



ACESSO ABERTO

Data de Recebimento:

11/08/2023

Data de Aceite:

05/10/2023

Data de Publicação:

20/10/2023

***Autor correspondente:**Andrei Adan Araujo Santos,
andreiadan00@gmail.com**Citação:**SANTOS, A. A. A. et al. Utilização de toxinas ofídicas como mecanismos farmacológicos. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, v. 4, n. 4, 2023. <https://doi.org/10.51161/integrar/remis/3847>

UTILIZAÇÃO DE TOXINAS OFÍDICAS COMO MECANISMOS FARMACOLÓGICOS

Andrei Adan Araujo Santos¹, Thiago de Mendonça Nonato Oliveira¹, Victor Hugo Pereira Gomes¹, Maria do Carmo Lacerda Nascimento².¹Discente, Centro Universitário Aparício Carvalho – FIMCA. Rua das Ararás 241, Porto Velho, RO, 76811-678 · ~6,1 km.²Docente, Centro Universitário Aparício Carvalho – FIMCA. Rua das Ararás 241, Porto Velho, RO, 76811-678 · ~6,1 km

RESUMO

Introdução: Os acidentes ofídicos são um problema de saúde pública e como forma de remediá-los são utilizadas as toxinas ofídicas, devido as suas propriedades terapêuticas e farmacológicas. Portanto o objetivo deste trabalho é analisar os efeitos farmacológicos das toxinas ofídicas de serpentes oriundas da região amazônica no tratamento de doenças sistêmicas.**Métodos:** pesquisa bibliográfica utilizando as principais ferramentas de busca de artigos científicos e clínicos online como: Public Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (PubMed), Medscape, Scientific Eletronic Library Online (Scielo) e Web of Science, entre outros.**Resultados:** A pesquisa sobre as propriedades terapêuticas do veneno das serpentes dos gêneros *Bothrops*, *Crotalus* e *Lachesis* apresenta resultados promissores e revela o potencial desses compostos na busca por novos medicamentos para o tratamento de diversas doenças. **Conclusão:** Essas peçonhas contêm uma ampla variedade de substâncias, como proteínas, glicídios e outras moléculas, que têm demonstrado atividade farmacológica em estudos.**Palavras-chave:** Toxinas biológicas; Efeito terapêutico; Toxina de Serpente.

ABSTRACT

Introduction: Snakebites are a public health problem and snakebite toxins are used as a way to remedy them, due to their therapeutic and pharmacological properties. Therefore, the objective of this work is to analyze the pharmacological effects of ophidian toxins from snakes from the Amazon region in the treatment of systemic diseases.**Methods:** bibliographical research using the main search tools for scientific and clinical articles online, such as: Public Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (PubMed), Medscape, Scientific Electronic Library Online (Scielo) and Web of Science, among others.**Results:** Research on the therapeutic properties of the venom of *Bothrops*, *Crotalus* and *Lachesis* snakes presents promising results and reveals the potential of these compounds in the search for new drugs for the treatment of various diseases. **Conclusion:** These venoms

contain a wide variety of substances, such as proteins, carbohydrates and other molecules, which have demonstrated pharmacological activity in studies.

Key-words: Biologic toxins. Therapeutic effect. Snake toxin.

1 INTRODUÇÃO

Os acidentes ofídicos são uma realidade no norte brasileiro e a sua recorrência exigiu a atuação no sentido de sanar esse problema de saúde pública. Estes são em grande parte ocasionados pelas cobras do gênero *Bothrops*, o qual causa diversos efeitos sistêmicos e locais, dentre eles o efeito miotóxico. Apesar de causar vários efeitos colaterais, essas peçonhas têm revelado o potencial terapêutico relevante, devido à alta carga de proteínas, glicídios e outras moléculas (CABRAL, 2011).

Segundo Cabral (2011), dentre os diversos elementos benéficos, o veneno botrópico possui capacidade terapêutica e farmacológica para o tratamento de doenças como a malária, leishmaniose e hipertensão. Devido a essas propriedades, nota-se a necessidade de desenvolver novos medicamentos, tendo em vista que o organismo humano cria resistência aos fármacos a que é submetido com o decorrer do tempo, por meio de seus mecanismos imunológicos, como o ocorrido com a Penicilina, que foi melhorada com o passar do tempo.

