de cobra: aplicações terapêuticas <sup>(85)</sup>	<i>Bothrops jararaca</i> <i>Bothrops alternatus</i> , <i>Bothrops atrox</i>	Uzair, Bushra et al.	Paquistão	2018
Antimicrobial peptidomes of <i>Bothrops atrox</i> and <i>Bothrops jararacussu</i> snake venoms <sup>(86)</sup>	<i>Bothrops atrox</i> e <i>Bothrops jararacussu</i>	Da Silva Caldeira, Cleópatra Alves et al.	Brasil	2021
Partial efficacy of a Brazilian coralsnake antivenom and varespladib in neutralizing distinct toxic effects induced by sublethal <i>Micrurus dumerilii</i> carinicauda envenoming in rats <sup>(87)</sup>	<i>Micrurus</i>	Silva-Carvalho et al.	Brasil	2022

Fonte: própria autoria.

**Tabela 5** – Estudos científicos associados às toxinas ofídicas brasileiras identificados na base de dados da BVS.

Título	Toxina ofídica utilizada	Autoria	País	Ano
Frontoxinas, toxinas de três dedos do veneno de <i>Micrurus frontalis</i> , diminuem a amplitude do potencial da placa terminal em miniatura na junção neuromuscular do sapo <sup>(88)</sup>	Veneno de <i>Micrurus frontalis</i>	Moreira K G et al.	Brasil	2010
Caracterização de uma nova toxina muscarínica do veneno da cobra coral brasileira <i>Micrurus lemniscatus</i> em hipocampo de rato <sup>(89)</sup>	Veneno de coral <i>Micrurus lemniscatus</i>	Silva DC et al.	Brasil	2011
Varição intraespecífica das atividades biológicas em venenos de <i>Bothrops jararaca</i> silvestre e de cativeiro <sup>(90)</sup>	Veneno de <i>Bothrops jararaca</i>	Saad E et al.	Brasil	2012
Determinação de Atividades Tóxicas em <i>Bothrops</i> spp. Venenos de cobra usando abordagens livres de animais: correlação entre ensaios in vitro versus ensaios in vivo <sup>(91)</sup>	Veneno de <i>Bothrops jararaca</i> , <i>Bothrops alternatus</i> , <i>Bothrops jararacussu</i> , <i>Bothrops neuwiedi</i> e <i>Bothrops moojeni</i>	Souza LL et al.	Brasil	2015
Estudo comparativo da atividade leishmanicida das L-aminoácido oxidases BjussuLAAO-II e BmooLAAO-II isoladas de venenos de serpentes <i>Bothrops</i> brasileiras <sup>(92)</sup>	Venenos de serpentes <i>Bothrops</i> brasileiras	Barbosa LG et al.	Brasil	2020
O veneno de <i>Bothrops moojeni</i> e seus componentes afetam fortemente os padrões de maturação e proteína dos osteoclastos <sup>(93)</sup>	Veneno de <i>Bothrops moojeni</i>	D'Amélio F et al.	Brasil	2021

Fonte: própria autoria.

ao mesmo tempo, em suas toxinas, podem ser encontradas as moléculas promissoras para o desenvolvimento de potenciais novos medicamentos.

Como exemplo do potencial das toxinas ofídicas brasileiras para o desenvolvimento de novos fármacos, quando se refere a *Crotalus*, a toxina com potencial terapêutico mais citada nas investigações envolvendo o gênero, é a crotamina. Embora certas populações de cascavéis neotropicais sul-americanas (*Crotalus durissus*) produzam veneno extremamente tóxico, essa toxina possui mínimos efeitos miotóxicos e neurotóxicos<sup>(88,98)</sup>. Há relatos

que, devido à sua alta seletividade para células proliferativas, como as células cancerígenas, a crotamina pode ser utilizada para o desenvolvimento de medicamentos anticancerígenos promissores<sup>(99)</sup>. Além disso, entre outras bioatividades, a crotamina também possui atividade antinociceptiva (500 vezes mais potente que a morfina) e ação anti-inflamatória *in vivo* em modelos animais que, após administração oral, não apresentaram efeitos colaterais prejudiciais<sup>(100,101)</sup>. Ainda, nesse sentido, outro exemplo são os venenos de cascavéis e outras serpentes crotálicas do Novo Mundo, que são capazes de alterar a resistência

dos vasos sanguíneos, as células sanguíneas e o mecanismo de coagulação, bem como a dinâmica cardíaca e pulmonar direta ou indiretamente<sup>(80)</sup>. Portanto o potencial da crotamina para uso na medicina parece ser promissor.

