



Acidentes ofídicos na Região Norte do Brasil e o uso de espécies vegetais como tratamento alternativo e complementar à soroterapia¹

Valéria Mourão de Moura^{2*}, Rosa Helena Veras Mourão³, Maria Cristina Dos-Santos⁴

Submetido 02/02/2015 – Aceito 08/02/2015 – Publicado on-line 23/03/2015

Resumo

Na região Amazônica do Brasil a maioria dos acidentes ofídicos é atribuída para a espécie *Bothrops atrox*. O envenenamento por estas serpentes induz reações locais e sistêmicas dependendo da gravidade do acidente. Dentre as reações locais estão presentes: edema, dor, hemorragia, necrose e mionecrose; e nas sistêmicas, principalmente, os distúrbios da coagulação sanguínea e a hemorragia. O único tratamento preconizado pelo Ministério da Saúde, nos casos de envenenamento por serpentes, é a aplicação de soro antiofídico específico. No entanto, em regiões de difícil acesso a esta terapia, como é o caso da Amazônia, muitas espécies vegetais, da medicina popular, são utilizadas na tentativa de bloquear as atividades biológicas induzidas pelos venenos de serpentes. Algumas dessas espécies vegetais estão sendo estudadas, no intuito de validar o seu uso como antiofídicas. Nesse sentido, essa revisão apresenta o perfil dos acidentes ofídicos no Brasil, com ênfase na Região Norte, e os tratamentos alternativo e complementar à soroterapia convencional com enfoque na espécie vegetal Amazônica *Bellucia dichotoma* Cogn. (Melastomataceae).

Palavras-Chave: Ofidismo, plantas antiofídicas, medicina popular, doenças negligenciadas.

Snake bites in northern Brazil and the use of plant species as an alternative and complementary treatment serotherapy. In the Amazon region of Brazil most snakebites are attributed to *Bothrops atrox* species. The envenomation caused by these snakes induces local and systemic reactions depending on the severity of the accident. Local reactions include swelling, pain, hemorrhage, necrosis and myonecrosis, while the main systemic reactions are blood coagulation and bleeding disorders. The only treatment recommended by the Brazilian Ministry of Health in cases of snakebite envenomation is the application of specific antivenom. However, in areas without easy access to this therapy, such as the Amazon, many plants species from folk medicine are used in an attempt to block the biological activities induced by snake venoms. Some of these plant species are being studied to validate their use for snakebites. This review discusses snakebites in Brazil, with an emphasis on the North of the country, and considers alternative and complementary treatments to conventional serum therapy with particular reference to the Amazon plant species *Bellucia dichotoma* Cogn. (Melastomataceae).

Keywords: Snakes, plants with anti-snakebite properties, folk medicine, neglected diseases.

¹Parte da tese de Doutorado do primeiro autor apresentada no Programa Multi-institucional de Pós-graduação em Biotecnologia da Universidade Federal do Amazonas – UFAM, Manaus, AM, Brasil.

²Doutoranda do Programa Multi-institucional de Pós-graduação em Biotecnologia da Universidade Federal do Amazonas – UFAM, Manaus, AM, Brasil. Email: mouraovm@yahoo.com.br.

³Professora Adjunta da Universidade Federal do Oeste do Pará – Instituto de Biodiversidade e Floresta, IBEF, Programa de Pós-graduação em Recursos Naturais da Amazônia, Campus Tapajós, Santarém - PA, Brasil.

⁴Professora Associada da Universidade Federal do Amazonas – UFAM, Laboratório de Imunologia, Departamento de Parasitologia, Instituto de Ciências Biológicas, ICB, Universidade Federal do Amazonas, Manaus, AM, Brasil.



1. Introdução

Os Acidentes Ofídicos são considerados, pela Organização Mundial da Saúde, como sendo uma doença tropical negligenciada. Estima-se que anualmente ocorram cerca de 2.5 milhões de acidentes em todo o mundo, onde 250.000 dos casos evoluem para sérias complicações e 85.000 para mortes (GUTIÉRREZ, 2010). No Brasil, nos últimos 10 anos (2003 a 2013), foram notificados cerca de 307.770 acidentes ofídicos, sendo 90% dos casos atribuídos a serpentes do gênero *Bothrops* sp. (BRASIL, 2014). O envenenamento por serpentes botrópicas desencadeia uma série de ações locais e sistêmicas em suas vítimas (FRANÇA; MÁLAQUE, 2009).

O quadro clínico desenvolvido pela vítima pode ser muito variado, dependendo da quantidade de veneno inoculado, da localização da picada, da idade e, principalmente, do tempo decorrido após o acidente e o atendimento médico. Na região Norte do Brasil, o problema é agravado devido às longas distâncias existentes entre os locais de ocorrência do acidente e o atendimento médico (BORGES et al., 1999). Dessa forma, os pacientes demoram a receber o tratamento soroterápico específico, o que pode ocasionar no aumento do número de complicações. No Amazonas, por exemplo, 10,5% dos casos evoluem para amputação do membro afetado (BORGES et al., 1999). Neste contexto, diversas práticas populares têm sido empregadas nos casos de envenenamentos por serpentes, dentre as quais, a mais utilizada é o uso de plantas medicinais, como coadjuvantes à soroterapia ou como medicamento alternativo aplicado na falta de recursos soroterápicos (MORS et al., 2000; OTERO et al., 2000; CARDOSO, 2009).

Os preparados contra envenenamentos ofídicos possuem as mais diversas misturas, porém, todos têm plantas como constituintes. Um dos mais famosos contravenenos utilizados na região Nordeste é o Específico Pessoa, fabricado em Sobral, no interior do Ceará, elaborado com a raiz de uma planta conhecida popularmente como cabeça-de-negro (CARDOSO, 2009). Porém, não foi divulgado nome científico e existem, no Brasil, várias espécies com o mesmo nome popular: cabeça-de-negro. Na região Norte, um contraveneno bastante utilizado pela população é o Pau-X, produzido por comunitários de Alenquer, no Pará, sendo indicado para

envenenamentos de serpentes e escorpiões, cuja composição de plantas é mantida em segredo (CARDOSO, 2009; MOURA; MOURÃO, 2012).

Muitas espécies vegetais da flora brasileira são indicadas ou utilizadas para o tratamento de vítimas de acidentes ofídicos, porém, a maioria nunca foi estudada cientificamente para verificar suas ações e validar as formas de uso de acordo com o uso tradicional. Grande parte das plantas é indicada somente pelos seus nomes populares. O problema do reconhecimento das plantas pelos nomes populares é que estes nomes variam de região para região, dificultando ainda mais os estudos científicos.