De acordo com Musa (2018), o isolamento de frações do veneno da *Bothrops jararaca* apresentou atividade contra o *Plasmodium falciparum*, sendo testada para o combate à malária, uma endemia com relevância médica nas regiões tropicais e subtropicais do planeta (WHITE et al., 2014). Dessa forma, a busca de novas fontes terapêuticas são necessárias para o combate desta doença, uma vez que apresenta grande dificuldade em seus tratamentos como longo período de medicação, resistência do agente causador e controle do ciclo de tratamento.

Por sua vez, também foi visto que certas proteínas do veneno botrópico apresentaram a atividade de inibição e morte dos parasitos causadores de Leishmaniose (CABRAL, 2011). Conforme Cabral (2011), essa doença se apresenta em maior quantidade e frequência na região norte do Brasil, caracterizada por causar ulcerações na pele e de origem protozoária. Dessa forma, a atuação das proteínas do veneno apresentou-se como uma possível aliada na cura da doença que tanto acomete essa população.

Segundo Strelec et al. (2003) outra enfermidade que afeta grande parte dos brasileiros é a hipertensão arterial, atingindo até 20% da população adulta, sendo necessária a criação de novas alternativas medicamentosas para seu controle e terapia. Os constituintes do veneno do gênero *Bothrops* apresentam moléculas com potencialidade anti-hipertensiva e seu uso para a farmacologia vem sendo aplicada no uso de drogas como o Captopril, criado em 1970.

Uma serpente com grande relevância na Região Norte são as do gênero *Crotalus*. De acordo com Santos et al. (2017) as toxinas desse grupo apresentam funções capazes de agir contra células tumorais, por sua atividade de induzir apoptose, atividade antimicrobiana, antiviral, antifúngica e antiparasitária, mecanismo realizado a partir do isolamento dos componentes do seu veneno, como por exemplo, ações capazes de trabalhar contra células tumorais por sua atividade de induzir a apoptose, assim como atividade antimicrobiana, antivirais, antifúngicas e antiparasitária.

Estudos como esse demonstram a capacidade terapêutica desses compostos e a sua relevância no meio médico pela sua ampla capacidade de usos e abundância de componentes. Dessa forma, a análise

dos diferentes gêneros de serpentes buscando suas moléculas capazes de interagir positivamente com o organismo humano tem de ser uma melhoria para o tratamento das diferentes patologias.

Como cada gênero tem sua particularidade, suas toxinas tendem a seguir essa divisão de ação, buscando se adaptar a necessidade destas serpentes, mostrando como estudar cada um destes e seus diferentes mecanismos de ação. Sendo assim, devido ao uso dos derivados dos venenos ofídicos como possíveis alvos farmacológicos, objetivou-se caracterizar os efeitos destas toxinas e listar as serpentes com potenciais usos.

2 METODOLOGIA

O estudo foi realizado através de pesquisa bibliográfica utilizando as principais ferramentas de busca de artigos científicos online como: Public Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (PubMed), Medscape, Scientific Electronic Library Online (Scielo) e Web of Science, entre outros.

Para a seleção dos artigos foram utilizados os seguintes descritores: toxinas ofídicas, veneno ofídico, veneno crotálico, veneno botrópico, veneno laquétrico e farmacologia. Além disso, esses termos também foram utilizados na língua inglesa: ophidian toxins, ophidian venom, crotalic venom, brotopic venom and laquetic venon and pharmacology, visando obter estudos publicados em revistas e/ou periódicos internacionais.

