

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA
FARMÁCIA

MARIA VITHORIA BARBOSA SANTIAGO

POTENCIAL TERAPÊUTICO DE COMPONENTES DO VENENO DE
COBRAS

GOIÂNIA, GOIÁS

2024

MARIA VITHORIA BARBOSA SANTIAGO

**POTENCIAL TERAPÊUTICO DE COMPONENTES DO VENENO DE
COBRAS**

Trabalho de Conclusão de Curso,
apresentado ao Curso de Farmácia da
Pontifícia Universitária Católica de Goiás,
como requisito para obtenção do título de
Bacharel em Farmácia.

Orientador (a): Prof. Vania Cristina
Rodríguez Salazar

GOIÂNIA, GOIÁS

2024

RESUMO

Introdução: Os venenos de cobras são misturas complexas, auxiliam na deglutição, lubrificação e digestão dos alimentos, além de ser excretado seja por estratégia de defesa ou para função direta na alimentação, podendo ser regenerados em cerca de 20 dias. Historicamente, compostos presentes em veneno de cobras têm mostrado efeito farmacológico com diversas aplicações terapêuticas. Pesquisas modernas identificaram componentes com potencial farmacológico, como anti-hipertensivos e anti-inflamatórios. **Objetivo:** Fazer um levantamento bibliográfico sobre o potencial terapêutico de moléculas presentes em veneno de cobra. **Materiais e Métodos:** Trata-se de uma revisão descritiva. Foram selecionados artigos científicos dos últimos 10 anos nas seguintes bases de dados: Pub Med, Embase, Instituto Butantan. **Resultados:** Através de pesquisas, foi possível encontrar componentes isolados de veneno de cobras, que estão em uso clínico ou em estágios de desenvolvimento com potencial farmacológico anti-hipertensivo, anti-inflamatório, antimicrobiano, anestésicos, entre outros. As toxinas presentes no veneno de cascavel (*Crotalus durissus terrificus*) apresenta possíveis aplicações no tratamento do câncer, assim como o VRCTC-310-ONCO, uma combinação de toxinas com ação antitumoral. A Crovirina, do veneno de *Crotalus viridis*, mostrou atividade antiparasitária, enquanto toxinas de *Bothrops jararaca* e *Bothrops alternatus* exibem efeitos anti-inflamatórios e ação nos canais de potássio. Medicamentos comerciais desenvolvidos a partir de venenos incluem o Capoten® (captopril), para hipertensão, Defibrase® (batroxobina), um anticoagulante, Integrilin® (eptifibatide) e Aggrastat® (tirofibana), ambos para prevenção de coagulação sanguínea. **Conclusão:** Venenos dos gêneros *Bothrops* e *Dendroaspis* contêm peptídeos capazes de tratar condições médicas, como hipertensão e distúrbios de coagulação. A bradicinina, usada no captopril, tem efeito anti-hipertensivo; a reptilase, efeito anticoagulante; e o eptifibatide, efeito antiplaquetário, sendo todos componentes de medicamentos disponíveis comercialmente. No entanto, ainda há muito a ser explorado no potencial farmacológico desses venenos, e a continuidade das pesquisas é essencial para novas descobertas terapêuticas.

Palavras-chaves: cobra, medicamento, veneno.