Bellucia dichotoma Cogn. é uma espécie nativa da região Amazônica bastante utilizada por populações ribeirinhas, da região Oeste do Pará, no tratamento de acidentados por serpentes. Essa atividade antiofídica foi comprovada cientificamente por ensaios biológicos utilizando a metodologia de pré-incubação - veneno:extrato (MOURA et al., 2013) e pela metodologia baseada no uso tradicional (MOURA et al., 2014). Sendo assim, esta revisão teve por objetivo descrever a frequência de acidentes ofídicos na região Norte do Brasil, a característica do envenenamento por serpentes do grupo botrópico, bem como, o tratamento convencional utilizado e os métodos tradicionais (plantas medicinais) empregados em caso de envenenamentos por serpentes.

2. Metodologia

Para elaboração desta revisão foram utilizadas as palavras-chave: “snake venom”, “anti-snake venom”, “snakebites”, “*Bothrops atrox*”, “Anti-snakebite plants”, “plantas antiofídicas” e “envenenamentos por serpentes”. A pesquisa bibliográfica foi realizada nos seguintes sites de busca, como: Scopus, Scirus, Pubmed, ScienceDirect, Web of Science, SciELO e periódicos Capes. Para pesquisa dos dados atualizados de epidemiologia dos acidentes ofídicos, foi utilizado o Sistema de Informação de Agravos e Notificação – SINAN, disponível no site do Ministério da Saúde do Brasil.

3. Revisão bibliográfica

3.1. Perfil dos Acidentes Ofídicos no Brasil com ênfase na Região Norte

Acidente ofídico ou Ofidismo é o quadro de envenenamento decorrente da injeção de uma

mistura de toxinas (veneno bruto ou peçonha) através do aparelho inoculador (presas ou dentes) de serpentes. Esses acidentes representam um grave problema de saúde pública e estão inclusos, desde 2009, pela Organização Mundial de Saúde - OMS, na lista de doenças tropicais negligenciadas que acometem, na maioria dos casos populações pobres que vivem em zonas rurais (BRASIL, 2014). De acordo com o Ministério da Saúde, uma média de 26.000 casos é relatada anualmente no Brasil. Na maioria dos casos, principalmente nas regiões onde não ocorre a serpente *Lachesis* sp. (surucucu ou surucucu-pico-de-jaca), o diagnóstico clínico permite a identificação do envenenamento, uma vez que são poucos os pacientes que trazem o animal causador do acidente. Quando há identificação da espécie, o gênero *Bothrops* sp. (jararaca, surucucurana, jararacuçu, dentre outras) aparece como sendo o responsável por aproximadamente 90% dos casos. O gênero *Crotalus* sp. (cascavel) é responsável por 7% dos casos, enquanto os gêneros *Lachesis* sp. (surucucu-pico-de-jaca), *Micrurus* sp. (coral verdadeira) e *Leptomicrurus* sp. (coral verdadeira) são responsáveis por 3% dos casos registrados no Brasil (BRASIL, 2009, 2014).

O perfil epidemiológico dos acidentes ofídicos, no Brasil, demonstra que 63% das vítimas estão na faixa etária de 20 a 59 anos. A porcentagem de acidentes com crianças e adolescentes está entre 10 e 19 anos e tem variação dependendo da região: Norte (23,2%), Nordeste (21,0%), Sudeste (16,7%), Sul (17,8%) e Centro-Oeste (17,1%). No Brasil, de uma forma geral, 53% das vítimas recebem o tratamento com soro antiofídico em até três horas após o acidente, com exceção para a região Norte, que representa 42% (BOCHNER et al., 2014). As principais vítimas são indivíduos do sexo masculino (geralmente trabalhadores rurais), e a letalidade, nos acidentes, é de 0,45% (BOCHNER; STRUCHINER, 2003; OLIVEIRA et al., 2009). Os acidentes com serpentes do grupo crotálico (cascavéis) causam uma letalidade de 1,87 %, seguido do laquélico (surucucu - 0,95%), elapídico (corais-verdadeiras - 0,52%) e botrópicos (jararacas - 0,31%) (OLIVEIRA et al., 2009). Apesar do baixo índice de letalidade, há um grande índice de sequelas, consequentes desses acidentes (PINHO; PEREIRA, 2001).

A ocorrência dos acidentes ofídicos está geralmente relacionada a fatores climáticos e ao aumento da atividade humana nos trabalhos de

campo (KOH et al., 2006). Entre 2001 e 2012, foram notificados 329.180 casos de envenenamento ofídico no Brasil. A incidência média nos últimos 12 anos foi em torno de 27 mil casos, o que indicou um aumento médio anual de 4,1% ao ano. Esses números podem ser bem maiores, pois os dados relacionados a mais de 30.000 casos registrados nos períodos de 2009, 2010 e 2011 estavam em tratamento e, os dados de 2012, sujeitos a revisão, além disso, existe a subnotificação (BOCHNER et al., 2014). A maior incidência de casos está na região Norte (7,5%), seguida pelas regiões Centro-Oeste (5,4%), Nordeste (3,8%) e Sudeste (1,9%). A região Sul apresentou a menor média anual de aumento, com 1,1% (Figura 1). Quando observado o período de 2010 especificamente, o maior número de acidentes foi para o Norte (59,4/100.000 habitantes), seguido pelo Centro-Oeste, (22,9/100 mil habitantes) e Nordeste (16,0/100.000 habitantes). Nas regiões Sul e Sudeste, as taxas de incidência foram mantidas abaixo da média nacional (16,0/100 mil habitantes), com 10,1/100.000 habitantes e 8,2/100.000 habitantes, respectivamente. O Estado com o maior número de casos, em 2010, foi o Pará (5.317), enquanto o Tocantins, com a maior taxa de incidência (79,4/100.000), relatou 1.099 casos (BOCHNER et al., 2014; BRASIL, 2014).

Como mencionado anteriormente, na região Norte do Brasil ocorre a maior incidência de acidentes ofídicos do país, num total de 84.963 casos notificados no período de 2001 a 2012, com 439 casos evoluídos para mortes relatados no mesmo período (BOCHNER et al., 2014). Apesar do elevado número de casos, na Amazônia brasileira ainda são poucos os estudos sobre acidentes ofídicos e dados epidemiológicos precisos (NASCIMENTO, 2000; OLIVEIRA; MARTINS, 2001; WALDEZ; VOGT, 2009).

Como mencionado anteriormente, o Pará é o Estado da região Norte onde mais ocorrem acidentes ofídicos, sendo registrados 59.759 casos, no período de 2000 a 2013. O número de óbitos foi de 261, aproximadamente 51,3% dos 508 registros da região, sendo o estado brasileiro com maior mortalidade relacionada aos acidentes ofídicos nesse período de 2000 a 2013 (BRASIL, 2014). O Estado do Amazonas aparece com a segunda maior notificação, sendo registrados 17.745 casos nesse mesmo período (2000 a 2013), com 117 óbitos. No Amazonas, o maior dos estados brasileiros, a mortalidade de 1% associada

aos acidentes ofídicos é mais alta que a média nacional de 0,4% (BORGES et al., 1999; BRASIL, 2001; BOCHNER; STRUCHINER, 2003), embora a taxa real possa ser bem maior devido à subnotificação. Esta subnotificação e o desconhecimento de dados epidemiológicos de pacientes, de diversas localidades do Amazonas, são agravados: pela presença de barreiras geográficas naturais; pelas grandes extensões territoriais dos municípios, dificultando a chegada dos pacientes aos postos de saúde; pela dificuldade de acesso por meios de transportes mais rápidos que os fluviais, dentre outros (PARDAL et al., 1995; BORGES et al., 1999; WALDEZ; VOGT, 2009).

provavelmente, ocorreram em municípios vizinhos, nos quais o atendimento médico, para esse tipo de acidente, é precário.

