



Acidentes atribuídos à serpente *Bothrops atrox*: Imunofisiopatologia e tratamento¹

Luana Travassos Batista², Maria Cristina dos Santos^{3*}

Resumo

Os acidentes ofídicos representam um problema de saúde pública no Brasil. Na região Amazônica para a espécie *Bothrops atrox* é atribuída a maioria dos envenenamentos registrados, segundo os dados do Ministério da Saúde. O veneno dessa espécie caracteriza-se pela presença de três principais classes de toxinas, as metaloproteinases (SMVP), as fosfolipases (PLA₂) e serinoproteases (SMSP), que induzem efeitos locais e sistêmicos em suas vítimas. Os efeitos locais induzidos pelo veneno de *B. atrox* são acentuados e incluem dor, edema, formação de bolhas e danos teciduais, que podem evoluir para necrose e perda do membro acometido. As SMVP e as PLA₂ induzem forte resposta pró-inflamatória e vários estudos demonstraram, in vitro e in vivo, os mecanismos responsáveis pelo desencadeamento dessa resposta. O tratamento padrão para envenenamentos botrópicos disponível no Brasil não é capaz de reverter de forma eficaz os efeitos locais produzidos pelo veneno, dessa forma, vítimas de acidentes ofídicos de zonas rurais da região Amazônica fazem uso de plantas medicinais, para o tratamento alternativo ou complementar dos acidentes causados por serpentes do gênero *Bothrops* sp.. Nessa revisão da literatura são abordadas as características da imunofisiopatologia dos acidentes ofídicos atribuídos à serpente *B. atrox* e os tratamentos padrão e alternativos disponíveis.

Palavras-Chave: *Bothrops atrox*, resposta imune, antivenenos, plantas antiofídicas

Accidents attributed to the *Bothrops atrox* snake: immunophysiopathology and treatment. Snakebite represents a public health problem in Brazil. In the Amazon region, *Bothrops atrox* is responsible for the majority of registered poisonings, according to data from the Ministry of Health. The venom of this species is characterized by the presence of three main classes of toxins, metalloproteinases (SMVP), phospholipases (PLA₂) and serinoproteases (SMSP), which induce local and systemic effects on their victims. The local effects induced by the *B. atrox* venom are accentuated and include pain, edema, blistering and tissue damage that can progress to necrosis and loss of the affected limb. SMVP and PLA₂ induce a strong pro-inflammatory response and several studies have demonstrated, in vitro and in vivo, the mechanisms responsible for triggering this response. The standard treatment for botropic poisonings available in Brazil is not able to effectively reverse the local effects produced by the poison, thus victims

¹ Parte de tese de doutorado na Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada/UFMA primeiro autor

² Doutoranda em Imunologia Básica e aplicada, Laboratório de Imunoquímica, ICB/UFAM, Manaus, AM, Brasil, E-mail address: lu.travassos1990@gmail.com

³ Professora Titular ICB/UFAM, Lab. de Imunoquímica, Depto Parasitologia, Manaus, Amazonas, Brasil, Correspondência eE-mail mcsantos@ufam.edu.br

of snake accidents in rural areas of the Amazon region make use of medicinal plants, for the alternative or complementary treatment of accidents caused by snakes of the genus *Bothrops* sp. In this literature review, the characteristics of the immunophysiology of snakebites attributed to the snake *B. atrox* and the standard and alternative treatments available are addressed.

Keywords: *Bothrops atrox*, immune response, antivenins, anti-snakebite plants

1. Introdução

O acidente ofídico é caracterizado como um quadro de envenenamento decorrente da injeção de uma mistura de toxinas (veneno bruto ou peçonha) através do aparelho inoculador (presas ou dentes) de serpentes. As espécies de serpentes causadoras desses acidentes podem ser classificadas quanto a localização do aparato inoculador em: opistóglifas, proteróglifas e solenóglifas. As opistóglifas caracterizam-se por dentes inoculadores localizados na região posterior do maxilar, o que dificulta a injeção da peçonha, e são consideradas potencialmente peçonhentas, são exemplos as espécies das famílias Colubridae e Dipsadidae, exemplos, falsas-corais, a muçuranas, cobra verde, dentre outras (BRASIL, 2017; SILVA et al., 2019a).

As proteróglifas possuem dentes inoculadores de veneno fixos e pouco desenvolvidos na região anterior do maxilar e, por isso, precisam morder suas vítimas, para injetar o veneno. Essa é um tipo de dentição que ocorre somente nas corais verdadeiras, que devido a sua estrutura física são capazes apenas de morder partes estreitas do corpo das vítimas, como dedos dos pés e das mãos. Nas solenóglifas, os dentes inoculadores de veneno são muito desenvolvidos, móveis e situam-se na parte anterior do maxilar, facilitando a injeção da peçonha, é o tipo de dentição encontrado nas

espécies da família Viperidae, como nas jararacas, surucucu-pico-de-jaca e cascavéis (BRASIL, 2001; BRASIL, 2017) (Figura 1).

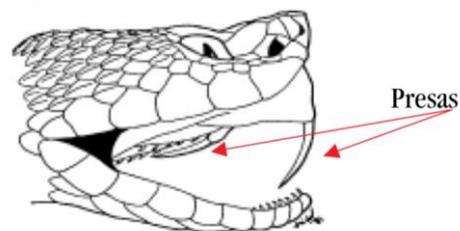


Figura 1 – Dentição solenóglifa presente em espécies da família Viperidae (Manual de Acidentes Ofídicos do Ministério da Saúde, 2001).

No Brasil, de acordo com as características das espécies de serpentes existentes no país, são identificados quatro tipos de acidentes ofídicos: os três acidentes – botrópicos, crotálicos e laquéuticos – são causados por serpentes da Família Viperidae e acidentes elapídicos, por serpentes da Família Elapidae (BRASIL, 2017). Entretanto, sabe-se que alguns gêneros das famílias Colubridae e Dipsadidae (anteriormente, consideradas como famílias de serpentes não peçonhentas) possuem peçonha ativa, embora os acidentes com essas espécies sejam muito raros, ou pouco relatados (MESQUITA et al., 2013).

Os gêneros com registros de acidentes pertencentes à família Colubridae são: *Oxybelis* sp. (cobra-verde ou cipó) (SILVA et al., 2019b) e *Chironius* sp. (cobra cipó) (WALDEZ; VOGT, 2009). Já, a família



Ciências Biológicas

Dipsadidae apresenta um maior número de gêneros com registros de acidentes em humanos, no Brasil, como: a cobra verde, conhecida cientificamente por *Philodryas patagoniensis* (ARAUJO; SANTOS, 1997; MEDEIROS et al., 2010) e *Philodryas olfersii* (ARAUJO; SANTOS, 1997; RIBEIRO et al., 1999) a mussurana, *Clelia clelia*, aquela que se alimenta de outras serpentes (PINTO et al., 1991), as falsas-corais dos gêneros *Erythrolampis aesculapii* (MENEGUCCI et al., 2019), *Oxyrhopus* sp. (SILVEIRA; NISHIOKA, 1992), a cobra-preta (*Boiruna* sp.) (COSTA et al., 2000), *Phalotris* sp., a cobra-d'água (*Helicops* sp.), a serpente-olho-de-gato-anelada (*Leptodeira* sp.) (NASCIMENTO, 2000; WALDEZ; VOGT, 2009; CÂMARA et al., 2020).

Os gêneros *Bothrops* sp. e *Bothrocophias* sp., conhecidos popularmente por jararacuçu, jararaca, urutu, caíçaca, jararaca-do-rabo-branco e surucucurana, trata-se de um grupo de serpentes que incluem cerca de 30 espécies em todo território nacional, encontradas em ambientes diversificados como beiras de rios e igarapés, áreas litorâneas e úmidas, agrícolas e periurbanas, cerrados e áreas abertas, e pertencem ao grupo das solenóglifas (BRASIL, 2017; Sociedade Brasileira de Herpetologia, 2018).

Segundo os dados do Ministério da Saúde (MS) entre os anos de 2000 e 2017, foram notificados 471.801 casos de envenenamento ofídico (BRASIL, 2018). A ocorrência desses acidentes está geralmente relacionada a fatores climáticos e ao aumento da atividade humana nos trabalhos de campo e a atividades de extrativismo (KOH et al., 2006; DOS-SANTOS, 2009). Dos acidentes notificados, o gênero *Bothrops* sp.

aparece como o gênero responsável por aproximadamente 90% dos casos, *Crotalus* sp. por 7% e *Lachesis* sp., *Micrurus* sp. e *Leptomicrurus* sp. são responsáveis por 3% dos casos ocorridos no Brasil (BRASIL, 2020).

Em relação a taxa de letalidade, entre os anos de 2000 a 2017, foram notificados 1.892 óbitos por acidentes ofídicos em todo território brasileiro (BRASIL, 2018). Os acidentes com serpentes do grupo crotálico causaram letalidade de 1,87 %, seguido do laquétrico com 0,95%, elápídico (corais-verdadeiras) com 0,52%, e botrópicos com 0,31% (OLIVEIRA et al., 2009). De modo geral, 53% dessas vítimas receberam o tratamento padrão, o soro antiofídico, em até três horas após o acidente, exceto a região Norte, que a porcentagem caiu para 42% (BOCHNER et al., 2014).