Já os efeitos farmacológicos das toxinas de veneno de *Bothrops* são estudados desde 1980, o que resultou na criação do Captopril® (fármaco inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina I), que foi um dos grandes avanços da medicina cardiovascular, ao lado dos betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio e estatinas<sup>(57)</sup>. Conforme os estudos, atualmente, essas toxinas atuam na coagulação sanguínea e servem como fontes atrativas para novos compostos no tratamento de distúrbios tromboembólicos<sup>(82,86)</sup>. Além disso, há vários estudos na literatura que relatam o potencial da toxina em atividade antimicrobiana, colaborando para novos resultados em um cenário mundial de resistência bacteriana<sup>(77,86,90)</sup>.

Em relação ao gênero *Micrurus*, foram encontrados desde estudos clínicos randomizado para o tratamento de emergência de envenenamento por cobra coral até estudos para caracterização de moléculas<sup>(87,88)</sup>. De acordo com a literatura científica pesquisada, a venomia comparativa das cobras-corais brasileiras originou uma nova perspectiva sobre os padrões dos componentes do veneno da *Micrurus* e o ambiente de seleção que moldou essas características tróficas<sup>(102)</sup>. Futuros estudos aprofundados sobre a correlação entre estrutura e atividade farmacológica dessa toxina eliciadora de dores devem se concentrar em como ela se desenvolveu através de evolução convergente ou divergente, bem como seu potencial biotecnológico para uma compreensão mecanicista da nocicepção e dos circuitos da dor<sup>(102,103)</sup>.

No que se refere ao gênero *Lachesis*, há relatos que a toxina produz uma queda precoce, persistente e considerável na pressão arterial, e o tratamento com *Lachesis Muta* 30C (medicamento) demonstrou ser seguro e bem-sucedido no tratamento especializado da hipertensão<sup>(104)</sup>. No entanto os autores sugerem que amostras maiores e períodos de estudo mais longos devem ser considerados para novas pesquisas no futuro.

De acordo com os resultados (Tabelas 1 e 2) sobre os estudos encontrados nas plataformas de bancos de dados de pesquisa clínica (*Cochrane* e *Clinicaltrials*), todos os estudos sobre o tema, com exceção de três pesquisas<sup>(66,69,74)</sup>, focaram a procura e o desenvolvimento de produtos terapêuticos para o tratamento do envenenamento em acidente ofídicos com as serpentes, e não a busca de novos fármacos com base no veneno.

Em contrapartida, de acordo com os resultados encontrados (Tabelas 3,4 e 5) nas plataformas eletrônicas com estudos acadêmicos (BVS, SciELO, PubMed), todos os estudos relacionados ao tema eram pesquisas para a busca de novos fármacos com a toxina ofídica, com exceção de três pesquisas<sup>(78,81,82)</sup> que

tinham por objetivo o tratamento da sintomatologia causada pelo acidente ofídico.

Estudos relatam que, para ter o desenvolvimento tecnológico que impulse a descoberta de novas toxinas em uma variedade crescente de organismos (ou seja, de bactérias a animais), os desafios permanecem na disponibilidade de modelos adequados (*in vitro*, *ex vivo* ou *in vivo*) para caracterizar as propriedades biológicas dessas novas toxinas, permitindo o seu posterior desenvolvimento dentro das biociências<sup>(28,52)</sup>. Dessa forma, novos processos para avaliar o potencial farmacêutico de toxinas ofídicas no corpo devem ser desenvolvidos para uso em aplicações clínicas.

A descoberta de novos antivenenos e medicamentos envolve desafios significativos na avaliação, no desenho de produto, na produção e no refinamento dos compostos atuais para melhor atender às necessidades do mercado<sup>(105,106)</sup>. Nesse aspecto, destacam-se as pesquisas objetivando a utilização de toxinas como produtos farmacológicos, os estudos em toxicologia de centros como o Instituto Butantan e o Centro de Pesquisa Clínica em Envenenamento por Animais (Cepclam). Tais instituições visam compreender a função específica de cada toxina durante o envenenamento, estabelecer uma conexão entre as propriedades químicas e estruturais das toxinas e os efeitos biológicos do veneno e reconhecer como a diversidade de venenos é influenciada por fatores evolutivos, distribuição geográfica e alimentação.

## CONCLUSÃO

Os venenos de serpentes brasileiras são uma rica fonte de moléculas bioativas, contendo peptídeos, proteínas e enzimas com importantes atividades farmacológicas. É evidente que esses compostos possuem um grande potencial terapêutico, mas ainda longe de ser adequadamente explorado.

Ao se analisarem os resultados encontrados em todas as bases de dados pesquisadas, nota-se maior prevalência de estudos acadêmicos de farmacologia básica focados na caracterização e(ou) exploração de moléculas ofídicas e poucos estudos clínicos Fase I, II ou III para o desenvolvimento de medicamentos ou produtos potencialmente passíveis de registro junto às agências regulatórias.

Ainda que venenos de serpentes tenham sido foco de investigação em vários países, no Brasil foram encontradas poucas pesquisas clínicas com as toxinas ofídicas. Apesar disso, nota-se um recente interesse em toxicologia e avanços tecnológicos nesse campo de atuação. Uma possível solução para a falta de investimentos nessa área seria a colaboração internacional multidisciplinar entre centros de pesquisa e indústrias para a produção de antivenenos e novos medicamentos.