A maioria dos acidentes ofídicos notificados na região Amazônica é atribuída à espécie *Bothrops atrox*, e apesar do grande número de casos, ainda são poucos os estudos científicos com esta espécie (WALDEZ; VOGT, 2009).

3.2. Características da serpente *Bothrops atrox* e ações induzidas pelo veneno

Bothrops atrox pertence à família Viperidae é conhecida popularmente como “surucucurana, jararaca-do-rabo-branco ou jararaca do Norte” e está distribuída do Norte da América do Sul ao leste dos Andes, incluindo o Sul e Leste da Venezuela, Sudeste da Colômbia, Leste do Equador, Leste do Peru, Norte da Bolívia, Região Norte do Brasil, em toda a Guiana, Suriname e Guiana Francesa (CAMPBELL et al., 2004). Essa espécie de serpente é caracterizada por possuir a cauda sem maiores modificações, geralmente com escamas subcaudais em pares, denteição do tipo solenóglifa e a presença de fosseta loreal entre o olho e a narina. Não possuem chocalho na cauda e as suas cores variam muito, dependendo da região onde vivem (CAMPBELL et al., 2004; MELGAREJO, 2009). Habitam zonas rurais e periferias de grandes cidades, preferindo ambientes úmidos como matas, áreas cultivadas e locais onde haja facilidade para proliferação de roedores. Têm hábitos predominantemente noturnos ou crepusculares (BRASIL, 2001; PINHO; PEREIRA, 2001).

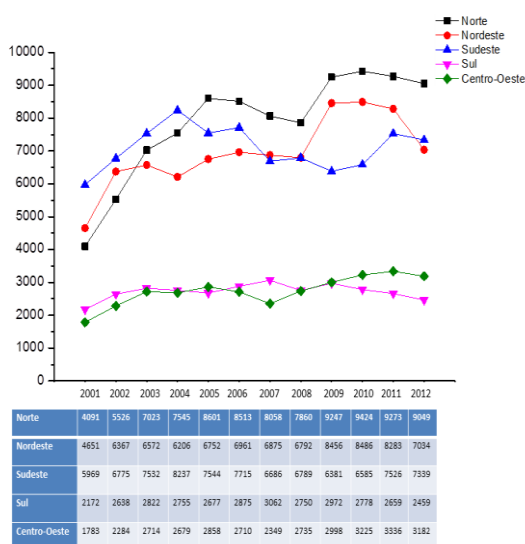


Figura 1 - Frequência dos acidentes ofídicos em Regiões do Brasil no período 2001 a 2012. Fonte: BOCHNER et al. (2014). Dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN (BRASIL, 2014).

De todos os municípios do Estado do Pará, Santarém se destaca por apresentar o maior número de notificações de acidentes com animais peçonhentos, com uma média de 1.618 casos por ano, no período de 2007 a 2014, e um índice de ocupação de 20% dos leitos do Hospital Municipal de Santarém (HMS), sendo o gênero *Bothrops* sp. o provável responsável por cerca de 90% desses casos. No Estado do Amazonas, dentre os 62 municípios, foi em Manaus que ocorreu a maior notificação, com 1.363 casos de 2007 a 2014, sendo 80,9% dos acidentes atribuídos, empiricamente, as serpentes do gênero *Bothrops* sp. Esses acidentes atribuídos a Manaus,

Bothrops atrox é uma serpente ágil e ativa, que pode superar 1,5 m de comprimento (Figura 2) e que frequenta bastante as beiras dos rios, córregos e igarapés (WARRELL, 2004; CARDOSO, 2009).

Os venenos das serpentes, como as do gênero *Bothrops* sp., compreendem misturas complexas de enzimas tóxicas e proteínas, dentre as quais se destacam as fosfolipases A₂ (PLA₂), metaloproteinases (SVMP) e serinoproteinases (SVSP), que são as mais abundantes (GUTIÉRREZ, 2002; SOARES et al., 2004) e podem ocasionar efeitos locais e sistêmicos em suas vítimas.

Os efeitos locais induzidos pelo envenenamento por serpentes botrópicas

produzem sintomas como dor, edema, hemorragia e necrose. A necrose muscular é uma séria consequência dos acidentes botrópicos, que pode levar a uma perda permanente do tecido e da funcionalidade, requerendo, muitas vezes, a amputação do membro atingido. As alterações locais são desencadeadas muito rapidamente, dificultando a neutralização, principalmente quando o antiveneno é administrado várias horas após o acidente (GUTIÉRREZ; LOMONTE, 1995; GUTIÉRREZ; RUCAVADO, 2000; GUTIÉRREZ; LOMONTE, 2009).



Figura 2 - Serpente *Bothrops atrox* coletada na Floresta Nacional do Tapajós – FLONA – Km 83, Santarém-PA. Foto: Hipócrates de Menezes Chalkidis.

Os distúrbios sistêmicos resultam de graves alterações na hemostasia, levando as vítimas de acidentes mais graves a apresentarem prolongamento do tempo de coagulação e sangramento em locais distantes da picada, causando gengivorragia, hematêmese e hematúria. Esses quadros são observados quando grande quantidade de veneno é inoculada, observando-se, também, incoagulabilidade sanguínea, devido ao consumo do fibrinogênio endógeno, por componentes de veneno como a trombina-símiles (KAMIGUTI et al., 1996). Em casos raros, pode ocorrer insuficiência renal aguda e choque. O choque constitui uma evolução rara, porém, de instalação precoce. A sua presença está, provavelmente, relacionada à quantidade de veneno inoculada na vítima (GUTIÉRREZ; LOMONTE, 1995).

De modo didático, a fisiopatologia do envenenamento por serpentes botrópicas envolve

uma complexa série de eventos que vai depender da ação de uma das seguintes toxinas: PLA₂, SVMP e SVSP, ou da combinação desses componentes do veneno (GUTIÉRREZ, 2002).

As PLA₂ constituem a maioria dos componentes tóxicos do veneno e exibe uma variedade de efeitos farmacológicos, por mecanismos que podem ser dependentes ou independentes de sua atividade enzimática, como neurotoxicidade, miotoxicidade, hemólise, anticoagulação, efeitos sobre as plaquetas, indução de edemas e danos teciduais (SOARES; GIGLIO, 2003; KINI, 2005).