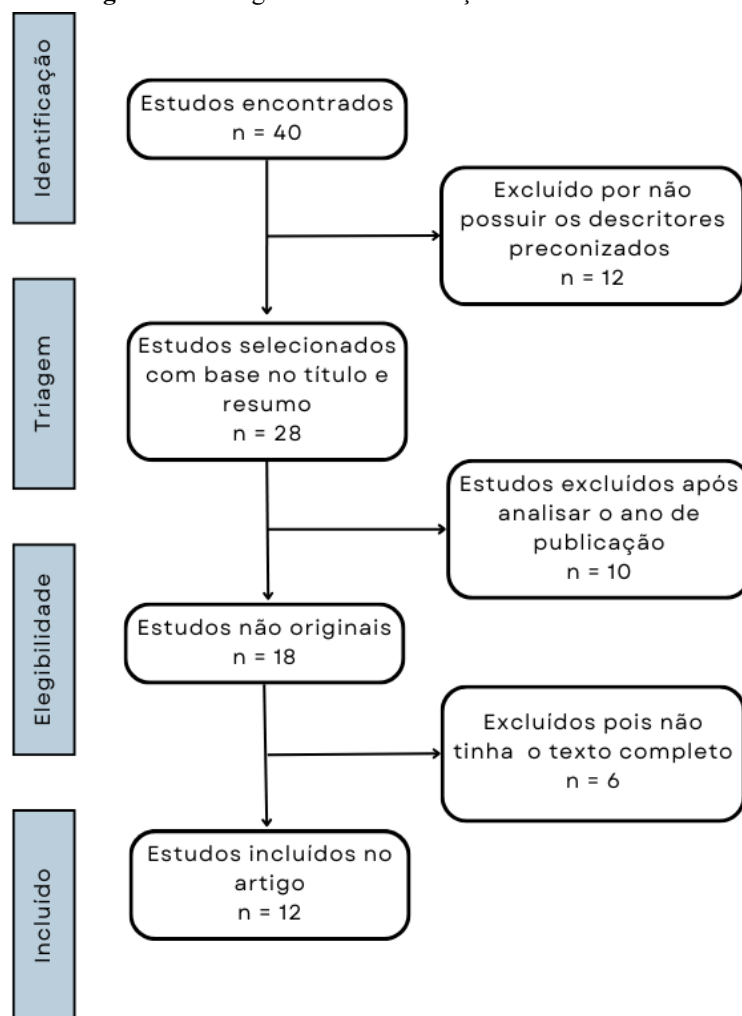
Para a seleção do material bibliográfico foram considerados os artigos publicados nos últimos dez anos (2010 a 2021). Porém quando se tratou de artigos com relevância publicados em anos anteriores a esta data, decidiu-se não os descartar. Já os estudos incompletos, que não forneceram as informações necessárias para abordagem do tema proposto no trabalho foram excluídos. Também foi um critério de exclusão a repetição de estudos em diferentes bases de dados (Figura 1).

A partir das buscas com as combinações de tópicos e descritores propostos, foi realizada a leitura exploratória dos resumos desses materiais bibliográficos e, posteriormente, a leitura completa do texto desses estudos. Com esse procedimento, foram selecionados trabalhos científicos para constituir a presente revisão.

Inicialmente os artigos foram classificados por data de publicação e passaram por análise avaliativa de acordo com instrumentos de coleta de dados composto com as questões: identificação numérica do artigo; autores; ano de publicação; objetivo(s); resultados; e conclusão dos trabalhos. Após essa fase de levantamento e análise de conteúdo, este foi analisado e utilizado para o desenvolvimento do estudo.

Por se tratar de uma revisão bibliográfica, o presente estudo não necessitou de aprovação em Comitê de Ética em Pesquisa – CEP, atendendo as normas estabelecidas na resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012 e a resolução nº 510/2016.

Figura 1. Fluxograma de estratificação dos estudos.



Fonte: Autoria própria.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Serpentes são animais que utilizam veneno para capturar suas presas. Essas peçonhas apresentam em sua composição diversas substâncias que atuam sobre os organismos, bloqueando suas funções vitais ou mobilidade, facilitando sua atividade predatória. Esses componentes abrangem constituintes de misturas complexas de proteínas que podem ser tóxicas e não tóxicas, e enzimas, podendo fazer parte do peso seco em 90 a 95% e das demais substâncias, variando entre carboidratos, lipídeos, aminas biogênicas, nucleosídeos e aminoácidos livres (CUNHA; MARTINS, 2012), incluindo muitas enzimas, toxinas não enzimáticas e proteínas não tóxicas. O presente trabalho teve como objetivo fazer uma revisão da literatura científica dos principais componentes presentes nos venenos de cobra dos gêneros *Bothrops* (jararaca).

Dentre as famílias de serpentes que habitam o território brasileiro são relatadas duas famílias capazes de utilizar toxinas sendo elas a Família *Elapidae*, tendo como sua representantes serpentes do gênero *Micrurus*, e da Família *Viperidae*, possuindo as serpentes dos gêneros *Bothrops* (Jararaca), *Crotalus* (Cascavel) e *Lachesis* (Surucucu) como representantes, a qual nós iremos focar (LEMOS et al., 2009). A relação entre as ações farmacológicas e as espécies pertencentes aos 3 gêneros da família *Viperidae* abordados neste trabalho, são retratados na tabela 1.