**Financiamento:** Nenhum.

**Conflito de Interesses:** Os autores declaram não haver conflito de interesse.

**Contribuições dos Autores:** MGC: Conceituação, Curadoria de Dados, Análise Formal, Obtenção de Financiamento, Investigação, Metodologia, Administração do Projeto, Recursos, Software, Supervisão, Validação, Visualização, Escrita – Primeira Redação, Escrita – Revisão e edição. MGXO: Conceituação, Curadoria de Dados, Análise Formal, Obtenção de Financiamento, Investigação, Metodologia, Administração do Projeto, Recursos, Software, Supervisão, Validação, Visualização, Escrita – Primeira Redação, Escrita – Revisão e edição. LLM: Conceituação, Curadoria de Dados, Análise Formal, Obtenção de Financiamento, Investigação, Metodologia, Administração do Projeto, Recursos, Software, Supervisão, Validação, Visualização, Escrita – Primeira Redação, Escrita – Revisão e edição.

## REFERÊNCIAS

- Gutiérrez JM. Current challenges for confronting the public health problem of snakebite envenoming in Central America. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*. 2014;20(1):7. <https://doi.org/10.1186/1678-9199-20-7>
- Kasturiratne A, Wickremasinghe AR, Silva N, Gunawardena NK, Pathmeswaran A, Premaratna R, et al. The global burden of snakebite: a literature analysis and modelling based on regional estimates of envenoming and deaths. *PLoS Med*. 2008;5(11):e218. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050218>
- World Health Organization. Snakebite envenoming. [Internet]. Geneva: WHO; 2021. [cited 2022 Sept 22]. Available from: [https://www.who.int/health-topics/snakebite#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/snakebite#tab=tab_1)
- Mott ML, Alves OSF, Dias CESB, Fernandes CS, Ibañez N. A defesa contra o ofidismo de Vital Brazil e a sua contribuição à Saúde Pública brasileira. *Cad Hist Ciênc*. 2011;7(2):89-110. <https://doi.org/10.47692/cadhistcienc.2011.v7.34371>
- Oliveira SS, Sampaio VS, Sachett JAG, Alves EC, Silva VC, Lima JAA, et al. Snakebites in the Brazilian Amazon: current knowledge and perspectives. In: Vogel CW, Seifert S, Tambourgi D, editor. *Clinical Toxinology in Australia, Europe, and Americas*. Dordrecht: Springer; 2018. p. 73-99
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação n. 4, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre os sistemas e os subsistemas do Sistema Único de Saúde. [Internet]. Brasília (DF); 2017. [citado 2022 Ago 29]. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0004\\_03\\_10\\_2017.html#CAPITULOIV](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0004_03_10_2017.html#CAPITULOIV)
- Zelanis A. Abordagens sistêmicas em toxinologia: Perspectivas e implicações de metodologias ômicas no estudo de toxinas de venenos de serpentes. *Estud Biol, Ambiente Divers*. 2012;34(83):143-7. <https://doi.org/10.7213/estud.biol.7327>
- Waheed H, Moin SF, Choudhary MI. Snake venom: from deadly toxins to life-saving therapeutics. *Curr Med Chem*. 2017;24(17):1874-91. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170605091546>
- Vyas VK, Brahmabhatt K, Bhatt H, Parmar U. Therapeutic potential of snake venom in cancer therapy: current perspectives. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2013;3(2):156-62. [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(13\)60042-8](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(13)60042-8)
- Boer-Lima PA, Gontijo JA, Cruz-Höfling MA. Histologic and functional renal alterations caused by Bothrops moojeni snake venom in rats. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;61(5):698-706. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1999.61.698>
- Queiroz MR, Sousa BB, Cunha Pereira DF, Mamede CCN, Matias MS, Morais NCG, et al. The role of platelets in hemostasis and the effects of snake venom toxins on platelet function. *Toxicon*. 2017;133:33-47. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2017.04.013>
- Lauria PSS, Villarreal CF. Veneno ou remédio? Entenda como venenos mortais podem ser utilizados no tratamento da dor. *Dol*. 2019;1(231):1-4. <https://doi.org/10.26512/dol.v1i231>
- Santos MC. Crotoxina e Crotoxina-símile isoladas de venenos de subespécies de *Crotalus durissus* e suas múltiplas atividades biológicas. *Sci Amazon*. 2014;3(1):102-15.
- Rangel RR, Bernardes NR. As serpentes e a indústria farmacêutica: medicamentos e soro antiofídico. *Cad Cent Univ São Camilo*. 2021;17(2):1981-96.
- Oliveira DPC, Borrás MRL, Ferreira LCL, López-Lozano JL. Atividade antiinflamatória do extrato aquoso de *Arrabidaea chica* (Humb. & Bonpl.) B. Verl. sobre o edema induzido por venenos de serpentes amazônicas. *Rev Bras Farmacogn*. 2009;19(2b):643-9. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2009000400024>
- Ivancko CA. Ouvidoria do Instituto Vital Brazil: canal capaz de captar a problemática de acidentes por animais peçonhentos no Estado do Rio de Janeiro. Dissertação (Mestrado). Rio de Janeiro: Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde; 2017.
- Uetz P, Stylianou A. The original descriptions of reptiles and their subspecies. *Zootaxa*. 2018;4375(2):257-64. <https://doi.org/10.11646/zootaxa.4375.2.5>
- Nascimento LS, Carmo Júnior UR, Braga JRM. Perfil epidemiológico do ofidismo no estado da Bahia-Brasil (2010-2015). *South Am J Basic Educ Tech Technol*. 2017;4(2):4-16.
- Tasoulis T, Isbister GK. A review and database of snake venom proteomes. *Toxins (Basel)*. 2017;9(9):290. <https://doi.org/10.3390/toxins9090290>
- Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2001. 120 p.

