



Espécies vegetais utilizadas no bloqueio da atividade hemorrágica induzida pelos venenos de serpentes do gênero *Bothrops* sp.: uma revisão da literatura

Thaís Pereira da Silva^{1,2}, Valéria Mourão de Moura^{1,2}, Luana Yamille Andrade de Souza², Rafael Luckwu Sousa²; Rosa Helena Veras Mourão³, Maria Cristina dos Santos^{4,*}

Submetido 10/02/2017 – Aceito 20/02/2017 – Publicado on-line 27/03/2017

Resumo

Os envenenamentos decorrentes de picadas de serpentes foram classificados, em 2009, pela Organização Mundial da Saúde, como doença tropical negligenciada. No Brasil, o gênero *Bothrops* sp. é responsável pela maioria destes acidentes e, na região Amazônica, grande parte dos relatos de ofidismo é atribuída à espécie *Bothrops atrox*. Os venenos das espécies do gênero *Bothrops* sp. induzem diversos danos locais e sistêmicos, dentre esses destacam-se as alterações hemorrágicas tanto no sítio da picada quanto em órgãos vitais. A atividade hemorrágica é causada pela ação de metaloproteínases que induzem dano vascular e zonas isquêmicas que contribuem para o surgimento de necrose do tecido local, resultando em lesão permanente e amputação do membro afetado. O tratamento preconizado pelo Ministério da Saúde do Brasil para esses acidentes é a administração de antiveneno, entretanto, este imunobiológico não neutraliza os efeitos locais de forma eficaz. Além disso, as comunidades ribeirinhas da região Norte do Brasil, devido às longas distâncias dos centros de saúde, têm dificuldade de acesso ao tratamento soroterápico e na tentativa de suprir essa deficiência utilizam plantas da medicina popular para bloquear as ações induzidas pelos venenos de serpentes. Esta revisão visa mostrar os mecanismos e os componentes indutores da atividade hemorrágica dos venenos de serpentes do gênero *Bothrops* sp. bem como, apresentar as espécies vegetais testadas por diferentes protocolos no bloqueio da atividade hemorrágica induzida por esses venenos.

Palavras-Chave: *Bothrops atrox*, hemorragia, medicina popular, plantas antiofídicas.

Plant species used to block the hemorrhagic activity induced by the venoms from genus *Bothrops* sp.: a review of the literature. Snakebite envenomation was classified in 2009 by the World Health Organization as a neglected tropical disease. In Brazil, the genus *Bothrops* sp. is responsible for most snakebite accidents and in the Amazon region the majority of envenomations are attributed to *Bothrops atrox*. The venoms of species of the genus *Bothrops* sp. induce a range of local and systemic damage, including coagulation changes that lead to hemorrhage at the bite site and in vital organs. Hemorrhagic activity is caused by the action of metalloproteinases, which produce vascular damage and ischemic regions, leading to necrosis of local tissue and permanent injury and making amputation of the affected limb necessary. The treatment for *Bothrops* snakebites recommended by the Brazilian Ministry of Health consists of administration of antivenom. However, the local effects of *Bothrops* snakebites are not fully neutralized by antivenoms. Furthermore, because they are far from health centers, riverside communities in the North of Brazil have difficulty getting access to antivenom therapy, for which they make up by using plant-based folk medicine to inhibit the actions induced by snake venom. This review seeks to discuss the mechanisms and components involved in the induction of hemorrhagic activity by venoms of snakes in the genus *Bothrops* sp. and to describe several plant species that have been tested for their ability to inhibit the hemorrhagic activity induced by these venoms.

Keywords: *Bothrops atrox*, hemorrhage, folk medicine, anti-snakebite plants.

¹ Programa Multi-Institucional de Pós-graduação em Biotecnologia, Laboratório de Imunoquímica, Departamento de Parasitologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Amazonas, Manaus, AM, Brasil

² Laboratório de Imunoquímica, Departamento de Parasitologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Amazonas, AM, Brasil

³ Programa de Pós-graduação em Recursos Naturais da Amazônia, Laboratório de Bioprospecção e Biologia Experimental, Universidade Federal do Oeste do Pará, Santarém, PA, Brasil

⁴ Professora Titular do Laboratório de Imunoquímica, Departamento de Parasitologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Amazonas - Av. General Rodrigo Octávio Jordão Ramos, 3000, Coroado II, Manaus, Amazonas, Brasil, CEP 69057-000. Correspondência: E-mail address: mcsantos@ufam.edu.br;

1. Introdução

Os acidentes ofídicos representam um importante problema de saúde pública e afetam principalmente habitantes de países tropicais (KASTURIRATNE et al., 2008). Em algumas regiões do Brasil, esses envenenamentos causam elevada morbidade e mortalidade, sobretudo por causa da dificuldade de acesso aos serviços de saúde, para o tratamento soroterápico (CARDOSO, 2009). Outro fator que contribui para o agravamento do quadro é a escassez do soro antiofídico, que é o único tratamento recomendado pelo Ministério da Saúde do Brasil para os acidentados por serpentes. Esse problema é agravado principalmente nas regiões Norte e Nordeste do Brasil, onde a distribuição e o acesso à soroterapia são precários ou, em algumas localidades inexistentes (DOS-SANTOS, 2009; WEN et al., 2015).

Na Amazônia brasileira, 90% dos casos de envenenamento por serpentes são atribuídos ao gênero *Bothrops* sp. sendo a espécie *B. atrox* considerada a principal causadora desses acidentes. Porém, *Bothrops atrox* e *Lachesis muta muta* compartilham o mesmo nome popular “*surucucu*” em certas áreas da Amazônia brasileira, prejudicando a identificação da espécie pela população local (BERNARDE; GOMES, 2012), além da coexistência de outras espécies de serpentes peçonhentas. O envenenamento por *Bothrops atrox* causa uma série de complicações resultantes da ação de diferentes toxinas presentes no veneno como metaloproteínas (SVMP), fosfolipases A₂ (PLA₂), serinoproteases (SVSP), ou do sinergismo gerado pela ação dessas proteínas (CALVETE et al., 2011; BUSTILLO et al., 2015). Os principais efeitos sistêmicos causados por essas toxinas são hemorragia, coagulopatia, insuficiência renal e choque cardiovascular.

A atividade hemorrágica é um dos sintomas mais graves no quadro de envenenamento por serpentes do gênero *Bothrops* sp.. Essa atividade é ocasionada pela ação de metaloproteínas, as quais desempenham papel importante no dano vascular e subsequente geração de zonas isquêmicas, que contribuem em grande parte para o surgimento de necrose do tecido local, resultando em amputação do membro afetado (GUTIÉRREZ et al., 1988; WARRELL, 1992).

Muitas espécies vegetais da flora brasileira são indicadas ou utilizadas popularmente no tratamento dos pacientes acidentados por

serpentes, porém, poucas tiveram suas atividades validadas. Portanto, após estudos que comprovem suas eficácias, essas plantas medicinais poderão ser importantes aliadas à soroterapia contra a hemorragia local e sistêmica, causada pelo veneno de serpentes do gênero *Bothrops* sp.

Sendo assim, esta revisão teve por objetivo descrever os aspectos gerais da atividade hemorrágica dos venenos de serpentes do gênero *Bothrops* sp., bem como, descrever as espécies vegetais testadas para o bloqueio da atividade hemorrágica induzida pelos venenos botrópicos.

2. Metodologia

O conteúdo desta pesquisa bibliográfica foi extraído dos seguintes sites de busca: *ScienceDirect*, *PubMed*, *Web of Science*, *SciELO*, *Scopus*, *Scirus*, dentre outros sítios da internet de fontes oficiais, no período entre março de 2013 a dezembro de 2016. Os artigos publicados de janeiro de 1985 a dezembro de 2016, que apresentavam uma ou mais das palavras-chave listadas a seguir, foram considerados: “*Bothrops* sp.”, “*Bothrops atrox*”, “snake venom”, “snakebite”, “hemorrhagic activity”, “antiphidic plants”, “antihemorrhagic plants”, “folk medicine” ou suas respectivas versões em português, quando aplicadas. As palavras foram usadas nas pesquisas bibliográficas ou associadas ou isoladamente.

3. Revisão Bibliográfica

3.1. Acidentes por *Bothrops* sp. no Brasil e Região Norte

No Brasil, a média de acidentes ofídicos notificados pelo SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) está entre 27.000 e 29.000 anualmente e as principais espécies causadoras, em ordem decrescente, são as pertencentes aos gêneros *Bothrops* sp., *Crotalus* sp., *Lachesis* sp. e *Micrurus* sp. (BOCHNER et al., 2014; DA-SILVA et al., 2015; FEITOSA et al., 2015).

A maioria das vítimas é do sexo masculino, em idade produtiva entre 20 a 59 anos e consequentemente, nessa faixa etária, está o maior número de óbitos (BOCHNER et al., 2014; DA-SILVA et al., 2015). No entanto, em pacientes com idade igual ou acima 60 anos aumenta a gravidade do quadro clínico e, com isso, o risco de letalidade (DA-SILVA et al., 2015; FEITOSA et al., 2015). Os locais anatômicos mais

acometidos nos acidentados são os pés e pernas, os quais representam cerca de 90% (WALDEZ; VOGT, 2009; FEITOSA et al., 2015).

Na região Norte do país, nas comunidades ribeirinhas, as populações estão mais expostas aos acidentes ofídicos durante o período de cheia dos rios, devido a diminuição da terra disponível. Por isso, a maioria dos acidentes está relacionada as atividades econômicas de extrativismo (coleta de castanha, retirada de látex, etc.), agricultura e caça, e também com a falta de equipamentos de segurança para a realização dessas atividades, como, luvas e calçados apropriados (BORGES et al., 1999; DOS-SANTOS, 2009; WALDEZ; VOGT, 2009).

No Brasil, mais da metade da população recebeu atendimento médico em até três horas após a picada, com exceção da Região Norte, onde 42% foram atendidos dentro desse prazo, porém, a maioria só foi atendida seis horas após o acidente (BOCHNER et al., 2014). A situação ainda é mais precária quando se trata das populações ribeirinhas, nas quais 25% dos pacientes receberam a soroterapia em tempo igual ou superior a 24 horas, após a ocorrência da picada (WALDEZ; VOGT, 2009).