As SVMP são toxinas hemorrágicas presentes também nos venenos botrópicos e compartilham um domínio proteásico (metaloproteásico), que contém um átomo de zinco no seu sítio ativo. Estas enzimas, por induzirem hemorragia, são frequentemente chamadas de fatores hemorrágicos ou hemorraginas. As SVMP agem lesando a parede vascular e produzindo hemorragia por dois mecanismos distintos: diretamente sobre proteínas da parede vascular, como laminina, fibronectina e colágeno tipo IV (GUTIÉRREZ; LOMONTE, 2009) e indiretamente, por ação de metaloproteases endógenas, cujos zimogênios seriam ativados pelas SVMP presentes nos venenos de serpentes (BJARNASON; FOX, 1995).

As serinoproteases são importantes para a ação do veneno e algumas são denominadas “trombina-símile”, pois atuam catalisando a conversão direta do fibrinogênio plasmático em fibrina, sem a necessidade da participação da trombina endógena. Estas enzimas, em função da atividade catalítica, agem no sistema de coagulação sanguínea, promovendo alterações na hemostasia, o que pode contribuir para uma hemorragia local e sistêmica. Elas participam da ativação do fator V da cascata de coagulação, na fibrinogênólise, na ativação de plasminogênio e indução de agregação plaquetária (SERRANO; MAROUN, 2005). Além disso, algumas dessas enzimas têm sido utilizadas como agentes anticoagulantes na área médica clínica e cirúrgica e também como reagentes em testes de coagulação (MARSH; WILLIAMS, 2005).

3.3. Tratamento convencional: soroterapia

O único tratamento preconizado pelo Ministério da Saúde para os acidentes ofídicos é a administração endovenosa de antiveneno, de



acordo com a gravidade do envenenamento. No Brasil, há quatro centros produtores desses imunobiológicos: Instituto Vital Brazil (IVB, Niterói, RJ), Instituto Butantan (IBU, São Paulo, SP), Fundação Ezequiel Dias (FUNED, Belo Horizonte, MG) e Centro de Produção de Pesquisa em Imunobiológicos (CPPI, Piraquara, PR). Contudo, estudos demonstram que existem diferenças na capacidade neutralizante dos soros produzidos por estes centros (DA-SILVA et al., 2007).

A produção de soro antitoxinas animais ainda é baseada nos métodos originalmente descritos. Animais de grande porte são imunizados com venenos de uma ou mais espécies de serpentes de importância médica. O soro desses animais contém os anticorpos com capacidade de neutralizar as toxinas do veneno, sendo classificados como monovalente ou polivalente, segundo o número de gêneros de serpentes, cujos venenos foram empregados na imunização (CARDOSO, 2009). Por não ser considerado um animal sagrado, o cavalo continua a ser o animal de escolha para a produção de antiveneno. No entanto, outras espécies animais para imunização têm sido empregadas, com o objetivo de reduzir as reações adversas em pacientes, devido à exposição ao soro de cavalo (WEN, 2009).

No Brasil, são produzidos soros antiofídicos para neutralizar os venenos dos principais gêneros de serpentes causadoras de acidentes: antielapídico (*Micrurus* sp. *Leptomicrurus* sp.), antilaquético (*Lachesis* sp.), anticrotálico (*Crotalus* sp.), antibotrópico (*Bothrops* sp.), antibotrópico-láquetico (*Bothrops* sp. e *Lachesis* sp.) e o antibotrópico-crotálico (*Bothrops* sp. e *Crotalus* sp.). Apesar de a soroterapia reverter com bastante eficácia os efeitos sistêmicos do veneno no organismo da vítima, conseguindo evitar por muitas vezes o óbito, ela apresenta algumas desvantagens, como: uma série de efeitos colaterais (incluindo reação anafilática e hipersensibilidade às proteínas heterólogas do soro), ineficiência no combate aos efeitos locais do veneno (aumentando as chances de deixar sequelas no membro atingido e a evolução para complicações raras), e a necessidade de cuidados com a estocagem do soro líquido (não liofilizado) e com o prazo de validade (CARDOSO et al., 2009).

Além disso, existem inconvenientes para essa terapia, como a indisponibilidade do soro para algumas regiões do país, pois os serviços

formais de saúde permanecem restritos às regiões de maior desenvolvimento socioeconômico, onde existem sistemas de atenção médica estruturados. Assim, para as localidades com acentuadas distâncias geográficas e dificuldades de acesso, como o caso da Região Norte, as populações buscam tratamentos alternativos naturais, que possam atuar como uma complementação ou até mesmo como o único recurso na falta do soroterápico específico (BORGES et al., 1999; DOS-SANTOS, 2009).

3.4. Tratamento alternativo e complementar à soroterapia tradicional

A busca por um antídoto seguro contra os venenos de serpentes tem sido longa. Com a distribuição precária e as dificuldades de acesso encontradas, as populações se vêm obrigadas a buscar alternativas terapêuticas para esse tipo de agravo, geralmente buscando o campo da fitoterapia (CARDOSO, 2009). Extratos de plantas medicinais são bastante utilizados em acidentes ofídicos, principalmente por populações de regiões onde o acesso à soroterapia é deficitário ou inexistente. Do conhecimento tradicional surgiram evidências científicas sobre as propriedades antiofídicas destes extratos. Porém, somente na década de 70, do século XX, o tema mereceu devida atenção nos meios científicos (MORS, 1991; MARTZ, 1992).

Neste sentido, várias espécies de plantas antiofídicas têm sido estudadas com o intuito de validar o conhecimento tradicional e caracterizar substâncias biologicamente ativas capazes de inibir diversos efeitos locais e sistêmicos provocados pelos venenos de serpentes. Os extratos vegetais podem conter diversos componentes químicos, como alcaloides, taninos, flavonoides, triterpenos, ligninas, que têm a capacidade de inibir o veneno de serpentes, atuando diretamente como inibidores enzimáticos ou inativadores químicos, os quais interagem diretamente com macromoléculas alvo (MORS et al., 2000).

Um grande número de extratos e seus compostos isolados têm sido testados, demonstrando, pelo menos em estudos *in vitro*, suas capacidades de bloqueio frente às atividades biológicas induzidas pelos venenos de serpentes (MELO et al., 1994; SOARES et al., 2004; OLIVEIRA et al., 2005). O extrato aquoso e frações de *Serjania erecta* foram capazes de bloquear as atividades do veneno e miotoxinas

isoladas de *Bothrops jararacussu* (FERNANDES et al., 2011). O extrato de *Pentaclethra maculoba* e saponinas triterpenoides isoladas, bloquearam as atividades hemorrágica e proteolítica do veneno e de metaloproteinasas P-III isoladas de serpentes do gênero *Bothrops* sp. (*B. jararacussu* e *neuwiedii*) (DA SILVA et al., 2007). Diversas espécies vegetais também têm se mostrado eficazes em inibir as atividades do veneno de *Bothrops atrox*, como a *Peltodon radicans* (Lamiaceae), cujos extratos das flores e das folhas inibiram a atividade edematogênica (BORGES et al., 1996; COSTA et al., 2008), ou como a *Marsiphanthes chamaedris* (Lamiaceae), conhecida popularmente como *paracari* ou boia-caá ('erva de cobra' em Tupi), cujos extratos de folhas e contusos inibiram a atividade inflamatória, edematogênica e coagulante do veneno de *B. atrox* (MAGALHÃES et al., 2011).