21. Meireles A. "Venenos de Deus, Remédios do Diabo" uma análise bioética da obra de Mia Couto. *Rev Bras Bioética*. 2009;5(1-4):9-23. <https://doi.org/10.26512/rbb.v5i1-4.7856>
22. Weinstein SA. Snake venoms: a brief treatise on etymology, origins of terminology, and definitions. *Toxicon*. 2015;103:188-95. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2015.07.005>
23. Prado-Franceschi J, Hyslop S. South American colubrid envenomations. *J Toxicol Toxin Rev*. 2002;21(1-2):117-58. <https://doi.org/10.1081/txr-120004744>
24. Cupo P, Azevedo-Marques MM, Hering SE. Acidentes por animais peçonhentos. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2003;36(2/4):490-7. <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v36i2/4p490-497>
25. Lema T. Os répteis do Rio Grande do Sul: atuais e fósseis, biogeografia, ofidismo. Porto Alegre: EDIPUCRS; 2002. 166p
26. Martins M. História natural e ecologia de uma taxocenose de serpentes de mata na região de Manaus, Amazônia central, Brasil. Tese (Doutorado). Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 1994.
27. Waldez F, Vogt RC. Aspectos ecológicos e epidemiológicos de acidentes ofídicos em comunidades ribeirinhas do baixo rio Purus, Amazonas, Brasil. *Acta Amaz*. 2009;39(3):681-92. <https://doi.org/10.1590/S0044-59672009000300025>
28. Silva AM, Bernarde PS, Abreu LC. Accidents with poisonous animals in Brazil by age and sex. *J Hum Growth Dev*. 2015;25(1):54-62. <http://doi.org/10.7322/JHGD.96768>
29. Bernarde PS, Gomes JO. Serpentes peçonhentas e ofidismo em Cruzeiro do Sul, Alto Juruá, Estado do Acre, Brasil. *Acta Amaz*. 2012;42(1):65-72. <https://doi.org/10.1590/S0044-59672012000100008>
30. Azevedo LRP, Rodrigues KC, Macedo VPR, Faria CA. Perfil clínico-epidemiológico dos acidentes ofídicos ocorridos no Brasil. *Saúde Colet*. 2021;11(61):4876-87. <https://doi.org/10.36489/saudecoletiva.2021v11i6p4876-4887>
31. Matos RR, Ignotti E. Incidência de acidentes ofídicos por gêneros de serpentes nos biomas brasileiros. *Ciênc Saúde Colet*. 2020;25(7):2837-46. <https://doi.org/10.1590/1413-81232020257.31462018>
32. Feitosa SB, Mise YF, Mota ELA. Ofidismo no Tocantins: análise ecológica de determinantes e áreas de risco, 2007-2015. *Epidemiol Serv Saúde*. 2020;29(4):e2020033. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742020000400016>
33. Mendes JS, Rocha MA, Argôlo AJ, Nishiyama PB, Tomazi L, Queiroz TS, et al. Aspectos epidemiológicos dos acidentes ofídicos ocorridos no município de Vitória da Conquista- Bahia, Brasil. *Braz Ap Sci Rev*. 2020;4(3):1607-25. <https://doi.org/10.34115/basrv4n3-070>
34. Walter H. Vegetação e zonas climáticas. São Paulo: EPU; 1986. 325p.
35. Underwood G. Classification and distribution of venomous snakes in the world. *Handb Exp Pharmacol*. 1979;52(2):15-40. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-66913-2\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-642-66913-2_2)
36. Markland FS. Snake venoms and the hemostatic system. *Toxicon*. 1998;36(12):1749-800. [https://doi.org/10.1016/s0041-0101\(98\)00126-3](https://doi.org/10.1016/s0041-0101(98)00126-3)