Segundo estudo do perfil dos acidentes ofídicos, no Brasil, no período de 2001 a 2010, foi constatado que o maior número de notificações ocorreu em 2010 (BOCHNER et al., 2014). O acréscimo anual do número de casos de ofidismo não se deve apenas ao aumento do número de acidentes, mas também às melhorias no sistema de notificação e informação de saúde. A taxa elevada de acidentes pode, também, ser explicada pela enorme capacidade que as serpentes têm de se adaptarem a uma gama de ambientes, o que lhes permite habitar áreas florestais e áreas ocupadas por seres humanos, resultantes da urbanização. Nos centros urbanos, tanto assentamentos precários nas periferias das cidades, como bairros mais abastados próximos de áreas de preservação natural, podem oferecer abrigo para as serpentes. Portanto, os acidentes ofídicos não são problemas apenas nas áreas rurais e essas condições, junto ao ecoturismo, tem contribuído para um fenômeno chamado "urbanização das picadas de serpentes" (BOCHNER et al., 2014).

Entretanto, é provável que as dificuldades de acesso aos serviços de saúde e problemas de comunicação ainda possam contribuir para a subnotificação dos acidentes, especialmente na Região Norte, onde as vítimas têm que percorrer

longas distâncias, com transportes precários, entre o local do acidente e o atendimento médico e por vias de acesso como a fluvial, ou estradas sem revestimento asfáltico (BORGES et al., 1999; DOS-SANTOS, 2009; BOCHNER et al., 2014; FEITOSA et al., 2015). Além disso, podem ocorrer subnotificações quando pacientes, que apresentam sintomas leves de picada, moram em áreas de difícil acesso e não relatam o caso aos hospitais ou, ainda, quando o quadro do envenenamento é muito grave levando o paciente a óbito, no caminho para o atendimento médico (FEITOSA et al., 2015). Por exemplo, para as populações ribeirinhas ou indígenas, o difícil acesso aos centros de saúde para tratamento de lesões por animais peçonhentos resulta em um número de casos notificados, muito inferior ao real (WEN et al., 2015).

3.2. Serpentes da região Norte

Várias espécies de serpentes, pertencentes às famílias Colubridae, Elapidae e Viperidae, são encontradas na região Norte do Brasil. Algumas serpentes da família Colubridae, apesar de classicamente serem consideradas não peçonhentas por possuírem presas do tipo opistóglifas, são capazes de injetar o veneno produzido em suas glândulas, causando acidentes graves em suas vítimas, como é o caso da cobra-verde *Phylodryas viridissimus* (CAMPBELL et al., 2004). As serpentes conhecidas como corais-verdadeiras são distribuídas, no Brasil, nos gêneros *Leptomicrurus* sp. (três espécies) e *Micrurus* sp. (vinte e quatro espécies) que pertencem à família Elapidae. Dessas, grande parte é encontrada na Região Amazônica, no entanto, apesar da abundância de espécies, são raros os casos de acidentes registrados com corais-verdadeiras (BERNARDE, 2011).

As serpentes responsáveis pela maioria dos acidentes ofídicos, no Brasil, pertencem à família Viperidae com representante nos gêneros *Bothrocophias* sp., *Bothrops* sp., *Crotalus* sp. e *Lachesis* sp. A espécie *L. muta*, conhecida como surucucu-pico-de-jaca ou surucucu, é considerada a maior serpente peçonhenta do Novo Mundo. No Brasil é encontrada nas zonas de florestas Amazônica e Atlântica e é responsável por cerca de 10% dos acidentes confirmados (DOS-SANTOS, 2009; BERNARDE, 2011). A cascavel e suas subespécies apresentam muitas controvérsias quanto à sua classificação, ora sendo descritas como *Crotalus durissus* ora como

Caudisona durissa. Estas serpentes, no Norte do Brasil, são encontradas na região de lavrado do Estado de Roraima, nas áreas de campo da Ilha do Marajó (PA) e em Humaitá (AM). Em um estudo realizado entre 1992 e 1998 no Estado de Roraima foi constatada a ocorrência de 13,2% de acidentes crotálico (NASCIMENTO, 2000), para outras localidades não foram encontrados registros na literatura.

Bothrops e *Bothrocophias* mais conhecidas como jararacas são distribuídas em toda Região Amazônica e, em algumas áreas podem ser encontradas até cinco espécies diferentes (DOS-SANTOS et al., 1995; DOS-SANTOS, 2009). Apesar desse conhecimento, a maioria dos acidentes é atribuída para a *Bothrops atrox* (Figura 1), popularmente conhecida por: jararaca-do-norte, jararaca-do-rabo-branco, surucucurana, as formas juvenis são denominadas jipoboia e é comum confundirem espécimes maiores com a surucucu-pico-de-jaca. *B. atrox* foi descrita pelas populações ribeirinhas como a espécie mais agressiva, reagindo com ataque a aproximações humanas. Em relatos de picados foi constatado que menos da metade de suas vítimas alegaram ter realmente tocado na serpente (WALDEZ; VOGT, 2009), visto que essas serpentes possuem um padrão de coloração muito variável e frequentam beiras de rios, córregos, igarapés e até arbustos (DOS-SANTOS et al., 1995; MELGAREJO, 2009).



Figura 1: *Bothrops atrox*. Foto: Paulo Bernarde.

3.3. Composição química dos venenos botrópicos e suas ações biológicas.

Nos venenos de serpentes do gênero *Bothrops* sp. 90% de seus pesos secos são constituídos por proteínas como metaloproteínases (SVMP), L-aminoácido oxidase (LAO), “lectina-like” do tipo C (CLECL), serinaproteases (SVSP), fosfolipases A₂ (PLA₂), dentre outras

(FRANÇA; MÁLAQUE, 2009; SOUSA et al., 2013). Apesar da similaridade na composição, os venenos de serpentes de um mesmo gênero, geralmente apresentam variações inter e intraespecíficas. As variações intraespecíficas podem ocorrer devido a fatores sazonais, ontogenéticos, geográficos (interpopulacionais) e nutricionais (CHIPPAUX et al., 1991; FURTADO et al., 1991; FRANÇA; MÁLAQUE, 2009; GUTIÉRREZ; LOMONTE, 2009; CALVETE et al., 2011).

As principais atividades fisiopatológicas induzidas pelo veneno botrópico são inflamação aguda local, distúrbios na coagulação e hemorragia local e sistêmica. A inflamação aguda é caracterizada pela liberação de mediadores inflamatórios (eicosanóides, citocinas, quimiocinas, anafilatoxinas - C3a, C5a, dentre outras), promovendo a expressão de moléculas de adesão celular, recrutamento de células, dentre outros eventos. As células fagocíticas como monócitos (macrófago residentes) e neutrófilos recrutados para o local, exercem as suas funções liberando espécies reativas de oxigênio, que podem potencializar o dano causado pelo veneno (TEIXEIRA et al., 2009), visto que as defesas antioxidantes são comprometidas pelo estresse oxidativo, após picada de serpentes do gênero *Bothrops* (CARDOSO et al., 2009b). No processo de inflamação local há a formação de trombos na microvasculatura devido à atividade coagulante, seguindo de hipóxia, agravo do edema e necrose tecidual. O veneno possui componentes ativadores da coagulação sanguínea como a trombina-símile que cliva o fibrinogênio formando fibrina intravascular levando à incoagulabilidade sanguínea (FRANÇA; MÁLAQUE, 2009).

As principais complicações locais induzidas pelo envenenamento são infecções, necrose e a Síndrome Compartimental. As infecções locais apresentadas na forma de abscessos, celulite e erisipela resultam do crescimento de bactérias da cavidade oral da serpente ou da própria pele da vítima, ou do meio ambiente e os riscos de dano por estes agentes aumentam quanto maior for o tempo entre o acidente e o tratamento soroterápico (OTERO et al., 2002; FRANÇA; MÁLAQUE, 2009). O tratamento médico de infecção secundária, abscessos, necrose e Síndrome Compartimental tem sido controverso, em parte devido à falta de padronização sobre procedimentos e protocolos. Além disso, atraso no atendimento médico juntamente com o uso de substâncias caseiras pode agravar o quadro clínico

do acidentado levando a complicações locais muitas vezes irreversíveis (WEN et al., 2015).

A atividade hemorrágica é um dos principais sinais do envenenamento botrópico, resultante da ação de metaloproteinases (SVMP) dependentes de zinco que podem romper o endotélio vascular, degradando componentes da matriz extracelular, além de agirem como inibidoras de agregação plaquetária (FRANÇA; MÁLAQUE, 2009; GUTIÉRREZ; LOMONTE, 2009).

3.4. Atividade Hemorrágica

As metaloproteinases dependentes de zinco (SVMP) são classificadas em grupos de acordo com a composição de seus domínios enzimáticos (GUTIÉRREZ; LOMONTE, 2009; BALDO et al., 2010). O grupo das SVMP P-I é composto por enzimas que apresentam apenas o domínio metaloproteinase, com baixa ou nenhuma atividade hemorrágica. O grupo P-II inclui enzimas que contêm um domínio desintegrina e um domínio metaloproteinase. As SVMP pertencentes ao grupo P-III compreendem metaloproteinase, com domínio desintegrina-símile e domínio rico em cisteína em uma única cadeia polipeptídica, e induzem alta atividade hemorrágica. Por fim, as SVMP da classe P-IV são heterodímeros, com uma subunidade correspondente a uma cadeia de P-III ligado a outra com domínio semelhante à lectina do tipo C (BJARNASON; FOX, 1983; GUTIÉRREZ; LOMONTE, 2009).