Inúmeros são os trabalhos nos quais são atribuídos aos vegetais atividades de antiveneno, mas estudos bem conduzidos, que fundamentem essas indicações, são extremamente escassos na literatura (VILAR et al., 2005; CARDOSO, 2009). De um modo geral, com raras exceções, a fitoterapia antiveneno no nosso meio científico está baseada em dados que superestimam a capacidade antiofídica dos extratos vegetais, havendo necessidade de uma avaliação crítica de sua real eficácia, utilizando protocolos que simulem o uso tradicional, o que se torna extremamente importante quando se pensa na produção de um fitoterápico que possa ser utilizado como um coadjuvante à soroterapia convencional (MOURA et al., 2014).

Dentre os fitoterápicos indicados como antiveneno no Brasil, atualmente disponíveis no comércio, e que são utilizados sem embasamento científico, os mais encontrados são, como mencionado anteriormente: Específico Pessoa, Pau-X, Específico composto P. Esser e Kutelak. O específico Pessoa é amplamente comercializado nas Regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste e as populações locais atribuem a essa tintura alto poder curativo. No entanto, Borges et al., (1996), em estudos desenvolvidos verificaram que o Específico Pessoa era destituído de ação terapêutica *in vivo*, chegando a sugerir a interdição da comercialização do produto. O Pau-X é bastante utilizado na região Oeste do Pará, porém não existem trabalhos científicos que comprovem sua eficácia. O Específico composto P. Esser, fabricado em Santa Catarina, sob forma

de tintura composta por três extratos vegetais (jaborandi, pipi e caçau). O Kutelak, comercializado no litoral norte do Estado de São Paulo, é uma tintura vegetal que tem por base a *Bauhinia* sp., conhecida popularmente como *pata de vaca*. Tanto para o Específico composto P. Esser como para o Kutelak, não foram encontradas referências que comprovem suas eficácias.

Na região Oeste do Pará, além da utilização do contraveneno Pau-X, as plantas medicinais são usadas com bastante frequência no caso de envenenamento por serpentes. Em um levantamento etnobotânico realizado em comunidades de Santarém, PA, foram citadas 24 espécies de plantas de uso antiofídico, sendo que 12 espécies foram testadas contra o veneno de *Bothrops jararaca* e capazes de reduzir, em diferentes percentagens, a atividade hemorrágica induzida pelo veneno (MOURA et al., 2015). Cinco espécies vegetais foram capazes de inibir 100% a atividade hemorrágica, utilizando-se protocolo de pré-incubação (veneno:extrato). Quando testadas às atividades edematogênica, hemorrágica, fosfolipásica A₂ e coagulante, induzidas pelo veneno de *B. atrox*, três espécies vegetais (*Bellucia dichotoma*, *Plathymentia reticulata* e *Connarus favosus*) bloquearam 100% tais atividades (MOURA et al., 2013). No entanto, o protocolo de pré-incubação utilizado nesses estudos pode superestimar a ação bloqueadora dos extratos, sendo necessários trabalhos que avaliem a capacidade de bloqueio do extrato sem pré-incubação com o veneno, e por vias de administração independentes (extrato por via oral ou conforme o uso popular; e o veneno por via subcutânea, intramuscular ou endovenosa, de acordo com a atividade testada).

3.5. *Bellucia dichotoma* Cogn. (Melastomataceae)

Bellucia dichotoma pertence à família Melastomataceae (Figura 3), que é constituída por aproximadamente 4.570 espécies, pertencentes a 166 gêneros, com distribuição pantropical com cerca de 3.000 espécies no neotrópico (CLAUSING; RENNER, 2001). No Brasil, ocorrem 68 gêneros e mais de 1.500 espécies (ROMERO; MARTINS, 2002). Atualmente, são conhecidas cerca de 2.950 espécies, sendo a sexta maior família de Angiospermas, que se distribuem desde a Amazônia até o Rio Grande do Sul, estando presente em praticamente todos os tipos

de vegetação, com um número variável de espécies (RENNER, 1994).

Do gênero *Bellucia* sp., são poucos os trabalhos relacionados com estudos fitoquímicos. Apenas as espécies *Bellucia grossularioides* e *Bellucia pentamera* já possuem algum estudo fitoquímico. ISAZA et al. (2007) concluíram que, embora *B. grossularioides* e *B. pentamera* pertençam ao mesmo gênero, elas apresentaram diferenças consideráveis quanto à composição

química, de maneira que a espécie *B. grossularioides* é rica em compostos de média polaridade, enquanto a espécie *B. pentamera* apresenta como composto majoritário o esqualeno. Para a espécie *B. dichotoma*, apenas MOURA et al. (2013) relatam as principais classes de metabólitos desta espécie, onde foram detectados ácidos graxos, flavonoides, terpenos, taninos hidrolisáveis e condensados no extrato aquoso da casca.

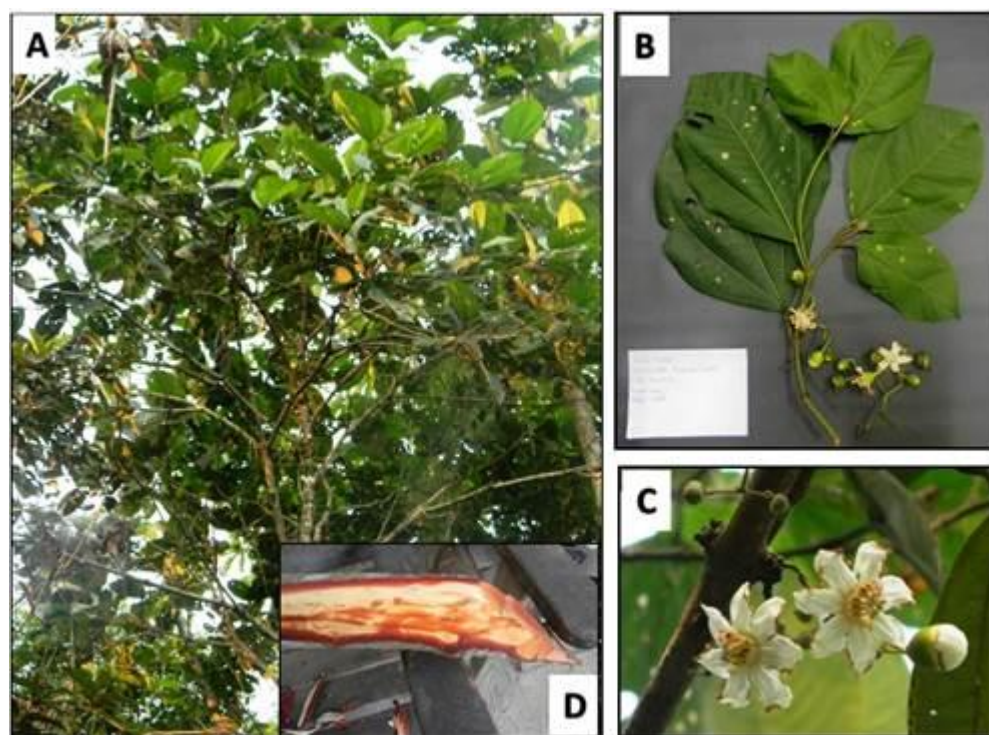


Figura 3 - Aspecto geral de *Bellucia dichotoma* Cogn. A) Árvore; B) Folhas; C) Flores; D) Casca. Foto: Valéria Mourão.