37. Russel FE, Eventov R. Lethality of crude and lyophilized *Crotalus* venom. *Toxicon*. 1964;2(1):81-2. [https://doi.org/10.1016/0041-0101\(64\)90033-9](https://doi.org/10.1016/0041-0101(64)90033-9)
38. Karlsson E. Chemistry of protein toxins in snake venoms. *Handb Exp Pharmacol*. 1979;52(5):159-212. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-66913-2\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-642-66913-2_5)
39. Du XY, Clemetson KJ. Snake venom L-amino acid oxidases. *Toxicon*. 2002;40(6):659-65. [https://doi.org/10.1016/s0041-0101\(02\)00102-2](https://doi.org/10.1016/s0041-0101(02)00102-2)
40. Chan YS, Cheung RCF, Xia L, Wong JH, Ng TB, Chan WY. Snake venom toxins: toxicity and medicinal applications. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2016;100(14):6165-81. <https://doi.org/10.1007/s00253-016-7610-9>
41. Gutiérrez JM, Calvete JJ, Habib AG, Harrison RA, Williams DJ, Warrell DA. Snakebite envenoming. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3(17063):1-21. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.63>
42. Chippaux JP, Williams V, White J. Snake venom variability: methods of study, results and interpretation. *Toxicon*. 1991;29(11):1279-303. [https://doi.org/10.1016/0041-0101\(91\)90116-9](https://doi.org/10.1016/0041-0101(91)90116-9)
43. Kini RM, Evans HJ. A model to explain the pharmacological effects of snake venom phospholipases A2. *Toxicon*. 1989;27(6):613-35. [https://doi.org/10.1016/0041-0101\(89\)90013-5](https://doi.org/10.1016/0041-0101(89)90013-5)
44. Serrano SMT, Maroun RC. Snake venom serine proteinases: sequence homology vs. substrate specificity, a paradox to be solved. *Toxicon*. 2005;45(8):1115-32. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2005.02.020>
45. Braud S, Bon C, Wisner A. Snake venom proteins acting on hemostasis. *Biochimie*. 2000;82(9-10):851-9. [https://doi.org/10.1016/s0300-9084\(00\)01178-0](https://doi.org/10.1016/s0300-9084(00)01178-0)
46. Menaldo DL, Bernardes CP, Santos-Filho NA, Moura LA, Fuly AL, Arantes EC, et al. Biochemical characterization and comparative analysis of two distinct serine proteases from *Bothrops pirajai* snake venom. *Biochimie*. 2012;94(12):2545-58. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2012.07.007>
47. Izidoro LF, Sobrinho JC, Mendes MM, Costa TR, Grabner AN, Rodrigues VM, et al. Snake venom L-amino acid oxidases: trends in pharmacology and biochemistry. *Biomed Res Int*. 2014;2014(196754):1-19. <https://doi.org/10.1155/2014/196754>
48. Markland FS Jr, Swenson S. Snake venom metalloproteinases. *Toxicon*. 2013;62:3-18. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2012.09.004>
49. Ramos FLP, Hora ÁL, Souza CTV, Pereira LO, Hora DL. As contribuições da epidemiologia social para a pesquisa clínica em doenças infecciosas. *Rev Pan-Amaz Saúde*. 2016;7(Esp):221-9. <http://doi.org/10.5123/s2176-62232016000500025>
50. Mebs D. Snake venom composition and evolution of viperidae. *Kaupia*. 1999;8:145-8.
51. Santos IGC, Fortes-Dias CL, Santos MC. Aplicações farmacológicas dos venenos de serpentes brasileiras enfoque para *Crotalus durissus terrificus* e *Crotalus durissus ruruima*. *Sci Amazon*. 2017;6(1):42-53.