A região Norte do Brasil apresenta o maior número de casos de acidentes ofídicos do país, num total de 142.230 casos notificados no período de 2000 a 2017. O Pará é o Estado da região Norte que apresenta maior notificação desse agravo, com 79.709 casos, seguido do Estado do Amazonas, no qual foram registrados 24.108 casos, no mesmo período (BRASIL, 2018). A maioria dos acidentes ofídicos notificados na Amazônia é atribuída à serpente *Bothrops atrox* (WALDEZ; VOGT, 2009), apesar de existirem doze espécies de serpentes do gênero *Bothrops* sp. nesta região (Sociedade Brasileira de Herpetologia, 2018).

Bothrops atrox é conhecida popularmente como "surucucurana, jararaca-do-rabo-branco ou jararaca do Norte" e está distribuída desde o Norte da América do Sul ao leste dos Andes (CAMPBELL; LAMAR

2004). Possui uma cauda sem maiores modificações, geralmente com escamas subcaudais em pares, dentição solenóglifa, presença de fossa loreal entre o olho e a narina, suas cores podem variar dependendo da localidade em que vivem e pode chegar a medir 1,5 de comprimento (CAMPBELL; LAMAR 2004; MELGAREJO, 2009). É uma serpente ágil e ativa, geralmente encontradas nas beiras dos rios, córregos e igarapés (CARDOSO, 2009) (Figura 2).



Figura 2 – Serpente *Bothrops atrox*. Foto: Samuel Garcia

O envenenamento por *Bothrops atrox* produz acentuados danos teciduais locais, que podem evoluir com repercussão sistêmica, podendo desencadear ainda um quadro importante de alterações hemostáticas (FRANÇA; MÁLAQUE, 2009). Apesar do baixo índice de letalidade dos acidentes botrópicos, há um grande índice de sequelas, conseqüentes às atividades do veneno (PINHO; PEREIRA, 2001). Dessa forma, essa revisão teve por objetivo caracterizar a imunofisiopatologia dos acidentes ofídicos atribuídos à espécie *Bothrops atrox* e descrever os tratamentos com o antiveneno padrão e alternativos (plantas medicinais) empregados em casos de envenenamentos por serpentes, na Região Amazônica.

2. Metodologia

A pesquisa bibliográfica que subsidiou a presente revisão foi extraída dos seguintes sites de busca: *Pubmed*, *Periódicos Capes* e *Google scholar*, dentre outros sítios da internet de fontes oficiais, no período de dezembro de 2017 a abril de 2020. Os artigos publicados de janeiro de 1985 a abril de 2020, que apresentavam uma ou mais das palavras-chave listadas a seguir, foram considerados: “*Bothrops sp.*”, “*Bothrops atrox*”, “snake venom”, “snakebite”, “immune response”, “immunological molecules”, “anti-snake venom”, “antiophidic plants”, “anti-snakebite plants” ou suas respectivas versões em português, quando aplicadas. As palavras foram usadas nas pesquisas bibliográficas ou associadas ou isoladamente. Para seleção de trabalhos foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: 1) Idiomas: inglês, português e espanhol 2) Tópicos escolhidos: envenenamento botrópico, resposta imune ao envenenamento, tratamento para envenenamento por serpentes, plantas antiofídicas. Os critérios de exclusão foram: 1) comunicações em congresso e referências de trabalho; 2) outros idiomas; 3) demais termos ou tópicos apresentados nas buscas nas bases de dados.

3. Revisão Bibliográfica

3.1 Fisiopatologia do envenenamento Botrópico

De uma forma geral, são descritas três atividades fisiopatológicas para o envenenamento por serpentes do gênero *Bothrops sp.*: “proteolítica”, mais definida como inflamação aguda, hemorrágica e coagulante (WARRELL, 2004). Essas atividades são produzidas pela presença



de uma complexa mistura de enzimas, no veneno, dentre as quais se destacam as metaloproteinases (SVMP), serinoproteases (SVSP) e as fosfolipases A₂ (PLA₂) (GUTIÉRREZ, 2002; SOUSA et al., 2013).

As PLA₂ representam a maior parte dos componentes tóxicos do veneno das serpentes botrópicas e são responsáveis por uma variedade de efeitos farmacológicos como neurotoxicidade, miotoxicidade, hemólise, anticoagulação, ações sobre as plaquetas, indução de edemas e danos teciduais, produzidos por mecanismos que podem ser dependentes ou independentes de sua atividade enzimática (GUTIÉRREZ; LOMONTE, 2013; SOARES; GILGLIO, 2003). Nesse sentido, estudos mostraram que a hidrólise enzimática de fosfolípido desempenha papel crucial no dano de membranas de células alvo, nas quais a enzima se liga (GUTIÉRREZ; LOMONTE, 2013). No entanto, outros estudos relatam que PLA₂ miotóxicas, cataliticamente inativas, desencadeiam respostas inflamatórias e nociceptivas, por mecanismos não relacionados à hidrólise fosfolípida e mobilização de ácido araquidônico (TEIXEIRA et al., 2003).

As SVSP atuam catalisando ou na conversão direta do fibrinogênio plasmático em fibrina (*thrombin-like* ou trombina-símiles), sem a participação de trombina endógena. Em função de suas atividades catalíticas, as SVSP agem, também, em outros componentes do Sistema de Coagulação, produzindo alterações na hemostasia, o que pode contribuir para uma hemorragia local ou sistêmica, como na ativação do fator V, ou na fibrinogenólise, ou ativando o plasminogênio ou

induzindo a agregação plaquetária (SERRANO; MAROUN, 2005).

As SVMP, por sua vez, são toxinas que induzem efeitos em componentes da matriz extracelular da membrana basal (laminina, fibronectina e colágeno tipo IV, proteína principal do proteoglicano de sulfato de heparano) de capilares sanguíneos, fibras musculares esqueléticas e junções dermo-epidérmicas (GUTIÉRREZ et al., 2016). As SVMP agem lesando a parede dos vasos e desencadeando hemorragia por dois possíveis mecanismos: diretamente sobre proteínas que compõem a parede vascular, promovendo a hidrólise dessas proteínas, afetando a estabilidade do endotélio, e resultando em sangramento (BALDO et al., 2010) e indiretamente, por meio da ativação de metaloproteinases endógenas (BJARNASON; FOX, 1995).

Os danos causados por essas toxinas SVMP à membrana basal dermo-epidérmica podem ocasionar formação de bolhas próximo ao local da picada e dermonecrose (GUTIÉRREZ et al., 2016). Além de provocarem a formação de bolhas e hemorragia local e sistêmica as SVMP são alogênicas e fortemente pró-inflamatórias (FOX; SERRANO, 2005; TEIXEIRA et al., 2005; GUTIÉRREZ et al., 2000). As SVMP são as principais constituintes do veneno de *Bothrops atrox*, sendo a classe P-III a toxina predominante (SOUSA et al. 2013; 2017).

As ações produzidas pelas toxinas presentes nos venenos de *Bothrops atrox* podem produzir efeitos locais e sistêmicos (BORGES et al., 1999). Os efeitos locais produzidos pelo veneno botrópico incluem sintomas como dor, edema, hemorragia e necrose (BARROS et al., 1998;



PETRETSKI et al., 2000; OTERO et al., 2000), esta última podendo levar a perda permanente do tecido e de sua funcionalidade, e de forma mais grave, desencadear a amputação do membro atingido. Uma complicação grave em acidentes botrópicos é a síndrome compartimental, que ocorre devido à compressão de feixe vaso-nervoso, conseqüente ao edema volumoso desencadeado no membro acometido, podendo levar a danos teciduais importantes com repercussões sistêmicas. Há, ainda, relatos de sepse devido a infecção secundária, presente no local da picada por *Bothrops* sp. com cultura positiva para *Morganella morganii* resistente às penicilinas e cefalosporinas (LUCIANO et al., 2009). Estes efeitos locais são desencadeados muito rapidamente, dificultando a neutralização, principalmente quando o antiveneno não é administrado logo após o acidente (GUTIÉRREZ; RUCAVADO, 2000; GUTIÉRREZ; LOMONTE, 2009; BRASIL, 2010).

Os efeitos sistêmicos, por sua vez, são desencadeados por importantes alterações hemostáticas, levando as vítimas mais graves a apresentarem aumento no tempo de coagulação e hemorragias em locais distantes da picada, causando gengivorragia, hematêmese e hematúria. Podem ser observados ainda incoagulabilidade sanguínea devido ao consumo de fibrinogênio endógeno por toxinas do veneno, e menos comum, insuficiência renal aguda e choque, esses achados podem estar relacionados à quantidade de veneno inoculado (GUTIÉRREZ; LOMONTE, 1995; KAMIGUTI et al., 1996; GUTIÉRREZ et al., 2009; GUTIÉRREZ et al., 2016).

3.2 Envenenamento por *Bothrops atrox* e resposta imune

O envenenamento por *Bothrops atrox* causa alterações fisiopatológicas com processos inflamatórios locais intensos, entretanto os mecanismos envolvidos no processo inflamatório em humanos ainda não estão completamente elucidados. Vários mediadores inflamatórios são liberados por células, no local da picada, ou pela injeção de veneno *Bothrops atrox*, ou pela variedade de toxinas presentes em sua composição (CALVETE et al., 2011).