Bellucia dichotoma é uma espécie endêmica da região Amazônica, conhecida popularmente como *muúba* ou *goiaba-de-anta* (Figura 3). Suas cascas são utilizadas com fins medicinais em Santarém-PA (FORERO-PINTO, 1980), principalmente para tratar envenenamentos ofídicos (MOURA et al., 2013). O potencial de bloqueio do extrato aquoso da casca de *B. dichotoma* foi testado contra os efeitos locais induzidos pelo veneno de *Bothrops jararaca* (hemorrágica) e *Bothrops atrox* (hemorrágica, fosfolipásica, edematogênica e coagulante), o qual apresentou 100% de inibição frente às atividades mencionadas (MOURA et al., 2013, Moura et al., 2015). No entanto, quando testada pela primeira vez em protocolos que simulavam uso tradicional, ou seja, extrato aquoso por via oral, foi capaz de reduzir o edema significativamente a partir dos 30 minutos em todas as doses avaliadas. A inibição máxima ocorreu na 6ª hora de tratamento e foi ainda maior, quando o extrato (via oral) e soro antibotrópico

foram administrados concomitantemente, sendo este tratamento mais eficaz do que o preconizado, pelo Ministério da Saúde, somente com o antiveneno padrão (MOURA et al., 2014). Tais fatos fazem dessa espécie um alvo promissor, no sentido de realizar estudos que avaliem a capacidade do extrato em bloquear as principais atividades locais do veneno de *Bothrops atrox*, e realizar estudos de caracterização química dos compostos presentes no extrato aquoso. Os resultados alcançados poderão servir como base para a conservação e aproveitamento de espécies vegetais antiofídicas nativas, produção de fitoterápicos e busca de novas drogas, visando aprimorar o tratamento de acidentados por serpentes e, também, agregar valor ao conhecimento popular.

4. Conclusão

Nesta revisão foram abordados os seguintes temas: a problemática dos acidentados



ofídicos no Brasil com enfoque para Região Norte, as características da principal espécie causadora dos acidentes, bem como o tratamento alternativo utilizado por populações que sofrem com o difícil acesso a soroterapia convencional. Os trabalhos que verificam a ação antiofídica de extratos vegetais são crescentes, porém a maioria ainda utiliza metodologia de pré-incubação veneno:extrato, o que superestima os resultados, demonstrando a necessidade de estudos que validem a atividade antiofídica desses extratos vegetais por experimentos que simulem o uso popular.

Agradecimentos

Ao CNPq pela concessão da Bolsa de Produtividade (No. 303786/2013-2) à Maria Cristina dos Santos e da bolsa de Doutorado concedida à Valéria Mourão de Moura (No. 151279/2012-8).

Divulgação

Este artigo é inédito e não está sendo considerado para qualquer outra publicação. O(s) autor(es) e revisores não relataram qualquer conflito de interesse durante a sua avaliação. Logo, a revista Scientia Amazonia detém os direitos autorais, tem a aprovação e a permissão dos autores para divulgação, deste artigo, por meio eletrônico.

Referências

- BJARNASON, J. B.; FOX, J. W. Snake venom metalloendopeptidases: reprolysins. **Methods in Enzymology**, v. 248, p. 345-368, 1995.
- BOCHNER, R.; FISZON, J. T.; MACHADO, C. A Profile of Snake Bites in Brazil, 2001 to 2012. **Journal of Clinical Toxicology**, v. 4, n. 3, p. 1-7, 2014.
- BOCHNER, R.; STRUCHINER, C. J. Epidemiologia dos acidentes ofídicos nos últimos 100 anos no Brasil: uma revisão. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 19, n. 1, p. 7-16, 2003.
- BORGES, C. C.; SADAHIRO, M.; DOS-SANTOS, M. C. Aspectos epidemiológicos e clínicos dos acidentes ofídicos ocorridos nos municípios do Estado do Amazonas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 32, n. 6, p. 637-646, 1999.
- BORGES, C.C.; CAVALCANTI-NETO, A.J.; BOECHAT, A.L.; FRANCISCO, C.H.; ARRUDA,

M.R.E.; DOS-SANTOS, M.C. Eficácia da espécie vegetal *Peltodon radicans* (Labiatae, Lameaceae) na neutralização da atividade edematogênica e ineficácia do extrato vegetal Específico Pessoa na neutralização das principais atividades do veneno de *Bothrops atrox*. **Revista da Universidade do Amazonas, 1. Ciências Biológicas, Série**, pp. 97-113, 1996.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde (FUNASA). **Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos**. 2. ed. Brasília, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de vigilância epidemiológica**. 7. ed. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). **Casos de acidentes por serpentes. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas, 2000 a 2013**. Brasília, 2014. Disponível em: < <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/julho/10/Tabela-06---CASOS---serpente---2000-a-2013---21-05-2014.pdf> >. Acesso em: 12 mai 2014.

CAMPBELL, J. A.; LAMAR, W. W.; BRODIE, E. D. **The venomous reptiles of the Western Hemisphere**. 1. ed. New York: Comstock Publishing Associates Ithaca, 2004. v. 1. 1032 p.

CARDOSO, D. F.; YAMAGUCHI, I. K.; MOURA, A. M. M. Produção de soros antitoxinas e perspectivas de modernização por técnicas de biologia molecular. In: CARDOSO, J. L. C.; FRANÇA, F. O. S.; WEN, F. H.; MÁLAQUE, C. M. S.; HADDAD JR., V. (Org.). **Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes**. 2. ed. São Paulo: Sarvier, 2009. cap. 38. p. 419-431.

CARDOSO, J. L. C. A fitoterapia antiveneno na medicina brasileira. In: CARDOSO, J. L. C.; FRANÇA, F. O. S.; WEN, F. H.; MÁLAQUE, C. M. S.; HADDAD JR., V. (Org.). **Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes**. 2. ed. São Paulo: Sarvier, 2009. cap. 42. p. 481-485.