52. Clark GC, Casewell NR, Elliott CT, Harvey AL, Jamieson AG, Strong PN, et al. Friends or foes? Emerging impacts of biological toxins. *Trends Biochem Sci.* 2019;44(4):365-79. <http://doi.org/10.1016/j.tibs.2018.12.004>
53. Mesquita JCV. A Banha da Cobra - uma patranha com História. *Al-ÚLYÁ - Revista do Arquivo Municipal de Loulé.* 2017(18):195-222.
54. Tokarnia CH, Peixoto PV. A importância dos acidentes ofídicos como causa de mortes em bovinos no Brasil. *Pesq Vet Bras.* 2006;26(2):55-68. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2006000200001>
55. Coutinho Neto A. Estudo da variação ontogenética do veneno de *Bothrops atrox* por análise proteômica e peptidômica: Identificação de peptídeos potencializadores de bradicinina. Tese (Doutorado). Rondônia: Universidade Federal de Rondônia; 2013.
56. Mouchbahani-Constance S, Sharif-Naeini R. Proteomic and transcriptomic techniques to decipher the molecular evolution of venoms. *Toxins (Basel).* 2021;13(2):154. <https://doi.org/10.3390/toxins13020154>
57. Bryan J. From snake venom to ACE inhibitor--The discovery and rise of captopril. *Pharm J.* 2009;282(3548):455-6. <https://doi.org/10.1211/PJ.2021.1.69712>
58. Mamede CCN, Sousa BB, Pereira DFC, Matias MS, Queiroz MR, Morais NCG, et al. Comparative analysis of local effects caused by *Bothrops alternatus* and *Bothrops moojeni* snake venoms: enzymatic contributions and inflammatory modulations. *Toxicon.* 2016;117:37-45. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2016.03.006>
59. Hatakeyama DM, Jorge Tasima L, Costa Galizio N, Serino-Silva C, Fabri Bittencourt Rodrigues C, Rodrigues Stuginski D, et al. From birth to adulthood: an analysis of the Brazilian lancehead (*Bothrops moojeni*) venom at different life stages. *PLoS One.* 2021;16(6):e0253050. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253050>
60. Cabral M. Estudo dos potenciais terapêuticos do veneno da serpente *Bothrops jararaca*. Tese de conclusão de curso (TCC). Brasília: Universidade de Brasília; 2011.
61. Jorge MT, Malaque C, Ribeiro LA, Fan HW, Cardoso JLC, Nishioka SA, et al. Failure of chloramphenicol prophylaxis to reduce the frequency of abscess formation as a complication of envenoming by *Bothrops* snakes in Brazil: a double-blind randomized controlled trial. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2004;98(9):529-34. <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2003.12.009>
62. Cardoso JL, Fan HW, França FO, Jorge MT, Leite RP, Nishioka SA, et al. Randomized comparative trial of three antivenoms in the treatment of envenoming by lance-headed vipers (*Bothrops jararaca*) in São Paulo, Brazil. *Q J Med.* 1993;86(5):315-25. PMID: 8327649
63. Smalligan R, Cole J, Brito N, Laing GD, Mertz BL, Manock S, et al. Crotaline snake bite in the Ecuadorian Amazon: randomised double blind comparative trial of three South American polyspecific antivenoms. *BMJ.* 2004;329(7475):1129. <https://doi.org/10.1136/bmj.329.7475.1129>
64. Amaral CF, Campolina D, Dias MB, Bueno CM, Rezende NA. Tourniquet ineffectiveness to reduce the severity of envenoming after *Crotalus durissus* snake bite in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. *Toxicon.* 1998;36(5):805-8. [https://doi.org/10.1016/s0041-0101\(97\)00132-3](https://doi.org/10.1016/s0041-0101(97)00132-3)
65. Pardal PP, Souza SM, Monteiro MR, Fan HW, Cardoso JL, França FO, et al. Clinical trial of two antivenoms for the treatment of *Bothrops* and *Lachesis* bites in the north eastern Amazon region of Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2004;98(1):28-42. [https://doi.org/10.1016/s0035-9203\(03\)00005-1](https://doi.org/10.1016/s0035-9203(03)00005-1)
66. Barbosa MD, Gregh SL, Passanezi E. Fibrin adhesive derived from snake venom in periodontal surgery. *J Periodontol.* 2007;78(10):2026-31. <https://doi.org/10.1902/jop.2007.070005>
67. Bush SP, Ruha AM, Seifert SA, Morgan DL, Lewis BJ, Arnold TC, et al. Comparison of F(ab')<sub>2</sub> versus Fab antivenom for pit viper envenomation: a prospective, blinded, multicenter, randomized clinical trial. *Clin Toxicol (Phila).* 2015;53(1):37-45. <https://doi.org/10.3109/15563650.2014.974263>
68. Sachett JAG, Silva IM, Alves EC, Oliveira SS, Sampaio VS, Vale FF, et al. Poor efficacy of preemptive amoxicillin clavulanate for preventing secondary infection from *Bothrops* snakebites in the Brazilian Amazon: a randomized controlled clinical trial. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11(7):e0005745. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005745>
69. Shulov Innovate for Science Ltd. Safety, tolerability and efficacy of ZEP-3Na (0.1% or 1%) compared to placebo in subjects with mild to moderate atopic dermatitis. [Internet]. 2018 [cited 2022 Sept 22]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04307862>
70. Ophirex, Inc. Broad-spectrum rapid antidote: varespladib oral for snakebite (BRAVO). [Internet]. 2021 [cited 2022 Sept 22]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04996264>
71. Instituto Bioclon SA de CV. Study to evaluate the efficacy of two treatment schemes with Antivipmyn<sup>®</sup> for the treatment of snake bite envenomation. 2019 [cited 2022 Sept 22]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00639951>
72. Boyer L. Emergency treatment of coral snake envenomation with antivenom. 2018 [cited 2022 Sept 22]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01337245>
73. Canul-Caamal MA, Madrigal-Anaya JDC, Pastelin-Palacios R, Escalante-Galindo P, Moreno-Eutimio MA. Cryotherapy as a coadjuvant in crotaline snakebite management with F(ab')<sub>2</sub> antivenom: a randomized pilot study. *Complement Ther Med.* 2020;54:102569. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102569>
74. Lee's Pharmaceutical Limited, Zhaoke Pharmaceutical (Hefei) Company Limited. A clinical study to evaluate the efficacy and safety of hemocoagulase injection. 2018 [cited 2022 Sept 22]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03270735>
75. Soares M, Pujatti P, Fortes-Dias C, Antonelli L, Santos R. *Crotalus durissus terrificus* venom as a source of antitumoral agents. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis.* 2010;16(3):480-92. <https://doi.org/10.1590/S1678-91992010000300015>