ABSTRACT

Introduction: Snake venoms are complex mixtures that aid in the swallowing, lubrication, and digestion of food, in addition to being excreted either as a defense strategy or for a direct function in feeding, and can be regenerated in about 20 days (BADARI, 2021). The presence of venom when inoculated into the human body can cause many negative effects, such as intoxication, which can cause signs and symptoms such as pain, swelling, muscle pain, double vision, destruction of erythrocytes, muscle paralysis, and possible cardiac arrest in some cases, which can even lead to death (PETERFI, 2019). Historically, compounds present in snake venom have shown pharmacological effects with several therapeutic applications (BADARI, 2022). Through research, it was possible to find isolated and direct components of the venom, which are in clinical use or in stages of development with antihypertensive, anti-inflammatory, antimicrobial, and anesthetic pharmacological potential, among others (WAHEED, 2017). Modern research has identified components with pharmacological potential, such as antihypertensive and anti-inflammatory agents. Antivenom, derived from venom, is produced by stimulating immune responses in animals, creating antibodies that neutralize the venom. New venom-based drugs continue to be developed. **Objective:** to conduct a literature review on the therapeutic potential of molecules present in snake venom. **Materials and Methods:** This is a descriptive review. Scientific articles from the last 10 years were selected from the following databases: Pub Med, Embase, and Instituto Butantan. **Results:** The toxins present in rattlesnake venom (*Crotalus durissus terrificus*) have potential applications in the treatment of cancer, as does VRCTC-310-ONCO, a combination of toxins with antitumor action. Crovirin, from *Crotalus viridis venom*, showed antiparasitic activity, while toxins from *Bothrops jararaca* and *Bothrops alternatus* exhibit anti-inflammatory effects and action on potassium channels. Commercial drugs developed from venoms include Capoten® (captopril), for hypertension, Defibrase® (batroxobin), an anticoagulant, Integrilin® (eptifibatide) and Aggrastat® (tirofiban), both for preventing blood clotting. **Conclusion:** Venoms from the genera *Bothrops* and *Dendroaspis* contain peptides capable of treating medical conditions such as hypertension and coagulation disorders. Bradykinin, used in captopril, has an antihypertensive effect; reptilase, an anticoagulant effect; and eptifibatide, an antiplatelet effect, all of which are components of commercially available drugs. However, there is still much to be explored in the pharmacological potential of these venoms, and continued research is essential for new therapeutic discoveries.

Keywords: snake, drug, venom and combinations, Boolean terms AND, OR and NOT.

SUMÁRIO

| | |
|-------------------------------------|----|
| 1. INTRODUÇÃO | 6 |
| 2. OBJETIVO..... | 7 |
| 3. METODOLOGIA | 7 |
| 4. RESULTADO..... | 8 |
| 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS | 12 |
| 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 13 |

1. INTRODUÇÃO

O Brasil possui uma grande gama de espécies de serpentes no seu ecossistema o qual torna o país uma fonte importante de diversos tipos de venenos cujos componentes podem ser estudados. De acordo com o Bernade (2011), no Brasil, existem diversas espécies de serpentes e não peçonhentas, sendo que as mais comuns estão descritas nas tabelas abaixo.

Tabela 1- Serpentes Peçonhentas

1.

| Família | Espécies | Nome Popular |
|----------------------|-------------------------|--------------------------------|
| <i>Viperidae</i> | <i>Bothrops moojeni</i> | <i>Caiçaca</i> |
| <i>Caudisona</i> | <i>Durissa</i> | <i>Cascavel</i> |
| <i>Rhinocerothis</i> | <i>Alternatus</i> | <i>Cruzeira</i> |
| <i>Bothrocophias</i> | <i>Jararaca</i> | <i>Jararaca</i> |
| <i>Bothrocophias</i> | <i>Hyoprora</i> | <i>Jararaca-Bicuda</i> |
| <i>Bothropoides</i> | <i>Mattogrossensis</i> | <i>Jararaca-Pintada</i> |
| <i>Bothriopsis</i> | <i>Bilineata</i> | <i>Jararaca-Verde</i> |
| <i>Bothrocophias</i> | <i>Microphthalmus</i> | <i>Jararaquinha</i> |
| <i>Rhinocerothis</i> | <i>Itapetiningae</i> | <i>Jararaquinha-do-Cerrado</i> |
| <i>Bothrops</i> | <i>Jararacussu</i> | <i>Jararacuçu</i> |
| <i>Lachesis</i> | <i>Muta</i> | <i>Surucucu</i> |
| <i>Elapidae</i> | <i>Corallinus</i> | <i>Coral-Verdadeira</i> |
| | | |