Dessa forma, alguns trabalhos propõe que a resposta inflamatória pode estar relacionada a existência de moléculas do veneno que, quando injetadas no hospedeiro, são reconhecidos pelos receptores de reconhecimento de padrões (PRR) e desencadeiam a inflamação, as quais foram denominadas por padrões moleculares associados ao veneno (VAMP), ou de se ligarem aos DAMP (padrões moleculares associados aos danos) liberados após a lesão tecidual (MOREIRA et al., 2013; ZOCCAL et al., 2014; MOREIRA et al., 2016).

Embora os venenos de serpentes do gênero *Bothrops* sp. possuam composições bastante complexas, as toxinas SVMP e PLA₂ desempenham importante papel no processo inflamatório descrito para envenenamentos por essas serpentes (MENALDO et al., 2017). Estudos realizados para avaliar essas duas toxinas demonstraram que as SVMP induzem reações inflamatórias significativas, promovendo a infiltração de leucócitos e a liberação de mediadores por células imunes estimuladas, como macrófagos e mastócitos (COSTA et al., 2002; RUCAVADO et



al., 2002), já os efeitos desencadeados por PLA₂ estão relacionados principalmente ao aumento da permeabilidade vascular, que desencadeia o edema, e à degranulação dos mastócitos, que libera histamina e outros mediadores (TEIXEIRA et al., 2003).

Outro estudo demonstrou o papel da galatrox, uma lectina do tipo C, presente no veneno de *Bothrops atrox*, em induzir inflamação aguda, por meio de sua ligação com glicanos. Os resultados encontrados pelos autores sugerem que galatrox é capaz de mediar a atividade pró-inflamatória, interagindo com glicanos contendo LacNac em neutrófilos, macrófagos e proteínas da matriz extracelular e induzir a liberação de mediadores pró-inflamatórios (SARTIM et al., 2014).

Da mesma forma, componentes específicos do veneno, tais como a metaloproteinase, a batroxase, pode desempenhar papel importante na evolução dos sinais e sintomas inflamatórios, após envenenamento, uma vez que essa enzima é capaz de clivar componentes do Sistema Complemento, levar a síntese aumentada de anafilatoxinas (C5a, C3a e C4 a) e induzir a degranulação de mastócitos e o recrutamento de neutrófilos (MENALDO et al., 2016).

Algumas pesquisas já mostraram que os efeitos inflamatórios induzidos pelos venenos botrópicos incluem a liberação de eicosanoides, como prostaglandinas, tromboxano e leucotrienos (FARSKY et al., 1997; ZAMUNER; TEIXEIRA, 2002; MOREIRA et al., 2007; MOREIRA et al., 2012). Estes compostos estão envolvidos na promoção de eventos inflamatórios locais, como dor, edema, quimiotaxia e ativação de leucócitos (OLIVO

et al., 2007; ZAMUNER; TEIXEIRA, 2002; TEIXEIRA et al., 2009).

Em trabalho realizado por Moreira e colaboradores (2012) para avaliar a reação inflamatória provocada pelo veneno de *Bothrops atrox* na cavidade peritoneal de camundongos, com foco nos eventos agudos, os autores observaram que o veneno induz uma resposta inflamatória aguda no local da injeção, pelo aumento da permeabilidade vascular e do influxo leucocitário. Neutrófilos e monócitos (macrófagos) foram as principais células infiltradas, logo após a injeção do veneno. Os autores observaram, ainda, a produção de eicosanoides prostaglandinas (PGD₂, PGE₂), tromboxanos (TXA₂), leucotrienos (LTB₄) e das citocinas TNF- α , IL-6, IL-10 e IL-12 e da quimiocina CCL-2, e relataram a ausência da INF- δ . Outro achado relatado foi a regulação da expressão da cicloxigenase-2 (COX-2) pelo veneno em células inflamatórias, o que pode ser um mecanismo importante na produção de PG e TXA₂ pelo veneno (MOREIRA et al., 2012).

Embora vários estudos tenham demonstrado que mediadores inflamatórios são produzidos em resposta ao veneno de *Bothrops atrox*, existem poucas informações sobre as vias moleculares envolvidas na sinalização do sistema imune inato. Um dos artigos pioneiros foi o de Moreira e colaboradores (2013) sobre o fator de diferenciação mielóide 88 (MyD88) que é uma molécula adaptadora responsável pela transmissão de sinais intracelulares da maioria dos receptores "Toll-like" (TLRs), com exceção do TLR-3, depois que esses interagem com os seus respectivos padrões moleculares associados a patógenos (PAMP) ou outros



estímulos, como com padrões moleculares associados aos danos (DAMP), ou, provavelmente, aos padrões moleculares associados aos venenos (VAMP). A via dependente de MyD88 leva à ativação de fatores de transcrições, que por sua vez induzem a síntese de mediadores inflamatórios, como eicosanoides, citocinas e quimiocinas (MOREIRA et al., 2013).

Para demonstrar a participação do MyD88 na resposta inflamatória aguda induzida pelo veneno de *Bothrops atrox*, camundongos do tipo selvagem C57BL/6 e camundongos nocauteados para impedir a expressão do MyD88 foram injetados intraperitonealmente com o veneno. Os animais nocauteados apresentaram resposta inflamatória prejudicada ao veneno, com menor migração de células polimorfonucleares e mononucleares para a cavidade peritoneal. Além disso, leucócitos peritoneais não induziram a expressão da proteína COX-2 ou LTB₄ e liberaram baixas concentrações de PGE₂. Esses camundongos também falharam em produzir citocinas dos perfis Th1 e Th17 e CCL-2, mas os níveis de IL-10 foram semelhantes nos dois grupos de camundongos (MOREIRA et al., 2013). Os TLR dependentes de MyD88 também são importantes no desencadeamento das funções regulatória da inflamação e de reparo tecidual (ERRIDGE, 2010, YU et al., 2010).

Em trabalho realizado por Moreira e colaboradores (2016) para avaliar o papel desempenhado pelo TLR2 na resposta inflamatória aguda induzida pelo veneno de *Bothrops atrox*, foi demonstrado por

protocolos, in vivo, que o TLR2 exerce função importante na modulação de alguns componentes envolvidos no processo inflamatório local induzido pelo veneno, conferindo efeitos protetores em respostas excessivas mediadas por moléculas como a citocina IL-6. Os autores observaram ainda que o TLR2 ativa vias de sinalização que desencadeiam a produção de IL-1 β e LTB₄, porém não exercem influência na produção de PGE₂ e TXA₂, via COX-2 e COX-1, respectivamente (MOREIRA et al., 2016). O TLR-2 pode ser ativado pela presença de DAMP (PICCININI; MIDWOOD, 2010).

Em trabalho realizado por Almeida e colaboradores para avaliar os efeitos inflamatórios induzidos por duas metaloproteinasas, com o objetivo de compreender melhor os mecanismos envolvidos na reação inflamatória, os autores observaram que Atroxlysin-Ia (ATXL) e Batroxrhagin (BATXH), isoladas no veneno de *Bothrops atrox* podem induzir resposta inflamatória por ação direta em células inflamatórias ou pela liberação de peptídeos pró-inflamatórios de proteínas da membrana basal que podem amplificar a ação direta de SVMP, por meio da ativação de vias de sinalização endógenas (ALMEIDA et al., 2020). Fragmentos de matriz extracelular produzidos ação proteolítica das metaloproteinasas podem ser reconhecidos por PRR e atuarem como DAMP, desencadeando uma série de eventos pró-inflamatórios da resposta imune inata, que podem influenciar a resposta imune adaptativa (FREVEST et al., 2018). A liberação dos DAMP, nos processos inflamatórios, pode modular a síntese de mediadores pró-inflamatórios, ativação, diferenciação e proliferação celular e



estimular processos de regeneração (SOROKIN, 2010; ANDERS; SCHAEFER, 2014).

A resposta observada em humanos apresenta um efeito semelhante aos modelos experimentais, com aumento de IL-6, IL-10, CXCL-8 (anteriormente denominada como IL-8) e CCL-3/CCL4), um processo relacionado à indução da resposta imune, febre, migração celular e regulação do perfil da resposta (AVILA-AGUERO et al., 2001).

Em pesquisa realizada com pacientes de envenenamento por *Bothrops atrox*, para descrever as quimiocinas, anafilatoxinas e citocinas presentes no processo inflamatório causado pelo veneno, os autores observaram que todos os acidentados apresentaram altos níveis de citocinas e quimiocinas, e o perfil de resposta circulante diferiu entre os pacientes que apresentaram quadro de envenenamento leve em relação aos classificados como moderados ou grave. Indivíduos acidentados que apresentaram leve complicação local, com quadro de envenenamento leve, apresentaram um perfil misto de resposta, com alta produção de moléculas IL-6 e IL-10, enquanto aqueles que apresentaram complicação local grave, com envenenamento moderado ou grave e manifestações locais como púrpura, equimose, edema grave, formação de bolhas e necrose no local da picada, um perfil mais polarizado para resposta Th1, maiores concentrações circulantes de quimiocinas CXCL-8, CCL-5, CXCL-10 e CCL-2 e citocinas IL-6, IL-10 e IL-2, e com uma resposta imune local da picada mais intensa e polarização Th1/Th2/Th17, observando-se uma resposta local diferente da circulante (IBIAPINA et al., 2019).