76. Queiroz M, Mamede C, Fonseca K, Canabrava L, França L, Silva M, et al. Biological characterization of a myotoxin phospholipase A2 homologue purified from the venom of the snake *Bothrops moojeni*. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*. 2011;17(1):49-58. <https://doi.org/10.1590/S1678-91992011000100007>
77. Rivero JVR, Castro FOF, Stival AS, Magalhães MR, Carmo Filho JR, Pfrimer IAH. Mechanisms of virus resistance and antiviral activity of snake venoms. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*. 2011;17(4):387-93. <https://doi.org/10.1590/S1678-91992011000400005>
78. Gabriel L, Sanchez E, Silva S, Santos R. Tumor cytotoxicity of leucurolysin-B, a P-III snake venom metalloproteinase from *Bothrops leucurus*. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*. 2012;18(1):24-33. <https://doi.org/10.1590/S1678-91992012000100004>
79. Costa TR, Burin SM, Menaldo DL, Castro FA, Sampaio SV. Snake venom L-amino acid oxidases: an overview on their antitumor effects. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*. 2014;20(23):1-7. <https://doi.org/10.1186/1678-9199-20-23>
80. Cristina RT, Kocsis R, Tulcan C, Alexa E, Boldura OM, Hulea CI, et al. Protein structure of the venom in nine species of snake: from bio-compounds to possible healing agents. *Braz J Med Biol Res*. 2020;53(1):e9001. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20199001>
81. Santos WG, Duarte RCF, Mattoso CRS, Diamantino GML, Botelho AFM, Carvalho MG, et al. Hemostatic evaluation of rabbits envenomed with *Bothrops alternatus* treated with anti-bothropic serum, desmopressin and tranexamin acid. *Pesq Vet Bras*. 2021;41:e06639. <https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-6639>
82. Félix-Silva J, Gomes JAS, Xavier-Santos JB, Passos JGR, Silva-Junior AA, Tambourgi DV, et al. Inhibition of local effects induced by *Bothrops erythromelas* snake venom: assessment of the effectiveness of Brazilian polyvalent bothropic antivenom and aqueous leaf extract of *Jatropha gossypifolia*. *Toxicon*. 2017;125:74-83. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2016.11.260>
83. Karpel RL, Liberato MS, Campeiro JD, Bergeon L, Szychowski B, Butler A, et al. Design and characterization of crotamine-functionalized gold nanoparticles. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2018;163:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.12.013>
84. Duarte RCF, Rios DRA, Leite PM, Alves LC, Magalhães HPB, Carvalho MDG. Thrombin generation test for evaluating hemostatic effects of Brazilian snake venoms. *Toxicon*. 2019;163:36-43. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2019.03.012>
85. Uzair B, Khan BA, Sharif N, Shabbir F, Menaa F. Phosphodiesterases (PDEs) from snake venoms: therapeutic applications. *Protein Pept Lett*. 2018;25(7):612-8. <https://doi.org/10.2174/0929866525666180628160616>
86. Silva Caldeira CA, Diniz-Sousa R, Pimenta DC, Santos APA, Teles CBG, Matos NB, et al. Antimicrobial peptidomes of *Bothrops atrox* and *Bothrops jararacussu* snake venoms. *Amino Acids*. 2021;53(10):1635-48. <https://doi.org/10.1007/s00726-021-03055-y>
87. Silva-Carvalho R, Gaspar MZ, Quadros LHB, Lobo LGG, Giuffrida R, Santarém CL, et al. Partial efficacy of a Brazilian coral snake antivenom and varespladib in neutralizing distinct toxic effects induced by sublethal *Micrurus dumerilii carinicauda* envenoming in rats. *Toxicon*. 2022;213:99-104. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2022.04.014>
88. Moreira KG, Prates MV, Andrade FAC, Silva LP, Beirão PSL, Kushmerick C, et al. Frontoxins, three-finger toxins from *Micrurus frontalis* venom, decrease miniature endplate potential amplitude at frog neuromuscular junction. *Toxicon*. 2010;56(1):55-63. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2010.02.030>
89. Silva DC, Medeiros WAA, Batista IFC, Pimenta DC, Lebrun I, Abdalla FMF, et al. Characterization of a new muscarinic toxin from the venom of the Brazilian coral snake *Micrurus lemniscatus* in rat hippocampus. *Life Sci*. 2011;89(25-26):931-8. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2011.09.024>
90. Saad E, Barros LC, Biscola N, Pimenta DC, Barraviera SRCS, Barraviera B, et al. Intraspecific variation of biological activities in venoms from wild and captive *Bothrops jararaca*. *J Toxicol Environ Health A*. 2012;75(16-17):1081-90. <https://doi.org/10.1080/15287394.2012.697839>
91. Souza LL, Stransky S, Guerra-Duarte C, Flor-Sá A, Schneider FS, Kalapothakis E, et al. Determination of toxic activities in *Bothrops* spp. Snake venoms using animal-free approaches: correlation between in vitro versus in vivo assays. *Toxicol Sci*. 2015;147(2):458-65. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfv140>
92. Barbosa LG, Costa TR, Borges IP, Costa MS, Carneiro AC, Borges BC, et al. A comparative study on the leishmanicidal activity of the L-amino acid oxidases BjussuLAAO-II and BmooLAAO-II isolated from Brazilian *Bothrops* snake venoms. *Int J Biol Macromol*. 2021;167:267-78. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.11.146>
93. D'Amélio F, Vigerelli H, Prieto-da-Silva B, Osorio Frare E, Batista C, Pimenta DC, et al. *Bothrops moojeni* venom and its components strongly affect osteoclasts' maturation and protein patterns. *Toxins (Basel)*. 2021;13(7):459. <https://doi.org/10.3390/toxins13070459>
94. Hulley B, Cummings R, Browner S, Grady G, Newman B. *Delineando a pesquisa clínica*. 4a ed. Porto Alegre: Artmed Editora; 2016. 200 p.
95. Gouy CML, Porto TF, Penido C. Avaliação de ensaios clínicos no Brasil: histórico e atualidades. *Rev Bioét*. 2018;26(3):350-9. <https://doi.org/10.1590/1983-80422018263254>
96. Zucchetti C, Morrone FB. Perfil da pesquisa clínica no Brasil. *Clin Biomed Res*. 2012;32(3):340-7.
97. Laustsen AH, Ainsworth S, Lomonte B, Kini RM, Chávez-Olórtegui C. Editorial: novel immunotherapies against envenomings by snakes and other venomous animals. *Front Immunol*. 2020;11:1004. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01004>
98. Schield R, Perry W, Adams H, Card C, Jezkova T, Pasquesi I, et al. Allopatric divergence and secondary contact with gene flow: a recurring theme in rattlesnake speciation. *Biol J Linn Soc*. 2019;128(1):149-69. <https://doi.org/10.1093/biolinnean/blz077>