Tabela 1. Relação entre as serpentes e as ações farmacológicas dos 3 (três) principais gêneros da família *Viperidae*

| GÊNERO | <i>Bothrops</i> | <i>Crotalus</i> | <i>Lachesis</i> |
|--------------------|--|--|---|
| ESPÉCIE | <i>B. jararaca</i> ; <i>B. leucurus</i> ; <i>B. jararacuçu</i> ; <i>B. pauloensis</i> | - <i>C. durissus</i> <i>terrificus</i> ; - <i>Porthidium</i> <i>lansbergii</i> <i>lansbergii</i> . | - <i>Bitis arietans</i> . |
| AÇÃO FARMACOLÓGICA | - Atividade antimalárica; - Morte de células de glioma; - Inibição dos parasitos Leishmaniose e Doença de Chagas; - Inibição de metástases e de células tumorais. | - <i>Candida auris</i> ; - Câncer cervical. | - Fagocitose de organismos invasores; - Controle da função imune; - Controle da função celular. |

Fonte: Autoria própria.

3.1 Bothrops

Em estudos utilizando o veneno da *Bothrops jararaca* foram separadas frações do veneno e liofilizadas posteriormente por meio da desidratação, produzindo dez frações a partir dessa peçonha, sendo analisadas a atividade antimalárica desse veneno. Ao serem separados, foi demonstrado que a fração P3q foi a que melhor apresentou atividade inibitória do *P. falciparum* em concentração de 10 µg/ml, inibindo em torno de 81,7%, além de, em concentrações inferiores a 0,15 µg/ml, reduzir em 50% o desenvolvimento parasitário (MUSA, 2018).

Esses resultados foram obtidos através da separação inicial que dividiu em frações P1g-P10g, após a separação foi escolhida a fração P2g por ter melhor ação sendo dividida em P1q-P5q que entre estas observadas atividades relatadas da fração P3q. Essa atividade relacionada a atividade das proteases e de fosfolipases A2. Além do demonstrado na fração P3q, a fração P4q exibiu uma atividade inibitória de 77% ao parasito (MUSA, 2018).

De acordo com Bezerra (2014), estudos utilizando veneno total da *Bothrops leucurus* analisaram viabilidade de células de gliomas humanos após a exposição, demonstrando que foram reduzidos por necrose. Nesse estudo foram utilizados métodos in vitro expondo células da linhagem U251 e U87 na qual a U251 teve o padrão de necrose associado à morte dessa linhagem após 24 horas.

Ação citotóxica de veneno botrópico está comumente associada a apoptose devido a presença de lectinas e de L-aminoácido oxidase, porém, devido à ação de metaloproteinasas também presente no veneno da *Bothrops leucurus*, foi associado a essas substâncias o padrão de morte celular necrose (BEZERRA, 2014).

Numa pesquisa realizada por Bezerra (2014) foi utilizado a concentração de 3,34µg/mL de veneno para diminuir em mais de 50% das células de gliomas, porém, somente na concentração de 5µg/mL que foi percebida a diminuição. A presença de necrose ou apoptose foi avaliada utilizando Anexina V e Iodeto de Propídeo (PI), na qual a positividade para Anexina V e PI estariam em necrose e negativas para PI e positivas para Anexina V estariam em apoptose.

Estudos envolvendo Lectinas-C provenientes de diversas serpentes do gênero *Bothrops*, estiveram

buscando entender suas caracterizações biológicas e aplicá-las no enfrentamento de doenças negligenciadas. Utilizando a Lectina-C da serpente *B. jararacuçu* em concentrações de 6 a 100 µg/mL e o veneno total da serpente, a Lectina-C apresentou inibição dos parasitos tanto para Doença de Chagas como para Leishmaniose, enquanto o veneno bruto desenvolveu melhor capacidade de inibição quando comparado a Lectina-C.