3.3 Tratamento para acidentes ofídicos

No Brasil, o tratamento preconizado, pelo Ministério da Saúde, para acidentes ofídicos é a administração endovenosa do antiveneno, em doses que variam de acordo com a gravidade do envenenamento. No país, quatro instituições de pesquisas produzem esses imunobiológicos, que são: o Instituto Butantan, em São Paulo (SP), a Fundação Ezequiel Dias, em Belo Horizonte (MG), Instituto Vital Brazil, em Niterói (RJ) e o Centro de Produção de Pesquisa, em Imunobiológicos em Curitiba (PR).

A forma de produção do soro antiofídico ainda é baseada nos métodos originalmente descritos, em que equinos são imunizados com misturas de venenos de uma ou mais espécies de serpentes de importância médica, que após o término do esquema de imunização, os sangues desses animais hiperimunes são colhidos e as imunoglobulinas totais isoladas do plasma (CARDOSO, 2009), ainda por métodos, como o de Pope, 1938, que não separam eficazmente as imunoglobulinas, deixando alguns contaminantes séricos (DOS-SANTOS et al., 1989).

Apesar da eficácia da soroterapia contra os efeitos sistêmicos induzidos pelo veneno, esses imunobiológicos apresentam algumas desvantagens, dentre estas, possíveis efeitos colaterais, incluindo reação anafilática ou Hipersensibilidade do tipo I, caso o paciente já tenha sido tratado com imunoglobulinas equinas ou a Hipersensibilidade do tipo III, que é a doença do soro causada pela presença de proteínas heterólogas que induzem a produção de anticorpos, em pacientes tratados



Ciências Biológicas

com imunobiológicos heterólogos (CARDOSO et al., 2009).

Outras espécies de animais como ovelhas e camelídeos (camelos, lhamas e alpacas) já foram, alternativamente, empregadas no processo de imunização para obtenção de anticorpos antitoxinas, a fim de reduzir as reações adversas que podem ocorrer em pacientes, devido à exposição ao soro de cavalo (WEN, 2009; RICHARD et al. 2013). Ovelhas não apresentam anticorpos da classe G, altamente alergênicos, e alguns antivenenos foram produzidos comercialmente e testados mostrando semelhança ao soro de cavalos, porém a biodisponibilidade do soro ovino apresentou-se menor que a obtida com soro equino, o que leva a necessidade de doses adicionais, e reações ao soro ovino também já foram descritas (DART et al., 2001; HOLSTEGE et al., 2002). Por outro lado, os camelídeos, devido as características únicas do seu sistema imune, menor imunogenicidade e ausência de cadeias leves em 50% de suas imunoglobulinas, têm recebido crescente interesse, nos últimos anos, em pesquisas para produção de antivenenos, porém não há, ainda, antiveneno comercial disponível (HAMERSCASTERMAN et al., 1993; HERRERA et al., 2005; RICHARD et al. 2013).

No Brasil, os soros produzidos são classificados como monovalente ou bivalente e esta classificação é baseada no número de gêneros de serpentes, as quais os venenos foram empregados na imunização de equinos, para obtenção do imunobiológico (CARDOSO, 2009). Estes soros monovalentes ou bivalentes são capazes de neutralizar as toxinas de venenos dos principais gêneros de serpentes causadoras de

envenenamento no país e, assim, estão disponíveis: antielapídico elaborado com os venenos duas espécies do gênero *Micrurus* sp. (*M. frontalis* e *M. coralinus*); antilaquétrico, com o de *Lachesis muta*; anticrotálico, com os venenos das subespécies *Crotalus durissus terrificus* e *C. d. collineatus*; antibotrópico para os venenos de *Bothrops jararaca*, *Bothrops jararacussu*, *Bothrops alternatus*, *Bothrops moojeni* e *Bothrops neuwiedi*; antibotrópico-laquétrico, com ação sobre envenenamento por *Bothrops* sp. e *Lachesis* sp.; e antibotrópico-crotálico, contra os venenos das serpentes dos gêneros *Bothrops* sp. e *Crotalus* sp. (CARDOSO et al., 2009).

Apesar de a maioria dos acidentes botrópicos na região Amazônica serem atribuídos à espécie *Bothrops atrox*, os antibotrópicos produzidos, no Brasil, utilizados no acidentes por *Bothrops* sp. e *Bothrocophias* sp. (BRASIL, 2017), são elaborados pela imunização de equinos com misturas de venenos que incluem somente cinco espécies de *Bothrops* sp., das 30 existentes no país: *Bothrops jararaca*, *B. jararacussu*, *B. moojeni*, *B. alternatus* e *B. neuwiedi* (BRASIL, 1996), espécies que habitam principalmente as regiões Sul, Sudeste e Centro-oeste (PINHO; PEREIRA, 2001; CAMPBELL; LAMAR, 2004). Portanto, o veneno de *Bothrops atrox* não foi incluso na mistura usada na imunização devido a dificuldade de se obter uma quantidade padronizada desse veneno (CALVETE et al., 2011).

A falta de antígeno na produção de soro específico também pode ser observada no antielapídico, produzido apenas a partir de *Micrurus frontalis* e *Micrurus corallinus*, sendo utilizado no



tratamento das 36 espécies do gênero *Micrurus* sp. e três espécies do gênero *Leptomicrurus* sp., existentes no território brasileiro (PINHO; PEREIRA, 2001). Dentre essas, *Micrurus surinamensis* a espécie existente na Amazônia, que possui veneno evolutivamente adaptado para alimentação em ambiente aquático, para imobilizar rapidamente a presa (SANZ et al., 2019), pode apresentar toxinas diferentes das outras espécies do seu gênero e, portanto, não serem neutralizadas pelos antielapídicos existentes.

Alguns estudos sugeriram que os antivenenos botrópicos produzidos no país não neutralizam eficazmente os danos locais induzidos pelo veneno de *Bothrops atrox* (MUNIZ et al., 2000; FURTADO et al., 2010), mas outros demonstram que o soro antibotrópico pode neutralizar as toxinas deste veneno (CAMEY et al., 2002; SEGURA et al., 2010; SOUSA et al., 2013). Todos esses estudos foram realizados utilizando-se incubação prévia do veneno com o antiveneno, o que não representa a situação real, uma vez que o tratamento com antiveneno dá-se após o início dos efeitos induzido pelo veneno (PARDAL et al., 2004) ou por ensaio imunoenzimáticos, que demonstram títulos de anticorpos, mas não eficácia de neutralização.

Uma alternativa terapêutica para os efeitos locais desencadeados pelos acidentes botrópicos seria a utilização de imunoglobulinas íntegras (Ig totais com região Fc), associadas aos fragmentos de imunoglobulinas, Fab ou $F(ab')_2$, obtidos pela clivagem enzimática induzida pela pepsina ou papaína, respectivamente. A forma íntegra de imunoglobulinas permanece mais tempo

no organismo, mas se difunde menos que a Fab para atingir um fluido intersticial. Dessa forma, a associação destas imunoglobulinas poderia proporcionar um soro com maior tempo de permanência no organismo, para neutralizar as toxinas com ações sistêmicas, e com melhor distribuição, neutralizando as toxinas presentes no interstício (GUTIÉRREZ, et al., 2011). No Brasil, a Farmacopeia Brasileira (1938) recomenda a produção dos soros com o fragmento $F(ab')_2$, pois a presença da região Fc, das imunoglobulinas equinas, ativaria os componentes do Sistema Complemento, o que não foi observado (MORAIS et al., 1994).

Segundo Laustsen e colaboradores (2018) pode-se esperar uma maior avidéz (afinidade funcional entre múltiplos anticorpos com o veneno) de um antiveneno baseado em IgG ou $F(ab')_2$ do que o elaborado com Fab, tendo em vista a natureza bivalente dos dois primeiros formatos, aumenta a possibilidade de ligação da toxina com o anticorpo (LAUSTSEN et al., 2018). Adicionalmente, ligações cruzadas com outros complexos de toxina-anticorpo podem ocorrer fazendo com que seja menos possível o escape de toxinas, durante a dissociação transitória do complexo (RUDNICK; ADAMS, 2009).

A oferta dos soros antiofídicos para a população brasileira apresenta algumas deficiências. As dificuldades enfrentadas incluem a necessidade de cuidados de estocagem correta do soro líquido (não liofilizado) e com prazo de validade (CARDOSO et al., 2009); indisponibilidade do soro em algumas regiões do país, onde não existe atenção médica estruturada; e dificuldades de distribuição do soro para



algumas localidades com longas distâncias geográficas e acesso precário (DOS-SANTOS, 2009).

Dessa forma, nessas localidades onde os antivenenos estão indisponíveis ou em pouca quantidade, os acidentados, como os da Amazônia, buscam tratamento alternativos, por exemplo, o uso de plantas medicinais, tradicionalmente utilizadas como antiofídicas, para que possam atuar como complementação à soroterapia, ou ainda como o único recurso terapêutico (DOS-SANTOS, 2009).