99. Oliveira AL, Viegas MF, Silva SL, Soares AM, Ramos MJ, Fernandes PA. The chemistry of snake venom and its medicinal potential. *Nat Rev Chem*. 2022;6(7):451-69. <https://doi.org/10.1038/s41570-022-00393-7>
100. Bordon KCF, Cologna CT, Fornari-Baldo EC, Pinheiro-Júnior EL, Cerni FA, Amorim FG, et al. From animal poisons and venoms to medicines: achievements, challenges and perspectives in drug discovery. *Front Pharmacol*. 2020;11:1132. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01132>
101. Pérez-Peinado C, Defaus S, Andreu D. Hitchhiking with nature: snake venom peptides to fight cancer and superbugs. *Toxins (Basel)*. 2020;12(4):255. <https://doi.org/10.3390/toxins12040255>
102. Sanz L, Freitas-Lima LN, Quesada-Bernat S, Graça-de-Souza VK, Soares AM, Calderón LA, et al. Comparative venomomics of Brazilian coral snakes: *Micrurus frontalis*, *Micrurus spixii spixii*, and *Micrurus surinamensis*. *Toxicon*. 2019;166:39-45. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2019.05.001>
103. Bénard-Valle M, Neri-Castro E, Yañez-Mendoza MF, Lomonte B, Olvera A, Zamudio F, et al. Functional, proteomic and transcriptomic characterization of the venom from *Micrurus browni browni*: Identification of the first lethal multimeric neurotoxin in coral snake venom. *J Proteomics*. 2020;225:103863. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2020.103863>
104. Sharma N, Jadhav B, Patil V. Study the effectiveness of *Lachesis muta* 30c in patients with essential hypertension in the age group of 20-75 years. *Int J Health Sci Res*. 2020;10(1):216-20.
105. Gómez-Betancur I, Gogineni V, Salazar-Ospina A, León F. Perspective on the therapeutics of anti-snake venom. *Molecules*. 2019;24(18):3276. <https://doi.org/10.3390/molecules24183276>
106. Ferreira MCS, Martinez LL. Características epidemiológicas da população brasileira e implicações à condução de pesquisas clínicas. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo*. 2019;64(2):142-56. <https://doi.org/10.26432/1809-3019.2019.64.2.142>