CLAUSING, G.; RENNER, S. S. Molecular phylogenetics of Melastomataceae and Memecylaceae: implications for character evolution. **American Journal of Botany**, v. 88, n. 3, p. 486-498, 2001.



COSTA, H. N. R.; DOS-SANTOS, M. C.; ALCÂNTARA, A. F. C.; SILVA, M. C.; FRANÇA, R. C.; PILÓ-VELOSO, D. Constituintes químicos e atividade antiedematogênica de *Peltodon radicans* (Lamiaceae). **Química Nova**, v. 31, p. 744-750, 2008.

COSTA, T. R. **Avaliação da atividade antiofídica do extrato vegetal de *Anacardium humile*: Isolamento e caracterização fitoquímica do ácido gálico com potencial antimiotóxico**. Ribeirão Preto, São Paulo. 2010. Dissertação de mestrado, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

DA-SILVA, J. O.; FERNANDES, R. S.; TICLI, F. K.; OLIVEIRA, C. Z.; MAZZI, M. V.; FRANCO, J. J.; GIULIATTI, S.; PEREIRA, P. S.; SOARES, A. M.; SAMPAIO, S. V. Triterpenoid saponins, new metalloprotease snake venom inhibitors isolated from *Pentaclethra macroloba*. **Toxicon**, v. 50, n. 2, p. 283-291, 2007.

DOS-SANTOS, M.C. Serpentes peçonhentas e ofidismo no Amazonas. In: CARDOSO, J. L. C.; FRANÇA, F. O. S.; WEN, F. H.; MÁLAQUE, C. M. S.; HADDAD JR., V. (Org.). **Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes**. 2. ed. São Paulo: Sarvier, 2009. cap. 11. p. 132-142.

FERNANDES, R. S.; COSTA, T. R.; MARCUSSI, S.; BERNARDES, C. P.; MENALDO, D. L.; RODRIGUÉZ, G. I.; PEREIRA, P. S.; SOARES, A. M. Neutralization of pharmacological and toxic activities of *Bothrops jararacussu* snake venom and isolated myotoxins by *Serjania erecta* methanolic extract and its fractions. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, v. 17, n. 1, p. 85-93, 2011.

FORERO-PINTO, L. E. Etnobotânica de las comunidades indígenas Kuna y Waunana, Chocó (Colombia). **Cespedesia**, v. 9, n. 33-34, p. 115-301, 1980.

FRANÇA, F. O. S.; MÁLAQUE, C. M. S. Acidente botrópico. In: CARDOSO, J. L. C.; FRANÇA, F. O. S.; WEN, F. H.; MÁLAQUE, C. M. S.; HADDAD JR., V. (Org.). **Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes**. 2. ed. São Paulo: Sarvier, 2009. cap. 6. p. 81-95.

GUTIÉRREZ, J. M. Comprendiendo los venenos de serpientes: 50 años de investigaciones en América Latina. **Revista de Biología Tropical**, v. 50, p. 377-394, 2002.

GUTIÉRREZ, J. M.; LOMONTE, B. Efectos locales en el envenenamiento ofídico em América Latina. In: CARDOSO, J. L. C.; FRANÇA, F. O. S.; WEN, F. H.; MÁLAQUE, C. M. S.; HADDAD JR., V. (Org.). **Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes**. 2. ed. São Paulo: Sarvier, 2009. cap. 33. p. 352-375.

GUTIÉRREZ, J. M.; LOMONTE, B. Phospholipase A₂ myotoxins from *Bothrops* snake venoms. **Toxicon**, v. 33, n. 11, p. 1405-1424, 1995.

GUTIÉRREZ, J. M.; RUCAVADO, A. Snake venom metalloproteinases: Their role in the pathogenesis of local tissue damage. **Biochimie**, v. 82, n. 9-10, p. 841-850, 2000.

GUTIÉRREZ, J.M., THEAKSTON, R.D., WARRELL, D.A. Confronting the neglected problem of snake bite envenoming: the need for a global partnership. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 3, p. 0727-0731, 2010.

ISAZA, M.; HIPÓLITO, J.; OROZCO, L. M.; RIVERA, D. A.; TAPIAS, L. J.; RAMÍREZ, A.; STELLA, L.; VELOZA, C.; ANGELA, L.; ZULETA, L. M. Perfis cromatográficos preliminares por GC-MS de algunas especies de plantas melastomatáceas. **Scientia et Technica**, n. 33, 2007.

KAMIGUTI, A. S.; HAY, C. R. M.; THEAKSTON, R. D. G.; ZUZEL, M. Insights into the mechanism of haemorrhage caused by snake venom metalloproteinases. **Toxicon**, v. 34, n. 6, p. 627-642, 1996.

KINI, R. M. Structure-function relationships and mechanism of anticoagulant phospholipase A₂ enzymes from snake venoms. **Toxicon**, v. 45, n. 8, p. 1147-1161, 2005.

KOH, D. C. I.; ARMUGAM, A.; JEYASEELAN, K. Snake venom components and their applications in biomedicine. **Cellular and Molecular Life Sciences CMLS**, v. 63, n. 24, p. 3030-3041, 2006.

MAGALHÃES, A.; SANTOS, G. B.; VERDAM, M. C. D. S.; FRAPORTI, L.; MALHEIRO, A.; LIMA, E. S.; DOS-SANTOS, M. C. Inhibition of the inflammatory and coagulant action of *Bothrops atrox* venom by the plant species *Marsypianthes chamaedrys*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 134, n. 1, p. 82-88, 2011.

MARSH, N.; WILLIAMS, V. Practical applications of snake venom toxins in haemostasis. **Toxicon**, v. 45, n. 8, p. 1171-1181, 2005.



MARTZ, W. Plants with a reputation against snakebite. **Toxicon**, v. 30, n. 10, p. 1131-1142, 1992.

MELGAREJO, A. R. Serpentes peçonhentas do Brasil. In: CARDOSO, J. L. C.; FRANÇA, F. O. S.; WEN, F. H.; MÁLAQUE, C. M. S.; HADDAD JR., V. (Org.). **Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes**. 2. ed. São Paulo: Sarvier, 2009. cap. 4. p. 42-70.

MELO, P. A.; NASCIMENTO, M. C.; MORS, W. B.; SUAREZ-KURTZ, G. Inhibition of the myotoxic and hemorrhagic activities of crotalid venoms by *Eclipta prostrata* (Asteraceae) extracts and constituents. **Toxicon**, v. 32, n. 5, p. 595-603, 1994.

MORS, W. B. Plants against snake-bites. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 2, p. 193, 1991.

MORS, W. B.; NASCIMENTO, M. C.; PEREIRA, B. M. R.; PEREIRA, N. A. Plant natural products active against snake bite - the molecular approach. **Phytochemistry**, v. 55, n. 6, p. 627-642, 2000.