3.4 Plantas medicinais e fitoterápicos utilizados no tratamento de envenenamento por serpentes

O uso de plantas medicinais para o tratamento de envenenamento por serpentes é relatado há muito tempo, especialmente em locais onde é difícil obter antiveneno específico. Em alguns países, onde o Acidente Ofídico é um problema de saúde pública, as populações se vêm obrigadas a procurar alternativas terapêuticas para esse tipo de agravo, geralmente buscando o campo da fitoterapia ou do conhecimento tradicional (CARDOSO, 2009). Em todo o mundo, um grande número de extratos e seus compostos isolados têm sido testado, demonstrando, pelo menos em testes, *in vitro*, capacidade de bloqueio frente as atividades biológicas induzidas pelo veneno de serpentes (SAMY et al., 2012; FÉLIX-SILVA et al., 2017).

No Brasil, o extrato aquoso de *Jatropha gossypifolia*, uma planta utilizada na medicina popular para tratar mordidas de serpentes, foi capaz de inibir efeitos locais hemorrágicos, edematogênicos e miotoxicidade induzidos pelo veneno de

espécies de *Bothrops* sp., utilizando protocolos que simulam o uso popular da planta (FÉLIX-SILVA et al., 2014; FÉLIX-SILVA et al., 2017; FÉLIX-SILVA et al., 2018). Metabólitos secundários isolados do extrato vegetal da casca da raiz de *Bombacopsis glabra* bloquearam a atividade fibrinogenolítica induzida pelo veneno de *Bothrops pauloensis* e sua toxina metaloproteínase isolada, inibindo também eficientemente a hemorragia e atividade miotóxica induzidas pela toxina metaloproteínase de *B. jararaca* (MENDES et al., 2013). O extrato etanólico de *Morus nigra* L. e seus compostos encapsulados exerceram efeitos anti-inflamatórios no edema local induzido por *Bothrops jararacuçu*, em camundongos (RIBEIRO et al., 2019).

Na Amazônia, espécies vegetais da região também têm se mostrado eficazes em inibir as atividades do veneno de *Bothrops atrox*, como a espécie *Marsipphanthes chamaedris* (Lamiaceae), cujos extratos de folhas e contusos inibiram a atividade edematogênica, coagulante do veneno e inibiram a liberação de citocinas pró-inflamatórias (MAGALHÃES et al., 2011). Na região de Parintins (AM) os contusos de paracari, nome popular dado tanto para as espécies vegetais *Peltodon radicans* e *Marsiphiantes chamaedrys*, são usados para o tratamento do acidente ofídico e ambas espécies foram testadas pelos métodos tradicionais e foram eficazes em bloquear a ação edematogênica induzida pelo veneno de *Bothrops atrox* (BORGES et al., 1996 e MAGALHÃES et al., 2011).

Em levantamento etnobotânico realizado por Moura et al., (2015) em comunidades de Santa-rém, PA, foram citadas 24 espécies



Ciências Biológicas

de plantas de uso antiofídico, sendo que 12 das espécies indicadas foram testadas experimentalmente contra veneno de *Bothrops jararaca*, e apresentaram resultados expressivos para atividade anti-edematogênica e anti-hemorrágica induzidas pelo veneno, entre essas, a espécie vegetal *Bellucia dichotoma* apresentou atividade anti-edematogênica significativa.

O extrato aquoso produzido a partir de cascas de *Bellucia dichotoma*, em forma de chá por decocção, quando testado quanto ao seu potencial de bloqueio contra atividade hemorrágica induzida pelo veneno de *Bothrops jararaca* apresentou 100% de inibição no protocolo de pré-incubação (veneno: extrato) (MOURA et al., 2015), porém estes resultados não foram obtidos com ensaios que simulam o uso tradicional. Em outro trabalho, quando testado por via oral, de acordo com uso tradicional, o edema induzido pelo veneno de *B. atrox* foi significativamente ($p < 0,05$) reduzido pelos pré e pós-tratamentos (v.o), nas doses testadas, e a redução foi ainda mais efetiva, quando o extrato foi administrado como coadjuvante ao soro antibotrópico (MOURA et al., 2014). Além disso, não foram observadas variações geográficas nos constituintes dos extratos aquosos de *B. dichotoma* provenientes de coletas em dois Estados, Amazonas e Pará, pois demonstraram potencial inibitório semelhante contra atividades biológicas do veneno de *Bothrops atrox*, fornecendo subsídios importantes para o controle de qualidade da matéria-prima e a padronização de fitoterápicos.

Os achados positivos quanto ao bloqueio do veneno de serpentes por espécies vegetais

foram atribuídos a atividade biológica de alguns metabólitos secundários presentes na sua constituição química, tais como: flavonóides, alcalóides, taninos, cumarinas, triterpenos, dentre outros, 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), ou quelando íons importantes para as atividades enzimáticas ou estruturais de moléculas (MOURA et al., 2014).

Apesar de existirem vários trabalhos que evidenciam o potencial antiofídico de plantas medicinais, não existe, até o momento, um produto padronizado para esta finalidade. Porém, vale ressaltar, que a maioria desses estudos foi realizada por protocolos de pré-incubação o que pode superestimar os resultados (MOURA et al., 2014; SHABBIR, et al., 2014) e dessa forma, várias espécies vegetais devem ser reavaliadas quanto as suas atividades antiofídicas.

Atualmente, no Brasil, muitos dos fitoterápicos indicados como bloqueadores das atividades dos venenos, disponíveis no comércio, são utilizados sem embasamento científico. O Específico Pessoa, o produto mais comercializado nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste, foi o único estudado e não apresentou ação terapêutica, in vivo, frente ao veneno de *Bothrops atrox* (BORGES et al., 1996). Já, para o produto Pau-X, largamente utilizado na região Oeste do Pará, não foram encontrados trabalhos científicos, que evidencie sua eficácia (MOURA; MOURÃO, 2012). Além da utilização de fitoterápicos, como o Pau-X, a



população da região Oeste do Pará usa com bastante frequência plantas medicinais isoladas em formas de chás, cataplasmas, tinturas ou em conjunto similar ao produto Balsamo da Amazônia (MOURA et al., 2015), produzido a partir de três espécies vegetais (*Philodendron megalophyllum*, *Libidibea ferrea*, *Conarus favosus*) e comercializado no Eixo Forte da região de Santarém, Pará.

Segundo Moura e colaboradores (2014), de modo geral, com raras exceções, a fitoterapia antiveneno no meio científico está baseada em dados que superestimam a capacidade antiofídica dos extratos vegetais, devido a metodologia aplicada nos testes, por exemplo, a pré-incubação. Portanto, há necessidade de uma avaliação criteriosa da eficácia desses extratos e compostos vegetais por protocolos, que simulem o uso tradicional, quando o objetivo é a produção de um fitoterápico coadjuvante à soroterapia convencional.

4. Considerações finais

Os acidentes por *Bothrops atrox* são caracterizados por distúrbios hemostáticos e inflamação local acentuada. As toxinas SMVP e PLA2 são fortemente pró-inflamatórias, produzindo seus efeitos pela indução da liberação de eicosanoides, ativação do Sistema Complemento, síntese de citocinas e quimiocinas e também pela ativação leucocitária. A compreensão dos mecanismos imunológicos envolvidos no envenenamento é importante para a elucidação da sintomatologia observada nos pacientes, assim como auxiliar na busca de tratamentos que possam reverter os efeitos locais, observados nas vítimas de

acidentes por *Bothrops atrox*, que não são neutralizados eficazmente pelos antivenenos disponíveis.

Agradecimentos

Ao CNPq pela concessão de bolsa de Produtividade número 307237/2019-2, a MCS. Agradecimento aos membros da Banca de qualificação Professor Doutor Marco Aurélio Sartim, Professora Doutora Salvana Priscylla Manso Costa e Ariandra Guerini Sartim.

Divulgação

Este artigo é inédito e não está sendo considerado para qualquer outra publicação. Os autores 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

- ALMEIDA, M. T.; FREITAS-DE-SOUSA, L. A.; COLOMBINI, M.; GIMENES, S. N. C.; KITANO, E.; FAQUIM-MAURO, E.; SERRANO, S. M. T.; MOURA-DA-SILVA, A. **Inflammatory Reaction Induced by Two Metalloproteinases Isolated from *Bothrops atrox* Venom and by Fragments Generated from the Hydrolysis of Basement Membrane Components**. *Toxins*, v. 12, n. 2, 2020.
- ANDERS, H.; SCHAEFER, L. **Beyond Tissue Injury – Damage-Associated Molecular Patterns, Toll-Like Receptors, and Inflammasomes Also Drive Regeneration and Fibrosis**. *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 25, n. 7, p. 1387–1400, 2014.
- ARAÚJO, M. E.; SANTOS, A. C. M. C. A. **Cases of human envenoming caused by *Philodryas olfersii* and *Philodryas patagoniensis* (serpentes: Colubridae)**.



Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 30, n. 6, p. 517–519, 1997.

ÁVILA-AGÜERO, M. L.; PARIS, M. M.; PETERSON P. K.; GUTIÉRREZ, J. M.; LOMONTE, B.; FAINGEZICHT, I. **Systemic cytokine response in children bitten by snakes in Costa Rica.** Pediatric Emergency Care, v. 17, n. 6, p. 425–429, 2001.