O veneno bruto da serpente *B. jararacuçu* na concentração de 6,25 µg/mL apresentou capacidade inibitória de cerca de 60% dos parasitos da *Leishmania infantum* e de *Tripanossoma cruzi*, sendo que na concentração de 12,5 µg/mL do mesmo veneno bruto, se aproximou do potencial inibitório de Benzonidazol, utilizado para enfrentar a Doença de Chagas, enquanto na concentração de 50 µg/mL se aproximou do potencial inibitório da Pentamidina, que é utilizada no enfrentamento da Leishmaniose (OLIVEIRA, 2015).

Uma pesquisa realizada por Guimarães e colaboradores (2017) examinou o efeito da Botropoidina, uma metaloprotease derivada da serpente *Bothrops pauloensis*, em células de câncer de mama (MDA-MB-231) e células não tumorigênicas (MCF10A) em cultura.

Os resultados mostraram que a Botropoidina, na concentração de 100µg/mL, reduziu em 30% o número de células da linhagem tumoral após 24 horas de tratamento, enquanto apenas 10% das células não tumorigênicas foram afetadas. A citotoxicidade foi mediada por apoptose. Além disso, nas concentrações de 10 e 40µg/mL, observou-se apoptose tardia em 13% e 22% das células da linhagem tumoral, respectivamente, indicando uma afinidade da molécula com as células cancerosas. A pesquisa também investigou a capacidade da Botropoidina de inibir o crescimento tumoral e a formação de metástases do câncer de mama. A concentração de 10µg/mL reduziu a migração celular em 45% após 24 horas, em comparação com o controle não tratado. Além disso, a concentração de 40µg/mL inibiu significativamente a formação de novos vasos sanguíneos, impedindo a migração de células endoteliais e a formação de tubos vasculares devido à interação com as integrinas de superfície (GUIMARÃES, et al., 2017).

3.2 *Crotalus*

Em um estudo realizado por Mas et al. (2019), utilizando a crotamina, um polipeptídeo derivado da serpente *Crotalus durissus terrificus*, a Cascavel (uma serpente sul-americana), em que a Crotamina é separada em concentrações variadas de 10µM, 20µM, 40µM, 80µM e 160µM, foi avaliada sua atividade antifúngica frente a *Candida auris*. Foram separadas cepas deste fungo para o estudo e para entender a ação da substância frente a alvos específicos sendo elas: *C. auris* – CBS 10913, *C. auris* – 470/2015, *C. auris* – 484/2015, *C. auris* – 467/2015, *C. auris* – CBS 14916.

Constatou-se, ainda, que também foram utilizados peptídeos naturais para fazer o controle da pesquisa. No estudo, as frações com 80µM e 160µM conseguiram ultrapassar o limiar de 50% de inibição de crescimento. As cepas que foram inibidas foram *C. auris* – 467/2015 e *C. auris* – CBS 14916 na presença da fração com 80µM e na presença da fração com 160µM. Com exceção da cepa *C. auris* – CBS 10913, foram inibidas todas as demais (MAS, et al., 2019). Assim, este estudo demonstrou a atividade positiva da Crotamina frente a esta doença multirresistente e aos antifúngicos, podendo esta substância entrar como uma nova ferramenta no combate ao fungo.

A fim de analisar o efeito de uma Pllans-II proveniente da *Porthidium lansbergii lansbergii* frente a células tumorais HeLa, um estudo foi desenvolvido por Jiménez-Charris e seu grupo (2019) e encontrou o resultado de que esta proteína foi capaz de inviabilizar em até 45% das células em uma concentração

de 100µg/mL, sem afetar significativamente a viabilidade das células não tumorais em contrapartida do medicamento usualmente escolhido para tratamento de diversos cânceres cervicais e usado como controle da pesquisa, o Cisplatina®.

Dessa forma, foram avaliados a atividade de indução a apoptose dessa proteína demonstrando que esta é capaz de aumentar de 54,8% para 59,3% das células para fase G1 do ciclo celular revelando que esta induziu a parada do ciclo celular em células HeLa e também demonstrou um aumento de 4,47% para 20,52% de células em apoptose através de testes com Anexina-V e de Iodeto de Propídio, também na concentração de 100µg/mL de Pllans-II. Este estudo demonstrou a capacidade de tal proteína frente a células tumorais e sua relevância como um novo método onco-terapêutico (JIMÉNEZ-CHARRIS, et al., 2019).