As SVMP dos tipos P-I e P-III podem degradar os componentes da membrana basal vascular como laminina, colágeno tipo IV, nidogênio, interferindo nos componentes envolvidos na adesão entre células endoteliais e a matriz extracelular, levando ao surgimento de alterações dos vasos capilares e afetando a organização dos filamentos de actina, resultando em morte celular por apoptose. Portanto, a hidrólise de componentes da membrana basal vascular causada pelas SVMP pode afetar a estabilidade do endotélio, resultando em hemorragia. Entretanto, a atividade catalítica ocorre de forma parecida tanto em SVMP hemorrágicas (P-III) quanto nas não hemorrágicas (P-I), indicando que essa hidrólise não é o único mecanismo para o dano vascular induzido por componentes hemorrágicos, presentes nos venenos botrópicos (BALDO et al., 2010). A hemorragia local foi investigada pela injeção de

várias metaloproteinases hemorrágicas purificadas e na maioria dos casos, as células endoteliais dos vasos sanguíneos capilares foram afetadas rapidamente, ocasionando perda citoplasmática, resultando em camadas de células endoteliais menos espessas criando lacunas na sua continuidade, por onde ocorreram os extravasamentos de eritrócitos e de outros componentes sanguíneos. As primeiras alterações ultraestruturais nos vasos sanguíneos capilares foram a queda do número de vesículas pinocitóticas e um descolamento de células endoteliais a partir da lâmina basal. Além disso, foram observadas pequenas projeções citoplasmáticas ou bolhas nos vasos (GUTIÉRREZ; RUCAVADO, 2000).

Uma das toxinas responsáveis pela ação hemorrágica do veneno de *Bothrops jararaca*, a jararagina (PIII) foi isolada, em 1992, e é bastante estudada por pesquisadores do Brasil e de outros países. O mecanismo de ação pelo qual a jararagina induz a hemorragia, foi desvendado, em 2010, por pesquisadores do Instituto Butantan. A jararagina se fixa às proximidades dos vasos, ligando-se aos componentes da matriz extracelular, comprometendo sua integridade e induzindo sangramento local (BALDO et al., 2010). Entretanto, depois de estabelecida a lesão local, esta não é revertida pelo soro antibotrópico.

Em um estudo foram comparados, simultaneamente, a composição e reatividade de venenos coletados de seis espécies de serpentes ao antiveneno botrópico, distribuídas em três clados filogenéticos distintos: *Bothrops*, *Bothropoides* e *Rhinocerophis*. Os resultados mostraram que as SVMPs de classe III (P-III) são os imunógenos predominantes nos venenos de serpentes do complexo *Bothrops*. Além disso, as SVMPs de todos os venenos botrópicos estudados foram reconhecidas de forma cruzada pelos anticorpos do antiveneno independentemente da sua inclusão no “pool” de imunização. Esta seria uma evidência sobre a eficácia do antiveneno, visto que as SVMPs P-III estão relacionadas com os sintomas importantes de envenenamentos locais e sistêmicos, tais como hemorragia, ativação de fatores de coagulação e inibição da agregação plaquetária (SOUSA et al., 2013). No entanto, os altos títulos de anticorpos ou reações-cruzadas obtidas em ensaios imunoenzimáticos para os antivenenos, não indicam eficácia na neutralização das atividades dos venenos como é observada em testes in vivo. Portanto, a inclusão

ou exclusão de venenos em “pool” de imunização para obtenção de imunobiológicos não podem ser baseadas apenas em ensaios *in vitro*.

Ao descobrir como a toxina age e induz, por exemplo, a hemorragia é possível investigar tratamentos complementares para as vítimas de envenenamento por serpentes. Como exposto, os efeitos sistêmicos causados pelo veneno de *Bothrops atrox* são normalmente neutralizados após a administração do soro antiofídico, porém, a neutralização dos constituintes do veneno indutores de danos locais é limitada (CARDOSO et al., 2009a). Isto levou à necessidade de investigar novos componentes que possam inibir esses danos locais, dentre esses a hemorragia. Diversos estudos têm avaliado o potencial antiofídico de plantas, seja como coadjuvantes à soroterapia ou como medicamento alternativo quando não há disponibilidade do antiveneno (OTERO et al., 2000; CARDOSO, 2009; MOURA et al., 2015).

3.5. Plantas medicinais testadas contra atividade hemorrágica induzida por venenos botrópicos

Os primeiros relatos de espécies com propriedades antiofídicas foram feitos no século XIX, mas a partir da década de 1970, além de citar o uso popular, as atividades das plantas passaram a ser investigadas: biológica, bioquímica e farmacologicamente, por meio de experimentos controlados (VILAR et al., 2005).

No Brasil, muitas plantas são utilizadas tradicionalmente em casos de envenenamento por serpentes, sobretudo, na região Norte do País, onde é difícil o acesso ao tratamento convencional (MOURA et al., 2015).

Nos últimos 30 anos houve um expressivo avanço nos estudos com plantas antiofídicas, e no levantamento bibliográfico realizado nos sites de busca foram encontrados 102 artigos científicos com plantas testadas frente às diversas atividades biológicas induzidas pelos venenos de serpentes do gênero *Bothrops* sp.

Do total desses 102 trabalhos, 39 artigos (38,2%) (Tabela 1), avaliaram o potencial de espécies vegetais frente à atividade hemorrágica dos venenos de *Bothrops* sp., tais como: *Bothrops jararaca* e *Bothrops jararacussu* (25,6%, cada espécie); *Bothrops atrox* (23%); *Bothrops moojeni*, *Bothrops alternatus* e *Bothrops neuwiedi* (15,3%, cada espécie); *Bothrops asper* (12,8%); *Bothrops pauloensis*, metaloproteases isoladas

(10,2% cada), e *Bothrops pirajai* (7,6%). Os países de origem dos trabalhos foram Brasil 82%, Colômbia 12,8%, Costa Rica 5,1% e Argentina 2,5%. No total, foram estudadas 164 espécies de plantas, pertencentes a 70 famílias. Todas as partes das plantas foram avaliadas, porém as mais representativas foram: folhas (58,9%), cascas (20,5%), raízes (15,3%), caule (12,8%) e sementes (7,6%). As formas de uso tradicional das espécies foram infusão (15,3%), cataplasma e decocção (12,6%, cada), chá e tintura (5,1%, cada). As plantas foram testadas nos artigos como: extrato aquoso (48,7%); compostos isolados (25,6%); extrato etanólico (15,3%); frações (10,2%); extrato metanólico (7,6%); extratos: diclorometano, hidroalcolólico e hexânico (5,1% cada); extrato acetato de etila (2,5%); maceração e óleo essencial (2,5%, cada). As metodologias utilizadas para avaliação dos extratos das plantas foram: pré-incubação (87,1%), pós-tratamento via oral (12,8%), pré-tratamento via oral (10,2%), via intradérmica (5,1%), aplicação tópica, via subcutânea ou via intraperitoneal (2,5%, cada uma). Quanto ao percentual de inibição das espécies vegetais contra a atividade hemorrágica dos venenos de *Bothrops* sp., 21,9% bloquearam totalmente, 45,1% parcialmente e 29,8% não foram capazes de reduzir a hemorragia. Quando avaliado o percentual de inibição de cada tratamento, os resultados foram: Pré-incubação (bloqueio total - 28,1%, parcial - 36,3%, e ausente - 35,6%); no Pré-tratamento, por via oral, só houve bloqueio parcial; no Pós-tratamento, por via oral, 13,3% das espécies bloquearam parcialmente, em 80% das espécies o bloqueio foi inferior a 20% e em 6,6% não houve bloqueio da hemorragia; no protocolo de Aplicação Tópica só houve bloqueio parcial, assim como nas vias intradérmica e intraperitoneal.

Em um levantamento etnobotânico realizado, pelo nosso grupo, em comunidades de Santarém, Região Oeste do Pará, foram citadas 24 espécies de plantas de uso antiofídico e doze dessas espécies foram capazes de reduzir, em diferentes porcentagens, a atividade hemorrágica induzida pelo veneno de *Bothrops jararaca*, seguindo protocolo de pré-incubação (MOURA et al., 2015)

No estudo realizado por CASTRO e colaboradores (1999), foram avaliadas 48 espécies vegetais da Costa Rica quanto ao potencial anti-hemorrágico frente ao veneno de *Bothrops asper* e, dentre as plantas avaliadas, dez inibiram

totalmente a atividade hemorrágica pelo protocolo de pré-incubação.

Dentre os artigos encontrados neste levantamento, o de OTERO et al. (2000) (Tabela 2), chamou atenção por ter avaliado 75 espécies vegetais (extrato etanólico) frente à atividade hemorrágica do veneno de *Bothrops atrox*, seguindo protocolo de pré-incubação. Os resultados mostraram que 12 dessas espécies bloquearam 100%, 31 parcialmente, 15 bloquearam levemente e em 17 não houve bloqueio da atividade hemorrágica. As 12 espécies que bloquearam 100% essa atividade na pré-incubação, foram avaliadas em pré-tratamento pelas vias oral, intraperitoneal e intravenosa. Os resultados obtidos de bloqueio não ultrapassaram 25% e algumas espécies não foram capazes de bloquear a atividade hemorrágica do veneno.

Os resultados vão de encontro ao que foi observado em experimentos do nosso grupo com a *Connarus favosus*, que bloqueou 100% a atividade hemorrágica quando o extrato foi pré-incubado com o veneno de *Bothrops atrox*, e quando avaliada por via oral teve redução máxima de 66,3%. A redução obtida de 100% na pré-incubação das atividades hemorrágica, fosfolipásica e coagulante são devidas à presença de componentes quelantes nos extratos vegetais, tais como taninos condensados e hidrolisáveis, presentes em grandes quantidades, como observado no extrato aquoso de *Connarus favosus* (Silva et al., 2016).

3.6. *Connarus favosus* Planch. (Connaraceae)

Connarus favosus Planch., conhecida popularmente como “Verônica”, foi uma das espécies vegetais citadas no levantamento etnobotânico (MOURA et al., 2015). Esta espécie *C. favosus* (Figura 2), pertence à família Connaraceae, a qual é representada, no Brasil, por aproximadamente 72 espécies distribuídas em cinco gêneros: *Bernardinia* sp. Planch., *Cnestidium* sp. Planch., *Connarus* sp. Planch., *Pseudoconnarus* sp. Radlk. e *Rourea* sp. Aubl.