BALDO, C.; JAMORA, C.; YAMANOUYE, N.; ZORN, T. M.; MOURA-DA-SILVA, A. M. **Mechanisms of Vascular Damage by Hemorrhagic Snake Venom Metalloproteinases: Tissue Distribution and In Situ Hydrolysis.** PLoS Neglected Tropical Diseases, v. 4, n. 6, p. 727–742, 2010.

BARROS, S. F.; FRIEDLANSKAIA, I.; PETRICEVICH, V. L.; KIPNIS, T. L. **Local inflammation, lethality and cytokine release in mice injected with *Bothrops atrox* venom.** Mediators of Inflammation, v. 7, n. 5, p. 339–346, 1998.

BJARNASON, J. B.; FOX, J. W. **Snake venom metalloendopeptidases: Reprolysins.** In: Methods in Enzymology. Elsevier. 1995. v. 248p. 345–368.

BOCHNER, R.; FISZON, J. T.; MACHADO, C. **Profile of Snake Bites in Brazil, 2001 to 2012.** Journal of Clinical Toxicology, v. 4, n. 3, 2014.

BORGES, C. C.; CAVALCANTI-NETO, A. J.; BOECHAT, A. L.; FRANCISCO, C. H.; ARRUDA, M. R.; 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. v.1, p. 97–113, 1996.

BORGES, C. C.; SADAHIRO, M.; 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.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Portaria nº 174, de 11 de novembro de 1996. Aprova as Normas de Produção e Controle de Qualidade dos Soros**

Antiofídicos, Antitóxicos e Anti-Rábico. Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil. Brasília, 12 nov. 1996.

BRASIL. Ministério da Saúde (2001). **Manual de diagnóstico e Tratamento de Acidentes por Animais Peçonhentos.** Brasília: MS/FUNASA.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Doenças Infecciosas e parasitárias: guia de bolso.** 8. ed. rev. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. (Série B. Textos Básicos de Saúde).

BRASIL; Ministério da Saúde. **Acidente por Animais Peçonhentos. Sistema de Informação e Agravado de Notificação. Dados epidemiológicos e Estatísticas.** 2020 Disponível em: <<http://portalsinan.saude.gov.br/acidente-por-animais-peconhentos>>. Acesso em: 28 jul. 2020.

BRASIL; Ministério da Saúde. **Acidentes por animais peçonhentos – Serpentes.** 2017. Disponível em: <<https://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/acidentes-por-animais-peconhentos-serpentes>>. Acesso em: 20 jul. 2020.

BRASIL; Ministério da Saúde. **Acidentes por animais peçonhentos – serpentes. Situação Epidemiológica - Dados.** 2018. Disponível em: <<https://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/acidentes-por-animais-peconhentos/13712-situacao-epidemiologica-dados>>. Acesso em: 20 jul. 2020.

CALVETE, J. J.; SANZ, L.; PÉREZ, A.; BORGES, A.; VARGAS, A. M.; LOMONTE, B.; ANGULO, Y.; GUTIÉRREZ, J. M.; CHALKIDIS, H. M.; MOURÃO, R. H. V.; FURTADO, M. F. D.; MOURA-DA-SILVA, A. M. **Snake population venomomics and antivenomics of *Bothrops atrox*: Paedomorphism along its transamazonian dispersal and implications of geographic venom variability on snakebite management.** Journal of Proteomics, v. 74, n. 4, p. 510–527, abr. 2011.

CÂMARA, O. F.; SILVA, D. D.; HOLANDA, M. N.; BERNARDE, P. S.; SILVA, A. M.; MONTEIRO, W. M.; LIMA, M. V. M.; MONTEIRO, A.; WAJNSZTEIN. **Envenenamentos ofídicos em uma região da Amazônia**



Ocidental Brasileira. Journal of Human Growth and Development, v. 30, n. 1, p. 120–128, 2020.

CAMEY, K. U.; VELARDE, D. T.; SANCHEZ, E. F. **Pharmacological characterization and neutralization of the venoms used in the production of Bothropic anti-venom in Brazil.** Toxicon, v. 40, n. 5, p. 501–509, 2002.

CAMPBELL, J. A.; LAMAR, W. W. **The Venomous Reptiles of the Western Hemisphere.** Comstock Publishing Associates, Ithaca and London. 1032 pp, 2004.

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. (Eds.). **Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes.** 2. ed. São Paulo: Sarvier, 2009. p. 481-485.

COSTA, E. P.; CLISSA, P. B.; TEIXEIRA, C. F.; MOURA-DA-SILVA, A. M. **Importance of metalloproteinases and macrophages in Viper snake envenomation-induced local inflammation.** Inflammation, v. 26, n. 1, p. 13–17, 2002.

COSTA, M. C. S.; OUTEIRAL, A. B.; D'AGOSTINI, F. M.; CAPPELLARI, L. H. **Envenomation by the neotropical colubrid *Boiruna maculata* (Boulenger, 1896): a case report.** Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. v. 42, n. 5, p. 283–286, 2000.

DART, R. C.; SEIFERT, S. A.; BOYER, L. V.; CLARK, R. F.; HALL, E.; MCKINNEY, P.; MCNALLY, J.; KITCHENS, C.S.; CURRY, S. C.; BOGDAN, G. M.; WARD, S. B.; PORTER, R.S. **A Randomized Multicenter Trial of Crotalinae Polyvalent Immune Fab (Ovine) Antivenom for the Treatment for Crotaline Snakebite in the United States.** Archives of Internal Medicine, v. 161, n. 16, p. 20-30, 2001.

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. (Ed.). **Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes.** 2. ed. São Paulo: Sarvier, 2009. cap. 11, p.132-142.

DOS-SANTOS, M. C.; DIMPERIOLIMA, M.; FURTADO, G.; COLLETO, G.; KIPNIS, T.; DIAS DA SILVA, W. **Purification of F(ab')₂ anti-snake venom by caprylic acid: A fast method for obtaining IgG fragments with high neutralization activity, purity and yield.** Toxicon, v. 27, n. 3, p. 297–303, 1989.

ERRIDGE, C. **Endogenous ligands of TLR2 and TLR4: agonists or assistants?** Journal of Leukocyte Biology, v. 87, n. 6, p. 989–999, 2010.

FARSKY, S. H. P.; WALBER, J.; COSTA-CRUZ, M.; CURY, Y.; TEIXEIRA, C. F. P. **Leukocyte response induced by *Bothrops jararaca* crude venom: In vivo and in vitro studies.** Toxicon, v. 35, n. 2, p. 185–193, 1997.

FELIX-SILVA, J.; GOMES, J. A. S.; FERNANDES, J. M.; MOURA, A. K. C.; MENEZES, Y. A. S.; SANTOS, E. C.G.; TAMBOURGI, D. V.; SILVA-JUNIOR, A. A.; ZUCOLOTO, S. M.; FERNANDES-PEDROSA, M. F. **Comparison of two *Jatropha* species (Euphorbiaceae) used popularly to treat snakebites in Northeastern Brazil: Chemical profile, inhibitory activity against *Bothrops erythromelas* venom and antibacterial activity.** Journal of ethnopharmacology, v. 213, p. 12-20, 2018.

FÉLIX-SILVA, J.; SILVA-JUNIOR, A.; ZUCOLOTO, S. M.; FERNANDES- PEDROSA, M. F. **Medicinal Plants for the treatment of local tissue damage Induced by Snake Venoms: an overview from traditional use to pharmacological evidence.** Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, v. 2017, p. 1–52, 2017.

FÉLIX-SILVA, J.; SOUZA, T.; MENEZES, Y. A. S.; CABRAL, B.; CÂMARA, R. B. G.; SILVA-JUNIOR, A. A.; ROCHA, H. A. O.; REBECCHI, I. M. M.; ZUCOLOTO, S. M.; FERNANDES-PEDROSA, M. F. **Aqueous Leaf Extract of *Jatropha gossypifolia* L. (Euphorbiaceae) Inhibits Enzymatic and Biological Actions of *Bothrops jararaca* Snake Venom.** PLoS One, v. 9, n. 8, 2014.

FOX, J. W.; SERRANO, S. M. T. **Structural considerations of the snake venom metalloproteinases, key members of the M12 reprotysin family of**



metalloproteinasas. *Toxicon*, v. 45, n. 8, p. 969–985, 2005.

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. (Ed.). **Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes.** 2. ed. São Paulo: Sarvier, 2009. cap. 6, p. 81-95

FREVEST, C. W.; FELGENHAUER, J.; WYGRECKA, M.; NASTASE, M. V.; SCHAEFER, L. **Danger-Associated Molecular Patterns Derived From the Extracellular Matrix Provide Temporal Control of Innate Immunity.** *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, p 1-15, 2018.

FURTADO, M. F. D.; CARDOSO, S. T.; SOARES, O. E.; PEREIRA, A. P.; FERNANDES, D. S.; TAMBOURGI, D. V. **Antigenic cross-reactivity and immunogenicity of *Bothrops* venoms from snakes of the Amazon region.** *Toxicon*, v. 55, n. 4, p. 881–887, 2010.

GUTIÉRREZ, J. M. **Comprendiendo los venenos de serpientes: 50 años de investigaciones em América Latina.** *Revista De Biología Tropical*, v. 50, n. 2, p. 377–394, 2002.