3.3 Lachesis

Segundo Megale et al. (2020), foi constatado a participação na resposta inflamatória através de extravasamento vascular, do acúmulo de células PMNs (Polimorfonucleares) e pela produção de eicosanóides, IL-6 e MCP-1, além do PAFR (responsáveis pelo controle das funções imune e celular). Essa inflamação é associada a um influxo de outros componentes do sangue.

Megale et al. (2021), na renovação do estudo da subespécie derivada da *Viperidae Lachesis* denominado *Bitis arietans*, com a participação de mais alguns pesquisadores, ratificaram a presença de BaV (Veneno de *Bitis arietans*) e de um produto da sua purificação Kn-Ba (originado da purificação e caracterização de SVSPs – serina proteases de veneno de cobra; e de SVMPS – metaloproteases de veneno de cobra).

O BaV induz a inflamação através da ativação de Macrófagos THP-1, juntamente ao Kn-Ba. Esse Macrófago possui PAMPs (Padrões Moleculares associados a patógenos), DAMPs (Padrões Moleculares de Células Danificadas) e VAMPs (Padrões Moleculares Associados ao Veneno).

Após a ativação desse Macrófago THP-1, o Kn-Ba induz a produção de quimiocinas e citocinas inflamatórias (TNF e IL-6, principalmente) no próprio Macrófago via TLRs, iniciando uma cascata de sinalização intracelular. Essa cascata ativa o importante fator NF-κB, responsável pela expressão de diversos genes inflamatórios, como o TNF-Alfa, IL-6, iNOS e IL-1Beta (MEGALE, et al., 2021).

4 CONCLUSÃO

A pesquisa sobre as propriedades terapêuticas do veneno das serpentes dos gêneros *Bothrops*, *Crotalus* e *Lachesis* apresenta resultados promissores e revela o potencial desses compostos na busca por novos medicamentos para o tratamento de diversas doenças. Essas peçonhas contêm uma ampla variedade de substâncias, como proteínas, glicídios e outras moléculas, que têm demonstrado atividade farmacológica em estudos.

No caso do gênero *Bothrops*, foram identificadas frações do veneno que apresentam atividade contra o *Plasmodium falciparum*, o parasita causador da malária, bem como atividade de inibição e morte dos parasitas causadores da Leishmaniose. Além disso, proteínas do veneno botrópico têm sido associadas ao controle da hipertensão arterial, indicando um potencial para o desenvolvimento de novos fármacos.

Em relação ao gênero *Crotalus*, a crotamina mostrou atividade antifúngica contra a *Candida auris*, um fungo multirresistente. Além disso, peptídeos naturais isolados apresentaram atividade antitumoral contra células cancerígenas, o que pode representar uma abordagem inovadora para o tratamento do câncer. No contexto do gênero *Lachesis*, estudos demonstraram sua participação na resposta inflamatória e o potencial

inflamatório de seu veneno. A compreensão dessas interações pode ser útil para o desenvolvimento de novos tratamentos para condições inflamatórias.

É importante ressaltar que a pesquisa com venenos de serpentes requer rigor e cautela, pois algumas substâncias podem ser tóxicas e prejudiciais ao organismo humano. No entanto, os estudos até o momento revelam um grande potencial terapêutico que pode ser explorado para o desenvolvimento de medicamentos mais eficazes e seguros.

Em suma, a análise dos diferentes gêneros de serpentes e suas moléculas ativas pode representar uma fonte promissora de novos medicamentos para o combate a diversas doenças. A pesquisa contínua nessa área pode oferecer alternativas inovadoras e eficazes para melhorar a saúde pública e enfrentar desafios médicos importantes, especialmente em regiões onde os acidentes ofídicos e outras doenças negligenciadas são uma realidade. No entanto, é essencial continuar com estudos rigorosos e testes pré-clínicos e clínicos para validar e comprovar a eficácia e segurança desses compostos como futuros medicamentos.

AGRADECIMENTOS

Ao Centro Universitário Aparício Carvalho – FIMCA.

À orientadora Doutora Maria do Carmo Lacerda Nascimento.

À colaboração e troca de ideias entre os autores enriqueceram o desenvolvimento do projeto e tornaram esta jornada ainda mais gratificante.