A *Connarus favosus* é endêmica do Brasil, pode ser encontrada em três regiões, nos estados do Amazonas, Pará, Ceará, Maranhão e Mato Grosso (FORERO, 1983).

A casca de *C. favosus* é comumente utilizada pela população tradicional para tratamento de acidentes ofídicos (MOURA et al., 2013; MOURA et al., 2015). O extrato aquoso da

casca foi eficaz no bloqueio das atividades hemorrágica, coagulante, fosfolipásica e edematogênica induzidas pelo veneno de *Bothrops atrox* (MOURA et al., 2013) e hemorrágica do veneno de *Bothrops jararaca*, testadas pelo protocolo de pré-incubação (MOURA et al., 2015).

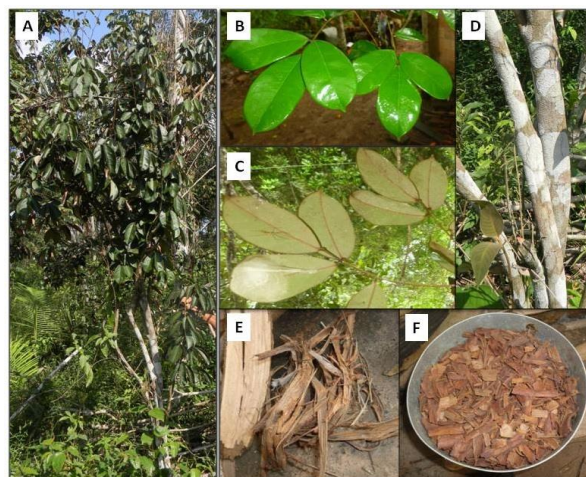


Figura 2 - Aspecto geral de *Connarus favosus* Planch. A) Arbusto; B) Folhas (visão adaxial); C) Folhas (visão abaxial); D) Tronco; E) Secagem das cascas (temperatura ambiente); F) Cascas secas para trituração. Fotos: Thaís Pereira da Silva.

Outros estudos com espécies do gênero *Connarus* sp. avaliaram o potencial depressor do sistema nervoso central, antidiarreico, analgésico, antifúngico, antiofídico, anti-inflamatório, antipirético, anti-hipertensivo, antibacteriano, antiedematogênico, anti-hemorrágico, entre outras atividades (SRITHI et al., 2009; PARACAMPO, 2011; MOURA et al., 2013; CORREIA-DACOSTA et al., 2014; MOURA et al., 2015).

Em nosso estudo o extrato aquoso das cascas de *Connarus favosus* foi avaliado frente atividade hemorrágica, do veneno de *Bothrops atrox*, por três diferentes protocolos experimentais: pré-tratamento, pós-tratamento e tratamento coadjuvante. O preparo do chá (decocção), as doses e a via de administração (oral) foram às mesmas utilizadas pela população. No pré-tratamento os animais receberam o extrato uma hora antes da injeção de veneno, pois alguns moradores das comunidades bebem o chá antes de irem para a mata, como prevenção. No pós-tratamento os animais receberam o veneno e, em seguida, a dose do extrato por via oral. Os animais do tratamento coadjuvante receberam o soro antibotrópico pela via endovenosa, o extrato pela via oral logo após a injeção do veneno. Os

resultados mostraram que houve inibição da hemorragia pelos três tipos de protocolos testados e que essa espécie vegetal poderá ser utilizada para o tratamento complementar de picadas por serpentes, após os experimentos preconizados pela ANVISA (Silva et al., 2016).

Esses resultados são promissores para a *Connarus favosus* visto que foram originados de testes in vivo que simulavam o uso tradicional, pois a maioria das espécies vegetais consideradas anti-hemorrágicas, na literatura, foi testada em ensaios que utilizam a metodologia de pré-incubação, como exposto no tópico anterior desta revisão, sobre espécies vegetais com ação anti-hemorrágica contra veneno de serpentes *Bothrops atrox* (Tabela 2).

Os grupos de metabólitos secundários encontrados no extrato de *Connarus favosus* por ensaio de prospecção fitoquímica foram auronas, catequinas, chalconas, flavonas, flavonóis, leucoantocianidinas, fenóis, esteroides e taninos, o que coincide com os resultados encontrados por MOURA e colaboradores (2013; 2015), onde foi detectada presença das classes fenóis e taninos, além de cumarinas. Estes compostos fenólicos podem interagir com as proteínas do veneno que apresentem íons em suas composições, formando grandes complexos, como Mors e colaboradores (2000) relataram anteriormente, que muitos componentes químicos contidos nos extratos vegetais como alcaloides, taninos, flavonoides, triterpenos, ligninas tem a capacidade de inibir o veneno de serpentes, ou interagindo com as macromoléculas ou quelando íons importantes para suas atividades enzimáticas.

Os taninos são compostos fenólicos de grande interesse econômico e ecológico e possuem a capacidade de quelar íons metais, podendo precipitar proteínas e formar complexos com metais como Zn^{2+} e Ca^{2+} (CASTRO et al., 1999). São conhecidos pela sua capacidade de bloquear diversas atividades biológicas induzidas pelos venenos de serpentes, principalmente atividade hemorrágica, hemolítica e coagulante, as quais são induzidas por componentes que dependem de íons ou em suas estruturas ou como cofatores para exercerem suas ações (PITHAYANUKUL et al., 2009; AMBIKABOTHY et al., 2011). Por exemplo, formam complexos com o zinco presente em sítios ativos de metaloproteínas hemorrágicas de venenos de serpentes, tornando-as inativas (CASTRO et al., 1999).

Apesar dessas evidências, as plantas antiofídicas têm sido estudadas, na maioria das vezes, por ensaios de pré-incubação, como observado nesta revisão, na qual 87,1% dos trabalhos foram realizados utilizando esse método. A pré-incubação consiste em manter por 30 minutos a 37 °C, a mistura de venenos ou com extratos ou compostos isolados da planta teste. Após, a mistura é aplicada em animais experimentais e os resultados obtidos podem superestimar a atividade antiofídica de algumas espécies vegetais estudadas, devido à presença de componentes quelantes (MORS et al., 2000; MOURA et al., 2014).

3. Conclusão

Nesta revisão foram abordados os acidentes ofídicos na Região Norte, fatores epidemiológicos e as espécies de serpentes envolvidas no ofidismo, evidenciando que *Bothrops atrox* é a espécie responsável pela maior parte dos acidentes nessa região do país. A hemorragia é o sintoma mais grave do envenenamento botrópico e os danos locais como abscessos, necrose e Síndrome Compartimental podem causar sequelas permanentes e irreversíveis.

O levantamento das plantas, com potencial antiofídico frente à atividade hemorrágica dos venenos de serpentes do gênero *Bothrops* sp., revelou que a maioria é testada pelo protocolo de pré-incubação resultando em bloqueios superestimados com a inibição total da atividade, o que difere dos resultados, quando os extratos vegetais são testados pela via de uso tradicional.

Agradecimentos

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq pela concessão da Bolsa de Produtividade (No. 303786/2013-2) à Doutora Maria Cristina dos Santos e Bolsa de Mestrado concedida à Thaís Pereira da Silva. Os autores também gostariam de agradecer ao Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Toxinas (INCTTOX) pelo suporte financeiro (ref. no 573790/2008-6/CNPq, 1217/2011/CAPES).

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

ASSAFIM, M.; CORIOLANO, E. C.; BENEDITO, S. E.; FERNANDES, C. P.; LOBO, J. F. R.; SANCHEZ, E. F.; ROCHA, L. M.; FULY, A. L. **Hypericum brasiliense plant extract neutralizes some biological effects of *Bothrops jararaca* snake venom**. Journal of Venom Research, v. 2, p. 11-16, 2011.

AMBIKABOTHY, J.; IBRAHIM, H.; AMBU, S.; CHAKRAVARTHI, S.; AWANG, K.; VEJAYAN, J. **Efficacy evaluations of *Mimosa pudica* tannin isolate (MPT) for its anti-ophidian properties**. Journal of Ethnopharmacology, v. 137, p. 257-262, 2011.

BADILLA-BALTODANO, B.; CHAVES-MORA, F.; JIMÉNEZ-CASTRO, S.; RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ, G.; POVEDA-ALVAREZ, L. J. **Effects of an extract of *Cissampelos pareira* on the hemorrhagic and proteolytic activities from *Bothrops asper* venom**. Pharmacognosy Magazine, v. 4, n. 13, p. 27-30, 2008.

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 Negl Trop Dis, v. 4, n. 6, p. 0000727, 2010.

BERNARDE, P. S. **Mudanças na classificação de serpentes peçonhentas brasileiras e suas implicações na literatura médica**. Gazeta Médica da Bahia, v. 81, n. 1, p. 55-63, Jan-Jun 2011.

BERNARDE, P. S.; GOMES, J. D. O. **Serpentes peçonhentas e ofidismo em Cruzeiro do Sul, Alto Juruá, Estado do Acre, Brasil**. Acta Amazonica, v. 42, p. 65-72, 2012.

BIONDO, R.; PEREIRA, A. M. S.; MARCUSSI, S.; PEREIRA, P. S.; FRANÇA, S. C.; SOARES, A. M. **Inhibition of enzymatic and pharmacological activities of some snake venoms and toxins by *Mandevilla velutina* (Apocynaceae) aqueous extract**. Biochimie, v. 85, n. 10, p. 1017-1025, 2003.

BITTENCOURT, J. A. H. M.; OLIVEIRA, N. K. S.; CABRAL, M. S.; RIBEIRO, J. R.; HENRIQUES, S. V. C.; SANTOS PICANÇO, L. C.; SANTOS, C. B.; STIEN, D.; CARVALHO, J. C. T.; SILVA, J. O. **Antiophidian activity of *Brosimum***

guianense (Aubl) Huber. American Journal of Pharmacology and Toxicology, v. 9, n. 2, p. 148, 2014.

BJARNASON, J. B.; FOX, J. W. **Proteolytic specificity and cobalt exchange of hemorrhagic toxin e, a zinc protease isolated from the venom of the western diamondback rattlesnake (*Crotalus atrox*)**. Biochemistry, v. 22, n. 16, p. 3770-8, 1983.