GUTIÉRREZ, J. M.; ESCALANTE, T.; RUCAVADO, A. **Experimental pathophysiology of systemic alterations induced by *Bothrops asper* snake venom.** *Toxicon*. v. 54, n. 7, p. 976–987, 2009.

GUTIÉRREZ, J. M.; ESCALANTE, T.; RUCAVADO, A.; HERRERA, C. **Hemorrhage caused by Snake Venom metalloproteinasas: a journey of discovery and understanding.** *Toxins*, v. 8, n. 4, p. 1–19, 2016.

GUTIÉRREZ, J. M.; LÉON, G LOMONTE, B.; ÂNGULO, Y. **Antivenoms for Snakebite Envenomings.** *Inflammation & Allergy - Drug Targets*, v. 10, n. 5, p. 369–380, 2011.

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. (Ed.). **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. **Phospholipases A2: unveiling the secrets of a functionally versatile group of snake venom toxins.** *Toxicon*, v. 62, p. 27–39, 2013.

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

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

HAMERS-CASTERMAN, C.; ATARHOUCHE, T.; MUYLDERMANS, S.; ROBINSON, G.; HAMERS, C.; SONGA, E. B.; BENDAHMAN, N.; HAMMERS, R. **Naturally occurring antibodies devoid of light chains.** *Nature*, v. 363, n. 6428, p. 446–448, 1993.

HERRERA, M.; LEÓN, G.; SEGURA, A.; MENESES, F.; LOMONTE, B.; CHIPPAUX, J. P.; GUTIÉRREZ, J. M. **Factors associated with adverse reactions induced by caprylic acid-fractionated whole IgG preparations: comparison between horse, sheep and camel IgGs.** *Toxicon*, v. 46, n. 7, p. 775–781, 2005.

HOLSTEGE, C. P.; WU, J.; BAER, A. B. **Immediate hypersensitivity reaction associated with the rapid infusion of *Crotalidae* polyvalent immune Fab (ovine).** *Annals of Emergency Medicine*, v. 39, n. 6, p. 677–679, 2002.

IBIAPINA, N. H.; GUIMARÃES, A. C.; SACHETT, J. A.; SILVA, I. M.; TARRAGÔ, A. M.; NEVES, J. C.; KERT, M. A.; SANTANA, M. F.; MARTINS-FILHO, O. A.; LACERDA, M. V.; FERREIRA, L. C.; MALHEIRO, A.; MONTEIRO, W. M. **An Immunological Stairway to Severe Tissue Complication Assembly in *Bothrops atrox* Snakebites.** *Frontiers in Immunology*, v. 10, p. 1882, 2019.

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.

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

LAUSTSEN, ANDREAS H.; GUTIERREZ, JOSE MARÍA; KNUDSEN, CECILIE; KRISTOFFER H. JOHANSEN; ERICK BERMÚDEZ-MENDEZ; CERNI, FELIPE A; JÜRGENSEN, JONAS A; LEDSGAARD, LINE; MARTOS-ESTEBAN, ANDREA; MIA ØHLENSCHLÆGER; PUS, URSKA; ANDERSEN, MIKAEL R.; LOMONTE, BRUNO; ENGMARK, MIKAEL; PUCCA, MANUELA B. **Pros and cons of different therapeutic antibody formats for recombinant antivenom development.** *Toxicon*, n. 146, p. 151-175, 2018.

LUCIANO, P. M.; SILVA, G. E. B.; AZEVEDO-MARQUES, M. M. **Acidente botrópico fatal.** *Revista de Medicina (Ribeirão Preto)*. v. 42, n. 1, p. 61–65, 2009.

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.

MEDEIROS, C. R.; HESS, P. L.; NICOLETI, A. F.; SUEIRO, L. R.; DUARTE, M. R.; ALMEIDAS-SANTOS, S. M.; FRANÇA, F. O. S. **Bites by the colubrid snake *Philodryas patagoniensis*: A clinical and epidemiological study of 297 cases.** *Toxicon*, v. 56, n. 6, p. 1018–1024, 2010.

MELGAREJO, A. R. Serpentes peçonhentas do Brasil. In: CARDOSO, J. L. C.; FRANÇA, F. O. S.;

MENALDO, D.L.; BERNARDES, C. P.; JACOB-FERREIRA, A. L.; NOGUEIRA-SANTOS, C.G.; CASARE-OGASAWARA, T. M.; PEREIRA-CROTT, L. S. **Effects of *Bothrops atrox* venom and two isolated toxins on the human complement system: Modulation of pathways and generation of anaphylatoxins.** *Molecular Immunology*. v. 80, p. 91–100, 2016.

MENALDO, D.L.; BERNARDES, C.P.; ZOCCAL, K.F.; JACOB-FERREIRA, A.L.; COSTA, T.R.; DEL LAMA, M. P. F. M. **Immune cells and mediators involved in the inflammatory responses induced by a P-I metalloprotease and a phospholipase A 2 from *Bothrops atrox* venom.** *Molecular Immunology*, v. 85, p. 238–247, 2017.

MENDES, M. M.; VIEIRA, S. A. P. B.; Ribeiro, G. M. S.; PAULA, V. F.; ALCANTARA, T. M.; HOMSI-BRANDEBURGO, M. I.; DOS-SANTOS, J. I.; MAGRO, A. J.; FONTES, M. R. M.; RODRIGUES, V. M. **Triacontyl p-coumarate: An inhibitor of snake venom metalloproteinases.** *Phytochemistry*, v. 86, p. 72–82, 2013.

MENEGUCCI, R. C.; Bernarde, P. S.; Monteiro, W. M.; Bisneto, P. F.; Neto, P. F.; MARTINS, M. **Envenomation by an *Opisthophthalmus* snake, *Erythrolamprus aesculapii* (Dipsadidae), in southeastern Brazil.** *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 52, 2019.

MESQUITA, P. C. M. D.; PASSOS, D. C.; BORGES-NOJOSA, D. M.; CECHIN, S. Z. **Ecologia e história natural das serpentes de uma área de Caatinga no nordeste brasileiro.** *Papéis Avulsos de Zoologia*. São Paulo, 2013.

MORAIS, J.F.; FREITAS, M.O.W.; YAMAGUCHI, I.K.; SANTOS, M.C.; DIAS DA SILVA, W. **Snake antivenoms from hiperimmunized horses: comparison of the antivenom activity and biological properties of their whole IgG and F(ab')₂ fragments.** *Toxicon*, v. 32, n. 6, p. 725-734, 1994.

MOREIRA, V., ZAMUNER, S. R., WALLACE, J. L., TEIXEIRA, C. F. ***Bothrops jararaca* and *Crotalus durissus terrificus* venoms elicit distinct responses regarding to production of prostaglandins E₂ and D₂, and expression of cyclooxygenases.** *Toxicon*, v. 49, n. 5, p. 615–624, 2007.

MOREIRA, V.; DOS-SANTOS, M. C.; NASCIMENTO, N. G.; DA SILVA, H. B.; FERNANDES, C. M.; D'IMPÉRIO, L. M. R. **Local inflammatory events induced by *Bothrops atrox* snake venom and the**



release of distinct classes of inflammatory mediators. *Toxicon*, v. 60, n. 1, p. 12–20, 2012.

MOREIRA, V.; TEIXEIRA, C.; BORGES, S. H.; D'IMPÉRIO, L. M. R.; DOS-SANTOS, M. C. **The crucial role of the MyD88 adaptor protein in the inflammatory response induced by *Bothrops atrox* venom.** *Toxicon*, v. 67, p. 37–46, 2013.

MOREIRA, V.; TEIXEIRA, C.; SILVA, H. B.; LIMA, D'IMPÉRIO, M. R.; DOS-SANTOS, M. C. **The role of TLR2 in the acute inflammatory response induced by *Bothrops atrox* snake venom.** *Toxicon*, v. 118, p. 121–128, 2016.

MORS, W. B.; NASCIMENTO, M. C.; PEREIRA, B. M.; 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, p. 59–68, 2014.

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. **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.

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

MOURA, V. M.; MOURÃO, R. H. V.; DOS-SANTOS, M. C. **Acidentes ofídicos na Região Norte do Brasil e o uso de espécies vegetais como tratamento alternativo**

e complementar à soroterapia. *Scientia Amazonia*, v. 4, n. 1, p. 73–84, 2015.

MUNIZ, E. G.; MARIA, W. S.; ESTEVÃO-COSTA, M. I.; BUHRNHEIM, P.; CHAVEZ-OLORTEGUI, C. **Neutralizing potency of horse antiothropic Brazilian anti-venom against *Bothrops* snake venoms from the Amazonian rain forest.** *Toxicon*, v. 38, n. 12, p. 1859–1863, 2000.

NASCIMENTO, S. P. DO. **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, 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, cap. 2. p. 6–21, 2009.

OLIVO, R. A., TEIXEIRA, C. F., WALLACE, J. L., GUTIÉRREZ, J. M., ZAMUNER, S. R. **Role of cyclooxygenases in edema-forming activity of bothropic venoms.** *Toxicon*, v. 49, n. 5, p. 670–677, 2007.