MOURA, V. M.; BEZERRA, A. N. S.; MOURÃO, R. H. V.; LAMEIRAS, J. L. V.; RAPOSO, J. D. A.; SOUSA, R. L.; BOECHAT, A. L.; OLIVEIRA, R. B.; CHALKIDIS, H. M.; DOS-SANTOS, M. C. A comparison of the ability of *Bellucia dichotoma* Cogn. (Melastomataceae) extract to inhibit the local effects of *Bothrops atrox* venom when pre-incubated and when used according to traditional methods. **Toxicon**, v. 85, n. 0, p. 59-68, 2014.

MOURA, V. M.; MOURÃO, R. H. V. Aspectos do ofidismo no Brasil e plantas medicinais utilizadas como complemento à soroterapia. **Scientia Amazonia**, v. 1, n. 3, p. 17-26, 2012.

MOURA, V. M.; SOUSA, L. A. F.; OLIVEIRA, R. B.; SILVA, A. M. M.; CHALKIDIS, H. M.; SILVA, M. N.; PACHECO, S.; MOURA, R. H. V. Inhibition of the principal enzymatic and biological effects of the crude venom of *Bothrops atrox* by plant extracts. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 7, n. 31, p. 2330-2337, 2013.

MOURA, V.M.; SOUSA, L. A. F.; DOS-SANTOS, M. C.; RAPOSO, J. D. A.; LIMA, A.E.; OLIVEIRA, R. B.; SILVA, M. N.; MOURÃO, R. H. V. Plants used to treat snakebites in Santarém, western Pará, Brazil: An assessment of their effectiveness in inhibiting hemorrhagic activity induced by *Bothrops jararaca* venom. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 161, p. 224-232, 2015.

NASCIMENTO, S. P. Aspectos epidemiológicos dos acidentes ofídicos ocorridos no Estado de Roraima, Brasil, entre 1992 e 1998. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 16, n. 1, p. 271-276, 2000.

OLIVEIRA, C. Z.; MAIORANO, V. A.; MARCUSSI, S.; SANT'ANA, C. D.; JANUÁRIO, A. H.; LOURENÇO, M. V.; SAMPAIO, S. V.; FRANÇA, S. C.; PEREIRA, P. S.; SOARES, A. M. Anticoagulant and antifibrinogenolytic properties of the aqueous extract from *Bauhinia forficata* against snake venoms. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 98, n. 1-2, p. 213-216, 2005.

OLIVEIRA, M. E.; MARTINS, M. When and where to find a pitviper: activity patterns and habitat use of the lancehead, *Bothrops atrox*, in central Amazonia, Brazil. **Herpetological Natural History**, v. 8, n. 2, p. 101-110, 2001.

OLIVEIRA, R. C.; WEN, F. H.; SIFUENTES, D. H. Epidemiologia dos acidentes por animais peçonhentos. In: CARDOSO, J. L. C.; FRANÇA, F. O. S.; WEN, F. H.; MÁLAQUE, C. M. S.; HADDAD JR., V. (Org.). **Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes**. 2. ed. São Paulo: Sarvier, 2009. cap. 2. p. 6-21.

OTERO, R.; NÚÑEZ, V.; BARONA, J.; FONNEGRA, R.; JIMÉNEZ, S. L.; OSORIO, R. G.; SALDARRIAGA, M.; DÍAZ, A. Snakebites and ethnobotany in the northwest region of Colombia: Part III: Neutralization of the haemorrhagic effect of *Bothrops atrox* venom. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 73, n. 1-2, p. 233-241, 2000.

PARDAL, P. P. O.; MONTEIRO, M. R. C. C.; ARNAUND, R. N.; LOPES, F. O. B.; ASANO, M. E. Aspectos epidemiológicos de 465 acidentes ofídicos atendidos no HUIBB - Belém-Pará no período de 1993 a 1994. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 28, n. supl. I, p. 170, 1995.

PARDAL, P. P. O.; SOUZA, S. M.; MONTEIRO, M. R. C. C.; WEN, F. H.; CARDOSO, J. L. C.; FRANÇA, F. O. S.; TOMY, S. C.; SANO-MARTINS, I. S.; SOUSA-E-SILVA, M. C. C.; COLOMBINI, M.; KODERA, N. F.; MOURA-DA-SILVA, A. M.; CARDOSO, D. F.; VELARDE, D. T.; KAMIGUTI, A. S.; THEAKSTON, R. D. G.; WARRELL, D. A. Clinical trial of two antivenoms for the treatment of *Bothrops* and *Lachesis* bites in the north eastern Amazon region of Brazil. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 98, n. 1, p. 28-42, 2004.



PINHO, F. M. O.; PEREIRA, I. D. Ofidismo. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 47, n. 1, p. 24-29, 2001.

RENNER, S. S. A revision of Pterolepis (Melastomataceae: Melastomeae). **Nordic Journal of Botany**, v. 14, n. 1, p. 73-104, 1994.

ROMERO, R.; MARTINS, A. B. Melastomataceae do Parque Nacional da Serra da Canastra, Minas Gerais, Brasil. **Brazilian Journal of Botany**, v. 25, n. 1, p. 19-24, 2002.

SERRANO, S. M. T.; MAROUN, R. C. Snake venom serine proteinases: sequence homology vs. substrate specificity, a paradox to be solved. **Toxicon**, v. 45, n. 8, p. 1115-1132, 2005.

SOARES, A. M.; GIGLIO, J. R. Chemical modifications of phospholipases A₂ from snake venoms: effects on catalytic and pharmacological properties. **Toxicon**, v. 42, n. 8, p. 855-868, 2003.

SOARES, A. M.; JANUÁRIO, A. H.; LOURENÇO, M. V.; PEREIRA, A. M. S.; PEREIRA, P. S. Neutralizing effects of Brazilian plants against snake venoms. **Drugs of the Future**, v. 29, n. 11, p. 1105-1117, 2004.

VILAR, J. C.; CARVALHO, C. M.; FURTADO, M. F. D. Ofidismo e plantas utilizadas como antiofídicas. **Biologia Geral e Experimental**, v. 6, n. 1, p. 1-36, 2005.

WALDEZ, F.; VOGT, R. C. Aspectos ecológicos e epidemiológicos de acidentes ofídicos em comunidades ribeirinhas do baixo rio Purus, Amazonas, Brasil. **Acta Amazonica**, v. 39, n. 3, p. 681-696, 2009.

WARRELL, D. A. Snakebites in Central and South America: epidemiology, clinical features and clinical management. In: CAMPBELL, J. A.; LAMAR, W. W.; BRODIE, E. D. (Org.). **The venomous reptiles of the Western Hemisphere**. 1. ed. New York: Comstock Publishing Associates Ithaca, 2004. p. 1032.

WEN, F. H. Soroterapia. In: CARDOSO, J. L. C.; FRANÇA, F. O. S.; WEN, F. H.; MÁLAQUE, C. M. S.; HADDAD JR., V. (Org.). **Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes**. 2. ed. São Paulo: Sarvier, 2009. cap. 42. p. 432-445.