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.

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, M. H.; ALVES, D. L. F.; RASLAN, D. S.; PILÓ-VELOSO, D.; RODRIGUES, V. M.; HOMSI-BRANDEBURGO, M. I.; LIMA, M. E. **Neutralizing properties of *Musa paradisiaca* L. (Musaceae) juice on phospholipase A2, myotoxic, hemorrhagic and lethal activities of crotalidae venoms**. Journal of Ethnopharmacology, v. 98, n. 1-2, p. 21-29, 2005.

BORGES, M. H.; SOARES, A. M.; RODRIGUES, V. M.; OLIVEIRA, F.; FRANSCHESCHI, A. M.; RUCAVADO, A.; GIGLIO, J. R.; HOMSI-BRANDEBURGO, M. I. **Neutralization of proteases from *Bothrops* snake venoms by the aqueous extract from *Casearia sylvestris* (Flacourtiaceae)**. Toxicon, v. 39, n. 12, p. 1863-1869, 2001.

BUSTILLO, S.; GARCÍA-DENEGRI, M. E.; GAY, C.; VAN DE VELDE, A. C.; ACOSTA, O.; ANGULO, Y.; LOMONTE, B.; GUTIÉRREZ, J. M.; LEIVA, L. **Phospholipase A2 enhances the endothelial cell detachment effect of a snake venom metalloproteinase in the absence of catalysis**. Chemico-biological interactions, v. 240, p. 30-36, 2015.

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, 2011.

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. 1032

CARDOSO, D. F.; YAMAGUCHI, I. K.; MOURA-DA-SILVA, A. 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. (Ed.). Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes. 2. ed. São Paulo: Sarvier, 2009a. 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. (Ed.). Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes. 2. ed. São Paulo: Sarvier, 2009. cap. 42, p.481-485.

CARDOSO, J. L. C.; FRANÇA, F. O. S.; WEN, F. H.; MÁLAQUE, C. M. S.; HADDAD JR., V. **Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes.** 2. ed. São Paulo: Servier, 2009b.

CASTRO, O.; GUTIÉRREZ, J. M.; BARRIOS, M.; CASTRO, I.; ROMERO, M.; UMAÑA, E. **Neutralización del efecto hemorrágico inducido por veneno de *Bothrops asper* (Serpentes: Viperidae) por extractos de plantas tropicales.** Revista de Biología Tropical, v. 47, p. 605-616, 1999.

CHIPPAUX, J. P.; WILLIAMS, V.; WHITE, J. **Snake venom variability: methods of study, results and interpretation.** Toxicon, v. 29, n. 11, p. 1279-303, 1991.

CORREIA-DA-COSTA, R.; SANTANA, D. B.; ARAÚJO, R. M.; PAULA, J. E.; NASCIMENTO, P. C.; LOPES, N. P.; BRAZ-FILHO, R.; ESPINDOLA, L. S. **Discovery of the rapanone and suberonone mixture as a motif for leishmanicidal and antifungal applications.** Bioorganic & Medicinal Chemistry, v. 22, n. 1, p. 135-140, 2014.

DA-SILVA, A. M.; BERNARDE, P. S.; ABREU, L. C. **Accidents with poisonous animals in Brazil by age and sex.** Journal of Human Growth and Development, v. 25, n. 1, p. 54-62, 2015.

DA-SILVA, J. O.; COPPEDE, J. S.; FERNANDES, V. C.; SANT'ANA, C. D.; TICLI, F. K.; MAZZI, M. V.; GIGLIO, J. R.; PEREIRA, P. S.; SOARES, A. M.; SAMPAIO, S. V. **Antihemorrhagic, antinucleolytic and other antiophidian properties of the aqueous extract from *Pentaclethra macroloba*.** Journal of Ethnopharmacology, v. 100, n. 1-2, p. 145-152, 2005.

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.

DA-SILVA, M. L.; MARCUSSI, S.; FERNANDES, R. S.; PEREIRA, P. S.; JANUARIO, A. H.; FRANCA, S. C.; DA-SILVA, S. L.; SOARES, A. M.; LOURENÇO, M. V. **Anti-snake venom activities of extracts and fractions from callus cultures of *Sapindus saponaria*.** Pharmaceutical Biology, v. 50, n. 3, p. 366-375, 2012.

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.; MARTINS, M.; BOECHAT, A. L.; SÁ-NETO, R. P.; OLIVEIRA, M. E. **Serpentes de interesse médico da Amazônia.** Manaus: Universidade Federal do Amazonas, 1995. 72

ESMERALDINO, L. E.; SOUZA, A. M.; SAMPAIO, S. V. **Evaluation of the effect of aqueous extract of *Croton urucurana* Baillon (Euphorbiaceae) on the hemorrhagic activity induced by the venom of *Bothrops jararaca*, using new techniques to quantify hemorrhagic activity in rat skin.** Phytomedicine, v. 12, n. 8, p. 570-576, 2005.

FEITOSA, E. L.; SAMPAIO, V. S.; SALINAS, J. L.; QUEIROZ, A. M.; SILVA, I. M.; GOMES, A. A.; SACHETT, J.; SIQUEIRA, A. M.; FERREIRA, L. C. L.; DOS-SANTOS, M. C. **Older age and time to medical assistance are associated with severity and mortality of snakebites in the Brazilian Amazon: a case-control study.** PLoS one, v. 10, n. 7, p. e0132237, 2015.

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, p. e104952, 2014.

FERNANDES, F. F. A.; TOMAZ, M. A.; EL-KIK, C. Z.; MONTEIRO-MACHADO, M.; STRAUCH, M. A.; CONS, B. L.; TAVARES-HENRIQUES, M. S.; CINTRA, A. C. O.; FACUNDO, V. A.; MELO, P. A. **Counteraction of *Bothrops* snake venoms by *Combretum leprosum* root extract and arjunolic acid.** Journal of Ethnopharmacology, v. 155, n. 1, p. 552-562, 2014.

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.

FERREIRA, L. A. F.; HENRIQUES, O. B.; ANDREONI, A. A. S.; VITAL, G. R. F.; CAMPOS, M. M. C.; HABERMEHL, G. G.; MORAES, V. L. G. **Antivenom and biological effects of ar-turmerone isolated from *Curcuma longa* (Zingiberaceae).** Toxicon, v. 30, n. 10, p. 1211-1218, 1992.

FORERO, E. **Connaraceae in Lista de Espécies da Flora do Brasil.** Rio de Janeiro, 1983. Disponível em: <<http://reflora.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB16929>>. Acesso em: 07.10.2015.

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.

FURTADO, M. F. D.; MARUYAMA, M.; KAMIGUTI, A. S.; ANTONIO, L. C. **Comparative study of nine *Bothrops* snake venoms from adult female snakes and their offspring.** Toxicon, v. 29, n. 2, p. 219-226, 1991/01/01 1991.

GÓMEZ-BETANCUR, I.; BENJUMEA, D.; PATIÑO, A.; JIMÉNEZ, N.; OSORIO, E. **Inhibition of the toxic effects of *Bothrops asper* venom by pinostrobin, a flavanone isolated from**

***Renealmia alpinia* (Rottb.) MAAS.** Journal of Ethnopharmacology, v. 155, n. 1872-7573 (Electronic), p. 1609-1615, 2014.

GUTIÉRREZ, J. M.; AVILA, C.; ROJAS, E.; CERDAS, L. **An alternative in vitro method for testing the potency of the polyvalent antivenom produced in Costa Rica.** Toxicon, v. 26, n. 4, p. 411-413, 1988.

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

IZIDORO, L. F. M.; RODRIGUES, V. M.; RODRIGUES, R. S.; FERRO, E. V.; HAMAGUCHI, A.; GIGLIO, J. R.; HOMSI-BRANDEBURGO, M. I. **Neutralization of some hematological and hemostatic alterations induced by neuwiedase, a metalloproteinase isolated from *Bothrops neuwiedi pauloensis* snake venom, by the aqueous extract from *Casearia mariquitensis* (Flacourtiaceae).** Biochimie, v. 85, n. 7, p. 669-675, 2003.

JANUÁRIO, A. H.; SANTOS, S. L.; MARCUSSI, S.; MAZZI, M. V.; PIETRO, R. C. L. R.; SATO, D. N.; ELLENA, J.; SAMPAIO, S. V.; FRANÇA, S. C.; SOARES, A. M. **Neo-clerodane diterpenoid, a new metalloprotease snake venom inhibitor from *Baccharis trimera* (Asteraceae): anti-proteolytic and anti-hemorrhagic properties.** Chémico-biological interactions, v. 150, n. 3, p. 243-251, 2004.

JORGE, M. T.; MENDONÇA, J. S.; RIBEIRO, L. A.; SILVA, M. L. R.; KUSANO, E. J. U.; CORDEIRO, C. L. D.-S. **Flora bacteriana da cavidade oral, presas e veneno de *Bothrops jararaca*: possível fonte de infecção no local da picada.** Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, v. 32, p. 6-10, 1990.

KASTURIRATNE, A.; WICKREMASINGHE, A. R.; SILVA, N.; GUNAWARDENA, N. K.; PATHMESWARAN, A.; PREMARATNA, R.; SAVIOLI, L.; LALLOO, D. G.; SILVA, H. J. **The Global Burden of Snakebite: A Literature Analysis and Modelling Based on Regional Estimates**



of Envenoming and Deaths. PLoS Medicine, v. 5, n. 11, p. 218, 2008.

MAIORANO, V. A.; MARCUSSI, S.; DAHER, M. A. F.; OLIVEIRA, C. Z.; COUTO, L. B.; GOMES, O. A.; FRANÇA, S. C.; SOARES, A. M.; PEREIRA, P. S. **Antiophidian properties of the aqueous extract of *Mikania glomerata*.** Journal of Ethnopharmacology, v. 102, n. 3, p. 364-370, 2005.

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. (Ed.). Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes. 2. ed. São Paulo: Sarvier, 2009. cap. 4, p.42-70.

MELO, M. M.; LÚCIA, M.; HABERMEHL, G. G. **Plant extracts for topic therapy of *Bothrops alternatus* envenomation.** Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 17, n. 1, p. 29-34, 2007.