Aos leitores e à comunidade científica pelo interesse em nosso trabalho. Esperamos que esta pesquisa contribua para o avanço do conhecimento na área de farmacologia e inspire novas investigações sobre as ricas e fascinantes toxinas ofídicas. Muito obrigado a todos que, de alguma forma, contribuíram para o sucesso desta pesquisa.

CONFLITOS DE INTERESSE

Não há conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

BEZERRA, T.B.. **Estudo do efeito do veneno de Bothrops leucurus em linhagens celulares de gliomas humanos.** v. 32, n. Monografia I, UFBA, Salvador, p. 1–2, 2014.

CABRAL, M.A. **Estudo dos Potenciais Terapêuticos do Veneno da Serpente Bothrops Jararaca.** Monografia. Educação a Distância. Universidade de Brasília, Brasília. 2011.

CUNHA E.M., MARTINS O.A.. Principais compostos químicos presente nos venenos de cobras dos gêneros bothrops e crotalus-uma revisão. **REEC.** v. 2, n. 2, p. 21–26, Avaré, SP. 2012.

GUIMARÃES D.O.; LOPES D.S.; AZEVEDO F.V.; GIMENES S.N.; SILVA M.A.; ACHÊ D.C., et al.. In vitro antitumor and antiangiogenic effects of Bothropoidin, a metalloproteinase from Bothrops pauloensis snake venom. **Int. Jour. of Biol. Macrom.**, v. 97, p. 770–777, abr. UFU, Uberlândia, MG. 2017.

JIMÉNEZ-CHARRIS E., LOPES D.S., GIMENES S.N., TEIXEIRA S.C., ONTEALEGRE-SÁNCHEZ L., SOLANO-REDONDO L., et al.. Antitumor potential of Pllans–II, an acidic Asp49–PLA2 from Porthidium lansbergii lansbergii snake venom on human cervical carcinoma HeLa cells. **Int. Jour. of Biol. Macrom.**, v. 122, p. 1053–1061, fev. Facultad de Salud, Cali, Colômbia. 2019.

MEGALE A.A., MAGNOLI F.C., GUIDOLIN F.R., GODOI K.S., PORTARO F.C., DIAS-DA-SILVA W. BITIS. Arietans a snake venom and kn-ba, a snake venom serine protease, induce the production of inflammatory mediators in thp-1, **macrophages**. v. 13, n. 12, p. 1-18, São Paulo, SP, 2021.

MEGALE A.A.; PORTARO F.C.; SILVA W.D. Bitis arietans snake venom induces an inflammatory response which is patially dependen ton lipid mediators. **Toxins**, v. 12, n. 9, p. 1-19, São Paulo, SP, 2020.

MAS, C.D.; ROSSATO, L.; SHIMIZU, T.; OLIVEIRA E.B., JUNIOR P.I., MEIS J.F., et al.. Effects of the Natural Peptide Crostamine from a South American Rattlesnake on Candida auris, an Emergent Multidrug Antifungal Resistant Human Pathogen. **Biomol**. Unifesp, São Paulo. [s.d.]. 2019.

MUSA, A.L. **Avaliação da atividade in vitro de frações do veneno Bothrops jararaca contra Plasmodium falciparum**. Fundação Universidade Federal de Rondônia, Programa de Pós-graduação em Biologia Experimental. [s.l: s.n.]. Porto velho, RO. 2018.

OLIVEIRA C.S. **Caracterização bioquímica e funcional de lectinas tipo C de venenos de serpentes do gênero Bothrops**. Universidade Federal de Rondônia, Porto Velho. P. 224-233. 2015.

STRELEC M. A.; PIERIN A. M.; MION D. J. Conhecimento sobre a doença e a tomada de remédios para HA A Influência do Conhecimento sobre a Doença e a Atitude Frente à Tomada dos Remédios no Controle da Hipertensão Arterial. **Arq Bras Cardiol**. [s.l: s.n.]. São Paulo, SP. 2003

SANTOS I.G., FORTES-DIAS C.L., SANTOS M.C.. Aplicações farmacológicas dos venenos de serpentes brasileiras enfoque para Crotalus durissus terrificus e Crotalus durissus ruruima. **Sci. Amazon.**, v. 6, n. [s.l: s.n.]. Manaus, AM. 2017

WHITE N.; PUKRITTAYAKAMEE S.; HIEN T. et al. Malaria. **The Lancet**, v. 383, n. 9918, p. 723 – 735, 2014.