OTERO, R.; NÚÑEZ, V.; BARONA, J.; FONSEGRA, R.; JIMÉNEZ, S. L.; OSORIO, R. G.; SALDARRIAGA, M.; DIÁZ, A. **Snakebites and ethnobotany in the northwest region of Colombia.** *Journal of Ethnopharmacology*, v. 73, n. 1–2, p. 233–241, 2000.

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.

PETRETSKI, J. H., KANASHIRO, M. M., RODRIGUES, F. G., ALVES, E. W., MACHADO, O. L. T., KIPNIS, T. L. **Edema Induction by the Disintegrin-like/Cysteine-Rich**



Domains from a *Bothrops atrox* Hemorrhagin. Biochemical and Biophysical Research Communications, v. 276, n. 1, p. 29–34, 2000.

PICCININI, A. M.; MIDWOOD, K. S. **DAMPening Inflammation by Modulating TLR Signalling.** Mediators of Inflammation. v. 2010, p. 1–21, 2010.

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

PINTO, R. N. L.; DA SILVA, N. J.; AIRD, S. D. **Human envenomation by the South American opisthoglyph *Clelia clelia plumbea* (Wied).** Toxicon, v. 29, n. 12, p. 1512–1516, 1991.

RIBEIRO, A. E. A. S.; SOARES, J. M. D.; SILVA, H. A. L.; WANDERLEY, C. W. S.; MOURA, C. A.; OLIVEIRA-JUNIOR, R. G.; OLIVEIRA, A. P.; ROLIM, L. A.; COSTA, E. V.; ALMEIDA, J. R. C. S.; OLIVEIRA, H. P.; PALHETA-JUNIOR, R. C. **Inhibitory effects of *Morus nigra* L. (Moraceae) against local paw edema and mechanical hypernociception induced by *Bothrops jararacussu* snake venom in mice.** Bio-medicine & Pharmacotherapy, v. 111, p. 1046–1056, 2019.

RIBEIRO, L. A.; PUERTO, G.; JORGE, M. T. **Bites by the colubrid snake *Philodryas olfersii*: a clinical and epidemiological study of 43 cases.** Toxicon. v. 37, n. 6, p. 943–948, jun. 1999.

RICHARD, G.; MEYERS, A. J.; MCLEAN, M. D.; ARBABI-GHAHROUDI, M.; MACKENZIE, R.; HALL, J. C. **In Vivo Neutralization of α -Cobratoxin with High-Affinity Llama Single-Domain Antibodies (VHHs) and a VHH-Fc Antibody.** PLoS One, v. 8, n. 7, 2013.

RUCAVADO, A., ESCALANTE, T., TEIXEIRA, C. F., FERNANDES, C. M., DIAZ, C., GUTIERREZ, J. M. **Increments in cytokines and matrix metalloproteinases in skeletal muscle after injection of tissue-damaging toxins from the venom of the snake *Bothrops asper*.** Mediators of Inflammation, v. 11, n. 2, p. 121–128, 2002.

RUDNICK, S.I., ADAMS, G.P. **Affinity and avidity in antibody-based tumor targeting.** Cancer biother. Radiopharm, n. 24, 155-161, 2009.

SAMY, R. P.; GOPALAKRISHNAKONE, P.; CHOW, V. T. **Therapeutic application of natural inhibitors against snake venom phospholipase A2.** Bioinformation, v. 8, n. 1, p. 48–57, 2012.

SANZ, L.; FREITAS-LIMA, L. N.; QUESADA-BERNAT, S.; GRAÇA- DE-SOUZA, V. K.; SOARES, A. M.; CALDERON, L. A.; CALVETE, J. J.; CALDEIRA, C. A. S. **Comparative venomomics of Brazilian coral snakes: *Micrurus frontalis*, *Micrurus spixii spixii*, and *Micrurus surinamensis*.** Toxicon, v. 166, p. 39–45, 2019.

SARTIM, M. A.; RIUL, T. B.; CISTIA-ANDRADE, C. D.; STOWELL, S. R.; ARTHUR, C. M.; SORGI, C. A.; FACCIOLI, L. H.; CUMMINGS, R. D.; DIAS-BARUFFI, M. **Galatrox is a C-type lectin in *Bothrops atrox* snake venom that selectively binds LacNAc-terminated glycans and can induce acute inflammation.** Glycobiology, v. 24; n 11; p. 1010-1021, 2014.

SEGURA, A.; CASTILLO, M. C.; NUÑEZ, V.; YARLEQUE, A.; GONÇALVES, L. R. C.; VILLALTA, M. **Preclinical assessment of the neutralizing capacity of antivenoms produced in six Latin American countries against medically-relevant *Bothrops* snake venoms.** Toxicon, v. 56, n. 6, p. 980–989, 2010.

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.

SHABBIR, A.; SHAHZAD, M.; MASCI, P.; GOBE, G. C. **Protective activity of medicinal plants and their isolated compounds against the toxic effects from the venom of *Naja* (cobra) species.** Journal of Ethnopharmacology, v. 157, p. 222–227, 2014.

SILVA, A. M.; MENDES, V. K. G.; MONTEIRO, W. M.; BERNARDE, P. S. **Non-venomous snakebites in the Western Brazilian Amazon.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 52, 2019a.



- SILVA, K. V.; SAID, R. C.; ASSY, J. G. P. M.; DUARTE, M. R.; TORREZ, P. P. Q.; FRANÇA, F. O. S. **A case of envenomation caused by *Oxybelis fulgidus* (Serpentes, Colubridae) in Brazilian Amazon.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 52, 2019b.
- SILVEIRA, P. V. P.; NISHIOKA, S. A. **Non-venomous snake bite and snake bite without envenoming in a brazilian teaching hospital: analysis of 91 cases.** Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, v. 34, n. 6, p. 499–503, 1992.
- 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.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE HERPETOLOGIA. **Répteis do Brasil e suas Unidades Federativas: Lista de espécies.** 1. ed. v. 7, 2018.
- SOROKIN, L. **The impact of the extracellular matrix on inflammation.** Nature Reviews Immunology, v. 10, p. 712-723, 2010.
- SOUSA, L. F.; NICOLAU, C. A.; PEIXOTO, P. S.; BERNARDONI, J. L.; OLIVEIRA, S. S.; PORTES-JUNIOR, A. P.; MOURÃO, R. H. V.; LIMA-DOS-SANTOS, I.; SANO-MARTIN, I. S.; CHALKIDIS, H. M.; VALENTE, R. H.; MOURA-DA-SILVA, A. M. **Comparison of phylogeny, venom composition and neutralization by antivenom in diverse species of *Bothrops complex*.** PLoS Neglected Tropical Diseases, v. 7, n. 9, p. 24-42, 2013.
- SOUSA, L. F.; APORTE-JUNIOR, J.; NICOLAU, C. A.; BERNARDONI, L. M.; NISHIYAMA-JR, M. Y.; AMAZONAS, D. R.; FREITAS-DE-SOUZA, L. A.; MOURÃO, R. H.; CHALKIDIS, H.; VALENTE, R. H.; MOURA-AS-SILVA, A. **Functional proteomic analyses of *Bothrops atrox* venom reveals phenotypes associated with habitat variation in the Amazon.** Journal of proteomics, v. 159, p. 32-46, 2017.
- TEIXEIRA, C. F., FERNANDES, C.M., ZULIANI, J.P., ZAMUNER, S.F. **Inflammatory effects of snake venom metalloproteinases.** Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, v. 100, n. 1, p. 181–184, 2005.
- TEIXEIRA, C. F., LANDUCCI, E. C., ANTUNES, E., CHACUR, M., CURY, Y. **Inflammatory effects of snake venom myotoxic phospholipases A2.** Toxicon, v. 42, n. 8, p. 947–962, 2003.
- TEIXEIRA, C.; CURY, Y.; MOREIRA, V.; PICCOLO, G.; CHAVES, F. **Inflammation induced by *Bothrops asper* venom.** Toxicon, v. 54, n. 1, p. 67–76, 2009.
- 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. 681–692, 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. (Eds.), **The venomous reptiles of the Western Hemisphere.** 1. ed. Comstock Publishing Associates Ithaca, New York, p. 709-761, 2004.
- 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, cap. 42. p. 432-445, 2009.
- 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, cap. 4. p. 42-70, 2009.
- YU, L.; WANG, L.; CHEN, S. **Endogenous toll-like receptor ligands and their biological significance.** Journal of Cellular and Molecular Medicine. v. 14, n. 11, p. 2592–2603, 2010.
- ZAMUNER, S. R.; TEIXEIRA, C. F. P. **Cell adhesion molecules involved in the leukocyte recruitment induced by venom of the snake *Bothrops jararaca*.** Mediators of Inflammation. v. 11, n. 6, p. 351–357, 2002.
- ZOCAL, K. F.; BITENCOURT, C. D. S.; PAULA-SILVA, F. W. G.; SORGI, C. A.; DE CASTRO, F.; BORDON, K.; ARANTES, E. C.; FACIOLLI, L. H. **TLR2, TLR4 and CD14 Recognize Venom-Associated**



Ciências Biológicas

Scientia Amazonia, v. 10, n.1, CB44-CB66, 2021

Revista on-line <http://www.scientia-amazonia.org>

ISSN:2238.1910

Molecular Patterns from *Tityus serrulatus* to Induce Macrophage-Derived

Inflammatory Mediators. PLoS One. v. 9, n. 2, 2014.