MELO, P. A.; NASCIMENTO, M. C.; MORS, W. B.; SUAREZ, K. 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.

MENDES, M. M.; OLIVEIRA, C. F.; LOPES, D. S.; VALE, L. H.; ALCANTARA, T. M.; IZIDORO, L. F.; HAMAGUCHI, A.; HOMSI-BRANDEBURGO, M. I.; SOARES, A. M.; RODRIGUES, V. M. **Anti-snake venom properties of *Schizolobium parahyba* (Caesalpinoideae) aqueous leaves extract.** Phytother Res, v. 22, n. 7, p. 859-866, 2008.

MENDES, M. M.; VIEIRA, S. A. P. B.; R., 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. **Triacetyl ρ -coumarate: an inhibitor of snake venom metalloproteinases.** Phytochemistry, v. 86, n. 1873-3700 (Electronic), p. 72-82, 2013.

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.; SOUSA, L. A. F.; DOS-SANTOS, M. C.; RAPOSO, J. D. A.; LIMA, A. E.; OLIVEIRA, R. C.; 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. Artigo submetido em outubro de 2014, 2015.

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.; SILVA, W.C.R.; RAPOSO, J.D.A.; FREITAS-DE-SOUSA, L.A.; DOS-SANTOS, M.C.; OLIVEIRA, R.B.; MOURÃO, R.H.V. **The inhibitory potential of the condensed-tannin-rich fraction of *Plathymenia reticulata* Benth. (Fabaceae) against *Bothrops atrox* envenomation.** Journal of Ethnopharmacology, v. 183, p.136-142, 2016.

MOURÃO, V. B.; GIRALDI, G. M.; NEVES, L. M. G.; GASPI, F. O. G.; RODRIGUES, R. A. F.; ALVES, A. A.; ESQUISATTO, M. A. M.; MAZZI, M. V.; MENDONÇA, F. A. S.; SANTOS, G. M. T. **Anti-hemorrhagic effect of hydro-alcoholic extract of the leaves of *Mikania glomerata* in lesions induced by *Bothrops jararaca* venom in rats.** Acta Cirúrgica Brasileira, v. 29, n. 1, p. 30-37, 2014.

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.

NISHIJIMA, C. M.; RODRIGUES, C. M.; SILVA, M. A.; LOPES-FERREIRA, M.; VILEGAS, W.; HIRUMALIMA, C. A. **Anti-hemorrhagic activity of four Brazilian vegetable species against *Bothrops jararaca* venom.** Molecules, v. 14, n. 3, p. 1072-1080, 2009.

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 antifibrinolytic**



properties of the aqueous extract from *Bauhinia forficata* against snake venoms.

Journal of Ethnopharmacology, v. 98, n. 1-2, p. 213-216, 2005.

OTERO, R.; GUTIÉRREZ, J.; BEATRIZ MESA, M. A.; DUQUE, E.; RODRÍGUEZ, O.; LUIS ARANGO, J.; GÓMEZ, F.; TORO, A.; CANO, F.; MARÍA RODRÍGUEZ, L.; CARO, E.; MARTÍNEZ, J.; CORNEJO, W.; MARIANO GÓMEZ, L.; LUIS URIBE, F.; CÁRDENAS, S.; NÚÑEZ, V.; DÍAZ, A. **Complications of *Bothrops*, *Porthidium*, and *Bothriechis* snakebites in Colombia. A clinical and epidemiological study of 39 cases attended in a university hospital.** Toxicon, v. 40, n. 8, p. 1107-1114, 2002.

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.

PARACAMPO, N. E. N. P. ***Connarus perrottetii* var. *angustifolius* Radlk. (Connaraceae): tradicionalmente utilizada como barbatimão no Pará.** 1. ed. Belém: Embrapa Amazônia Oriental, 2011.

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, January 1, 2004 2004.

PATIÑO, A. C.; LÓPEZ, J.; ARISTIZÁBAL, M.; QUINTANA, J. C. **Evaluation of the inhibitory effect of extracts from leaves of *Renalmia alpinia* Rottb. Maas (Zingiberaceae) on the venom of *Bothrops asper* (mapaná).** Biomédica, v. 32, n. 3, p. 365-374, 2012.

PICANÇO, L.C.S.; BITTENCOURT, J.A.H.M.; HENRIQUES, S.V.C.; SILVA, J.S.; OLIVEIRA, J.M.S.; RIBEIRO, J.R.; SANJAY, A.B.; CARVALHO, J.C.T.; STIEN, D.; SILVA, J.O.; **Pharmacological activity of *Costus spicatus* in experimental *Bothrops atrox* envenomation.**

Pharmaceutical Biology, v. 54, p. 2103-2110, 2014.

Pithayanukul, P.; Leanpolchareanchai, J.; Saparpakorn, P. **Molecular Docking Studies and Anti-Snake Venom Metalloproteinase Activity of Thai Mango Seed Kernel Extract.** Molecules, v.14, p. 3198-3213, 2009.

SALAZAR, M.; CHÉRIGO, L.; ACOSTA, H.; OTERO, R.; MARTÍNEZ-LUIS, S. **Evaluation of anti-*Bothrops asper* venom activity of ethanolic extract of *Brownea rosademonte* leaves.** Acta Pharmaceutica, v. 64, p. 475-483.

SILVA, T. P.; MOURA, V. M.; SOUZA, M. C. S.; SANTOS, V. N. C.; SILVA, K. A. M. M.; MENDES, M. G. G.; NUNEZ, C. V.; ALMEIDA, P. D. O.; LIMA, E. S.; MOURÃO, R. H. V.; DOS-SANTOS, M. C. ***Connarus favosus* Planch.: Na inhibitor of the hemorrhagic activity of *Bothrops atrox* venom and a potential antioxidant and antibacterial agent.** Journal of Ethnopharmacology, v. 183, p.166-175, 2015.

SOUSA, L. F.; NICOLAU, C. A.; PEIXOTO, P. S.; BERNARDONI, J. L.; OLIVEIRA, S. S.; PORTES-JUNIOR, J. A.; MOURÃO, R. H. V.; LIMA-DOS-SANTOS, I.; SANO-MARTINS, 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. e2442, 2013.

SRITHI, K.; BALSLEV, H.; WANGPAKAPATTANAWONG, P.; SRISANGA, P.; TRISONTHI, C. **Medicinal plant knowledge and its erosion among the Mien (Yao) in northern Thailand.** Journal of Ethnopharmacology, v. 123, n. 2, p. 335-342, 2009.

STRAUCH, M. A.; TOMAZ, M. A.; MONTEIRO-MACHADO, M.; RICARDO, H. D.; CONS, B. L.; FERNANDES, F. F. A.; EL-KIK, C. Z.; AZEVEDO, M. S.; MELO, P. A. **Antiophidic activity of the extract of the Amazon plant *Humirianthera ampla* and constituents.** Journal of Ethnopharmacology, v. 145, n. 1, p. 50-58, 2013.

TEIXEIRA, C.; CURY, Y.; MOREIRA, V.; PICOLO, G.; CHAVES, F. **Inflammation induced by *Bothrops asper* venom.** Toxicon, v. 54, n. 1, p. 67-76, 2009.

TORRES, A. M.; CAMARGO, F. J.; RICCIARDI, G. A.; RICCIARDI, A. I.; DELLACASSA, E. **Neutralizing effects of *Nectandra***



***angustifolia* extracts against *Bothrops neuwiedi* snake venom.** Natural Product Communications, v. 6, n. 9, p. 1393-1396, 2011a.

TORRES, M. C. . M.; DAS-CHAGAS, F. C. L.; BRAZ-FILHO, R.; SILVEIRA, E. R.; PESSOA, O. D. L.; JORGE, R. J. B.; XIMENES, R. M.; MONTEIRO, H. S. A.; EVANGELISTA, J. S. A. M.; DIZ-FILHO, E. B. S.; TOYAMA, M. H. **Antiophidic solanidane steroidal alkaloids from *Solanum campaniforme*.** Journal of Natural Products, v. 74, n. 10, p. 2168-2173, 2011b.

VALE, L. H. F.; MENDES, M. M.; FERNANDES, R. S.; COSTA, T. R.; S. HAGE-MELIM, L. I.; SOUSA, M. A.; HAMAGUCHI, A.; HOMSI-BRANDEBURGO, M. I.; FRANCA, S. C.; SILVA, C. H. T. P.; PEREIRA, P. S.; SOARES, A. M.; RODRIGUES, V. M. **Protective effect of *Schizolobium parahyba* flavonoids against snake venoms and isolated toxins.** Current Topics in Medicinal Chemistry, v. 11, n. 20, p. 2566-2577, 2011.

VALE, L. H. F.; MENDES, M. M.; HAMAGUCHI, A.; SOARES, A. M.; RODRIGUES, V. M.; HOMSI-BRANDEBURGO, M. I. **Neutralization of pharmacological and toxic activities of *Bothrops* snake venoms by *Schizolobium parahyba* (Fabaceae) aqueous extract and its fractions.** Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, v. 103, n. 1, p. 104-107, 2008.

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. **The global problem of snake bite: its prevention and treatment.** In: GOPALAKRISHNAKONE, P.; TAM, C. K. (Ed.). Recent Advances in Toxinology Research. Singapore: Venom & Toxin Research Group, National University of Singapore, v.2, 1992. p.121-153.

WEN, F. H.; MONTEIRO, W. M.; MOURA-DASILVA, A. M.; TAMBOURGI, D. V.; MENDONÇA-DASILVA, I.; SAMPAIO, V. S.; DOS-SANTOS, M. C.; SACHETT, J.; FERREIRA, L. C. L.; KALIL, J.; LACERDA, M. **Snakebites and Scorpion Stings in the Brazilian Amazon: Identifying Research Priorities for a Largely Neglected Problem.** PLoS Neglected Tropical Diseases, v. 9, n. 5, p. e0003701, 2015.



Tabela 1 - Lista de espécies vegetais testadas contra a atividade hemorrágica do veneno de serpentes do gênero *Bothrops* sp.

Espécie planta/Família	País de origem	Espécie de serpente	Parte da planta	Utilização popular	Tipo de extrato	Metodologia utilizada	Inibição da hemorragia	Autores
<i>Hypericum brasiliense*</i>	Brasil	<i>B. jararaca</i>	Planta inteira	*	Etanólico	Pré-incubação	Total	Assafim et al., 2011
<i>Cissampelos parreira</i> (Menispermaceae)	Costa Rica	<i>B. asper</i>	Folhas	Cataplasma	Aquoso	Pré-incubação	Parcial	Badilla et al., 2008
<i>Mandevilla velutina</i> (Apocynaceae)	Brasil	<i>B. jararacussu, B. moojeni, B. alternatus, B. pirajai</i>	Folhas e caule	Infusão	Aquoso	Pré-incubação	Parcial (<i>B. jararacussu</i>) Total (<i>B. moojeni, B. alternatus, B. pirajai</i>)	Biondo et al., 2013
<i>Brosimum guianensis*</i>	Brasil	<i>B. atrox</i>	Folhas	Cataplasma	Aquoso	Pré-incubação	Parcial	Bittencourt et al., 2014
<i>Musa paradisiaca</i> L. (Musaceae)	Brasil	<i>B. jararacussu</i>	Caule	*	Maceração	Pré-incubação	Parcial	Borges et al., 2005
<i>Casearia Sylvestris</i> (Flacourtiaceae)	Brasil	<i>B. asper, B. jararacussu, B. neuwiedi, B. pirajai</i>	Folhas	*	Aquoso	Pré-incubação	Parcial	Borges et al., 2001
<i>Bidens pilosa, Mikania guaco, Neurolaena lobata, Vemonia patens</i> (Asteraceae), <i>Asclepias curassavica</i> (Asclepiadaceae), <i>Annona purpurea, Rollinia mucosa</i> (Annonaceae), <i>Allamanda cathartica</i> (Apocinaceae), <i>Aristolochia grandiflora</i> (Aristolochiaceae), <i>Bursera simaruba</i> (Burseraceae), <i>Tabebuia palmeri</i> (Bignoniaceae), <i>Clusia palmana, Clusia torresii, Hypericum strictum, Hypericum irazuensis, Tovomitá</i>	Costa Rica	<i>B. asper</i>	Folhas, madeira, botões florais, flores, córtex, látex, raiz, semente	*	Hidroalcoólicos (etanol/água)	Pré-incubação	Total (10 plantas), Parcial (8 plantas), Ausente (30 plantas)	Castro et al., 1999



sp. (Clusiaceae), *Fevillea cordifolia* (Cucurbitaceae), *Viburnum costaricanum* (Caprifoliaceae), *Terminalia oblonga* (Combretaceae), *Zebrina pendula* (Commelinaceae), *Croton draco* (Euphorbiaceae), *Casearia silvestres* (Flacourtiaceae), *Ocotea holdridgeana*, *Ocotea valerianoides*, *Ocotea insularis*, *Phoebe brenesil*, *Persea americana* var Hass (Lauraceae), *Satureja brownei* (Lamiaceae), *Platymiscium pleiostachyum*, *Senna emarginata*, *Glíricidia sepium* (Leguminosae), *Sansevieria guineenses* (Liliaceae), *Buddleia nitida* (Loganiaceae), *Cedrela tonduzii* (Meliaceae), *Dorstenia contrajerba* (Moraceae), *Virola koschnyi* (Myristicaceae), *Pimenta dioica* (Myrtaceae), *Pimenta darienensis* (Piperaceae), *Petiveria alliacea* (Phytolacaceae), *Genipa americana* (Rubiaceae), *Picramnia antidesma*, *P. teapensis* (Simaroubaceae), *Sapindus saponária* (Sapindaceae), *Smilax cuculmea* (Smilacaceae), *Citharexylum macrodenium*, *Duranta repens*, *Stachytarpheta jamaicensis*, *Verbena litoralis* (Verbenaceae)

Pentaclethra macroloba
(Mimosaceae)

Brasil

B. atrox, *B. jararacussu*, *pool de Bothrops* sp.

Cascas

Cataplasma

Aquoso

Pré-incubação

Total (*B. jararacussu*),
Parcial (*B.*

Da Silva et al., 2005



<i>Sapindus saponária</i> (Sapindaceae)	Brasil	(Instituto Butantan) <i>B. jararacussu</i> , <i>B. moojeni</i> , <i>B. alternatus</i>	*	*	*	Pré-incubação	Parcial	<i>atrox</i> , pool de <i>Bothrops</i> sp.) Da Silva et al., 2012
<i>Pentaclethra macroloba</i> (Mimosaceae) =	Brasil	<i>B. atrox</i> <i>B. moojeni</i> <i>B. neuwiedi</i> <i>B. pirajai</i>	Cascas	Cataplasma	Composto isolado	Pré-incubação	Parcial	Da Silva et al., 2007
<i>Clusia fluminensis</i> (Clusiaceae Lindl. (=Guttiferae Juss.))	Brasil	<i>B. jararaca</i>	*	*	Diclorometano, hexânico, metanólico, acetato, compostos isolados	Pré-incubação e via intradérmica	Parcial	De Oliveira et al., 2014
<i>Croton urucurana</i> Baillon (Euphorbiaceae)	Brasil	<i>B. jararaca</i>	Cascas	*	Aquoso e frações	Pré-incubação	Parcial	Esmeraldino et al., 2005
<i>Jatropha gossypifolia</i> L. (Euphorbiaceae)	Brasil	<i>B. jararaca</i>	Folhas	Chá	Aquoso	Pré-tratamento (via oral)	Parcial	Félix-Silva et al., 2014
<i>Combretum leprosum</i> (*)	Brasil	<i>B. jararaca</i>	Raízes	Infusão e decocção	Etanólico e composto isolado (ácido arjunólico)	Pré-incubação, pré e pós-tratamento (via oral)	Total (pré-incubação com extrato e ácido arjunólico), Parcial (pré-tratamento com o extrato)	Fernandes et al., 2014
<i>Serjania erecta</i> (Sapindaceae)	Brasil	<i>B. jararacussu</i>	Caule e folhas	*	Metanólico e frações	Pré-incubação	Parcial	Fernandes et al., 2011
<i>Curcuma longa</i> (Zingiberaceae)	Brasil	<i>B. jararaca</i>	Raízes	*	Composto isolado	Pré-incubação	Parcial	Ferreira et al., 1992
<i>Renealmia alpinia</i> (Zingiberaceae)	Colombia	<i>B. asper</i>	Folhas	*	Diclorometano e composto isolado	Pré-incubação	Parcial	Gómez-Bentacur et al., 2014
<i>Casearia mariquitensis</i> (Flacourtiaceae)	Brasil	<i>B. neuwiedi</i> , <i>B. pauloensis</i>	Folhas	*	Aquoso	Pré-incubação	Parcial	Izidoro et al., 2013
<i>Baccharis trimera</i> (Asteraceae)	Brasil	<i>Bothrops</i> sp. e metaloprotease	Partes aéreas	*	Composto isolado	Pré-incubação	Parcial	Januário et al., 2004



		(Bjussu-MP-I)							
<i>Mikania glomerata</i> (Asteraceae)	Brasil	<i>B. jararacussu</i> , <i>B. moojeni</i> , <i>B. alternatus</i> , <i>B. neuwiedi</i> ,	Folhas, Caules e raízes	Infusão	Aquoso	Pré-incubação	Parcial	Maiorano et al., 2005	
<i>Eclipta prostrata</i> (Asteraceae)	Brasil	<i>B. jararaca</i>	Parte aérea	*	Aquoso e compostos isolados	Pré-incubação	Parcial	Melo et al., 1994	
<i>Curcuma longa</i> L. (Zingiberaceae) e <i>Aristolochia cymbifera</i> L. (Aristolochiaceae)	Brasil	<i>B. alternatus</i>	Rizomas e folhas	*	Aquoso-isopropanol	Aplicação tópica e subcutânea	Parcial	Melo et al., 2007	
<i>Schizolobium parahyba</i> (Caesalpinoideae)	Brasil	<i>B. pauloensis</i>	Folhas	Chá e infusão	Aquoso	Pré-incubação e pós-tratamento (via oral)	Total (pré-incubação), Parcial (pós-tratamento)	Mendes et al., 2008	
<i>Bombacopsis glabra</i>	Brasil	<i>B. pauloensis</i> e <i>jararagina</i>	Casca e raízes	*	Hexânico e composto isolado	Pré-tratamento (via intradérmica)	Parcial	Mendes et al., 2013	
<i>Bellucia dichotoma</i> Cogn. (Melastomataceae)	Brasil	<i>B. atrox</i>	Cascas	Chá por decocção	Aquoso	Pré-incubação, Pré e pós-tratamento (via oral)	Total (pré-incubação), Parcial (pré-tratamento), Ausente (pós-tratamento)	Moura et al., 2014	
<i>Bellucia dichotoma</i> (Melastomataceae), <i>Aniba fragrans</i> (Lauraceae), <i>Anonna montana</i> (Annonaceae), <i>Connarus favosus</i> (Connaraceae), <i>Justicia pectoralis</i> (Acanthaceae), <i>Plathymenia reticulata</i> (Fabaceae), <i>Philodendron megalophyllum</i> (Araceae), <i>Cassia fistula</i> (Fabaceae), <i>Libidibia férrea</i> (Fabaceae), <i>Crataeva benthamii</i> (Capparaceae), <i>Kalanchoe brasiliensis</i> (Crassulaceae),	Brasil	<i>B. jararaca</i>	Cascas, folhas, entrecascas, sementes	Chá (decocção e infusão), tintura, cataplasma	Aquosos	Pré-incubação	Total (4 plantas), Parcial (6 plantas) Ausente (2 plantas)	Moura et al., 2015	



Dipterix odorata
(Fabaceae)

<i>Plathymenia reticulata</i> (Fabaceae)	Brasil	<i>B. atrox</i>	Cascas	Chá (decoção)	Aquoso	Pré e Pós- tratamento (via oral)	Parcial	Moura et al., 2016
<i>Mikania glomerata</i> (Asteraceae)	Brasil	<i>B. jararaca</i>	Folhas	*	Extrato hidroalcoólico	Pré-incubação	Parcial	Mourão et al., 2014
<i>Mouriri</i> <i>pusa</i> , <i>Byrsonima crassa</i> , <i>Davilla</i> <i>elliptica</i> <i>Strychnos pseudoquina</i>	Brasil	<i>B. jararaca</i>	Folhas	*	Extrato metanólico e frações	Pré-incubação	Total (3 plantas), Parcial (1 planta)	Nishijima et al., 2009
<i>Bauhinia forficata</i> (Leguminosae)	Brasil	<i>B. jararacussu</i> , <i>B.</i> <i>moojeni</i> , <i>B.</i> <i>alternatus</i> , <i>B.</i> <i>neuwiedi</i> ,	Partes aéreas	*	Extrato aquoso	Pré-incubação	Parcial	Oliveira et al., 2005
75 espécies (vide tabela 2)	Colombia	<i>B. atrox</i>	Planta inteira, ramos, caule, rizomas, frutos, cascas, raízes, sementes	*	Extrato etanólico	Pré-incubação, Pós-tratamento (via oral, intravenoso e intraperitoneal)	Total (12 plantas), Parcial (31 plantas), Muito baixa (15 plantas) Ausente (17 plantas)	Otero et al., 2000
<i>Renealmia alpinia</i> (Zingiberaceae)	Colombia	Batx-I (metaloproteinase isolada de <i>B. atrox</i>)	Folhas	*	Extrato etanólico	Pré-incubação	Parcial	Patiño et al., 2012
<i>Costus spicatus</i> (Costaceae)	Brasil	<i>B. atrox</i>	Folhas	Chá (decoção)	Extrato aquoso	Pré-incubação	Ausente	Picanço et al., 2016
<i>Brownea rosademonte</i>	Colombia	<i>B. asper</i>	Folhas	*	Extrato etanólico	Pré-incubação	Parcial	Salazar et al., 2014
<i>Humirianthera ampla</i> (Icacinaceae)	Brasil	<i>B. atrox</i>	Raízes	Tintura	Extrato etanólico	Pré-incubação, Pré e pós- tratamento (via oral)	Parcial	Strauch et al., 2013
<i>Nectandra angustifolia</i>	Argentina	<i>B. neuwiedi</i> <i>diporus</i>	Folhas	*	Óleo essencial	*	*	Torres et al., 2010
<i>Solanum campaniforme</i> (Solanaceae)	Brasil	<i>B. pauloensis</i>	Folhas	*	Compostos isolados	Pré-incubação	Parcial	Torres et al., 2011
<i>Schizolobium parahyba</i> (Fabaceae)	Brasil	<i>B. alternatus e B.</i>	Folhas	*	Extrato aquoso e	Pré-incubação	Total	Vale et al.,



<i>Schizolobium parahyba</i> (Fabaceae)	Brasil	<i>moojeni</i> <i>B. jararacussu</i> e Bjussu MP-I	Folhas	Infusão	frações Extrato aquoso e composto isolado	Pré-incubação	Parcial	2008 Vale et al., 2011
-----------------------------------------	--------	----------------------------------------------------------	--------	---------	-------------------------------------------------	---------------	---------	------------------------------

* Dados não disponíveis;

Inibição Total (100%) - Levemente (até 25%) - Parcial (acima de 25%) - Ausente (zero)



Tabela 2 - Lista de espécies vegetais testadas frente à atividade hemorrágica do veneno de serpentes *Bothrops atrox* seguindo protocolo de pré-incubação. Inibição Total (100%); Parcial (acima de 25%); Levemente (até 25%); Ausente (zero). Tabela adaptada de Otero et al., 2000.

Espécie de planta	Família	Parte utilizada	Inibição da hemorragia
<i>Justicia secunda</i>	Acanthaceae	Planta inteira	Ausente
<i>Achyranthes áspera</i>	Amaranthaceae	Planta inteira	Levemente
<i>Allamanda catártica</i>	Apocynaceae	Folhas, ramos e caule	Parcial
<i>Alocasia cucullata</i>	Araceae	Rizomas	Levemente
<i>Dieffenbachia longispatha</i>		Planta inteira	Ausente
<i>Dracontium croatii</i>		Rizomas	Levemente
<i>Philodendron tripartitum</i>		Folhas e ramos	Total
<i>Aristolochia grandiflora</i>	Aristolochiaceae	Planta inteira	Parcial
<i>Aristolochia pilosa</i>		Raízes	Levemente
<i>Adenostemma lavenia</i>	Asteraceae	Planta inteira	Levemente
<i>Clibadium silvestre</i>		Planta inteira	Levemente
<i>Erechtites valerianaefolia</i>		Folhas, ramos e caule	Ausente
<i>Mikania guaco</i>		Planta inteira	Levemente
<i>Neurolaena lobata</i>		Folhas, ramos e caule	Parcial
<i>Pseudoelephantopus spicatus</i>		Planta inteira	Parcial
<i>Crescentia cujete</i>	Bignoniaceae	Frutos verdes	Levemente
<i>Macfadyena unguiscati</i>		Planta inteira	Ausente
<i>Tabebuia rósea</i>		Casca do caule	Total
<i>Bixa orellana</i>	Bixaceae	Folhas e ramos	Total
<i>Tournefortia cuspidata</i>	Boraginaceae	Folhas, ramos e caule	Ausente
<i>Pereskia bleo</i>	Cactaceae	Folhas e caule	Ausente
<i>Brownea rosademonte</i>	Caesalpiniaceae	Casca do caule	Total
<i>Senna dariensis</i>		Planta inteira	Total
<i>Ipomoea cairica</i>	Convolvulaceae	Folhas, ramos e caule	Levemente
<i>Costus guanaiensis</i>		Caule	Ausente
<i>Costus lasius</i>		Folhas, ramos e caule	Levemente
<i>Momordica charantia</i> L.	Cucurbitaceae	Folhas, ramos e caule	Ausente
<i>Phyllanthus acuminatus</i>	Euphorbiaceae	Folhas e ramos	Levemente
<i>Desmodium adscendens</i>	Fabaceae	Planta inteira	Levemente
<i>Irlbachia alata</i>	Gesneriaceae	Folhas e ramos	Levemente
<i>Columnea kalbreyeriana</i> ,		Planta inteira	Parcial
<i>Columnea pulcherrima</i>		Planta inteira	Levemente
<i>Episcia dianthiflora</i>		Planta inteira	Levemente
<i>Xiphidium caeruleum</i>	Haemodoraceae	Planta inteira	Levemente
<i>Heliconia curtispatha</i>	Heliconiaceae	Rizomas	Total
<i>Trichomanes elegans</i>	Hymenophyllaceae	Planta inteira	Total
<i>Ocimum basilicum</i> ,	Lamiaceae	Folhas, ramos e caule	Levemente
<i>Ocimum micranthum</i>		Folhas, ramos e caule	Levemente
<i>Hyptis capitata micranthum</i>		Folhas, ramos e caule	Levemente
<i>Strychnos xinguensis</i>	Loganiaceae	Caule	Parcial
<i>Struthanthus orbicularis</i>	Loranthaceae	Folhas e ramos	Total
<i>Sida acuta</i>	Malvaceae	Planta inteira	Parcial
<i>Odontocarya tenacíssima</i>	Menispermaceae	Planta inteira	Ausente
<i>Siparuna thecaphora</i>	Monimiaceae	Folhas, ramos e caule	Parcial
<i>Castilla elastica</i> Sessé	Moraceae	Folhas, ramos e caule	Parcial
<i>Ficus nymphaeifolia</i>		Folhas e ramos	Parcial
<i>Passiflora quadrangulares</i>	Passifloraceae	Folhas e ramos	Levemente
<i>Petiveria alliacea</i>	Phytolaccaceae	Planta inteira	Ausente



<i>Peperomia elsana</i>	Piperaceae	Folhas e ramos	Parcial
<i>Piper arboreum</i>		Folhas, ramos e caule	Levemente
<i>Piper auritum</i> ,		Folhas, ramos e caule	Levemente
<i>Piper hispidum</i> ,		Planta inteira	Ausente
<i>Piper longivillosum</i> ,		Folhas, ramos e caule	Levemente
<i>Piper marginatum</i> ,		Folhas, ramos e caule	Ausente
<i>Piper multiplinervium</i> ,		Folhas, ramos e caule	Levemente
<i>Piper peltatum</i> ,		Folhas, ramos e caule	Parcial
<i>Piper pulchrum</i> ,		Folhas, ramos e caule	Levemente
<i>Piper reticulatum</i> ,		Folhas, ramos e caule	Ausente
<i>Piper cf. Spoliatum</i> ,		Folhas, ramos e caule	Ausente
<i>Piper tricuspe</i>		Planta inteira	Total
<i>Pleopeltis percussa</i>	Polypodiaceae	Folhas, ramos e caule	Total
<i>Gonzalagunia</i>		Raízes	Levemente
<i>panamensis</i> ,			
<i>Psychotria ipecacuanh</i> ,		Folhas, ramos e caule	Levemente
<i>Psychotria poeppigiana</i>	Rubiaceae	Frutos maduros	Total
<i>Citrus limon</i>	Rutaceae	Planta inteira	Ausente
<i>Lindernia difusa</i>	Scrophulariaceae	Planta inteira	Levemente
<i>Scoparia dulcis</i>		Planta inteira	Parcial
<i>Selaginella articulata</i>	Selaginellaceae	Planta inteira	Ausente
<i>Quassia amara</i> ,	Simaroubaceae	Planta inteira e raízes	Levemente
<i>Simaba cedron</i>		Planta inteira e sementes	Parcial
<i>Capsicum frutescens</i>	Solanaceae	Frutos maduros	Levemente
<i>Solanum allophyllum</i> ,		Folhas, ramos e caule	Levemente
<i>Solanum nudum</i>		Folhas, ramos e caule	Ausente
<i>Aegiphila panamensis</i>	Verbenaceae	Folhas, ramos e caule	Parcial
<i>Renealmia alpinia</i>	Zingiberaceae	Rizomas	Parcial