2. Fonte: Bernarde (2011).

Tabela 2- Serpentes Não Peçonhentas

3.

| Família | Espécies | Nome Popular |
|--------------------------|--------------------|---------------------|
| <i>Aniliidae Anilius</i> | <i>Scytale</i> | <i>Falsa-Coral</i> |
| <i>Boidae Eunectes</i> | <i>Murinus</i> | <i>Sucuri</i> |
| <i>Boa</i> | <i>Constrictor</i> | <i>Jiboia</i> |

4. Fonte: Bernarde (2011).

Os venenos de cobras são misturas complexas e bastante especializadas, que são secretadas e armazenadas em glândulas específicas para auxiliar na deglutição, lubrificação e digestão dos alimentos, além de atuarem como uma importante estratégia de defesa contra possíveis predadores. Após a excreção, seja por estratégia de defesa ou para a alimentação, os venenos de cobra geralmente levam cerca de 20 dias para serem produzidos novamente, considerando que a quantidade de veneno está diretamente relacionada ao tamanho e à espécie da cobra, variando de acordo com cada glândula específica (BADARI *et. al*, 2021).

Sabe-se que a presença do veneno ao ser inoculada no organismo humano pode causar muitos efeitos negativos, pois as toxinas ali presentes são enzimas de natureza proteica conhecidas como proteases, elas são responsáveis ativamente para caça ou defesa e que ao entrar em contato com o organismo humano causa um quadro de intoxicação, podendo surgir sinais e sintomas como dor, inchaço, dores musculares, visão dupla, destruição de eritrócitos, hemorragias locais e sistêmicas, arritmia, taquicardia, paralisia muscular e possível parada cardíaca em alguns casos podendo levar até a morte (PÉTERFI *et al.*, 2019).

Compostos presentes no veneno de cobras têm mostrado efeitos farmacológicos com diversas aplicações terapêuticas. Inicialmente, esses venenos foram designados como “remédios naturais” pela medicina oriental, sendo utilizados sem estudos comprobatórios sobre sua eficiência no organismo e para determinadas patologias, carecendo de comprovação e aprovação conforme as normas regulamentadoras. Vale salientar que o veneno bruto não é próprio, nem indicado para uso terapêutico, uma vez que as toxinas não tratadas podem causar danos ao organismo, afetando o sistema imunológico do indivíduo (BADARI *et. al*, 2021).

Durante muitos anos houve diversas pesquisas voltadas para explorar o potencial farmacológico e medicinal dos venenos de diferentes espécies de cobras, na busca por biomoléculas que possam ser utilizadas como fonte para o desenvolvimento de novos medicamentos. Através dessas pesquisas foi possível encontrar componentes isolados e diretos do veneno, que estão em uso clínico ou em estágios de desenvolvimento, com potencial farmacológico anti-hipertensivo, anti-inflamatório, antimicrobiano, anestésicos, entre outros (WAHEED,2017).

A partir desses estudos foram obtidas descobertas satisfatórias para o avanço farmacológico e medicinal, tendo como exemplo a produção adequada do soro antiofídico que é derivada dos venenos de cobra utilizado no tratamento de acidentes por picadas. Os soros antiofídicos são produzidos inoculando-se pequenas quantidades de veneno de cobra em animais, então eles desenvolvem uma resposta imune, e o plasma sanguíneo, rico em anticorpos, é coletado e processado para a criação do soro que tem como objetivo neutralizar reverter completamente o dano causado pela picada (RAMÍREZ et al, 2017).

Além do soro, já existem alguns fármacos que derivam ou tem na sua composição substâncias provenientes do veneno de cobra, esses fármacos atuam de forma eficiente no mercado. Portanto, essa área está em constante crescimento para novas descobertas.

O conhecimento da composição dos venenos colabora com o contínuo avanço biotecnológico e no desenvolvimento de possíveis novos fármacos, facilitando a compreensão dos processos bioquímicos e fisiopatológicos no organismo (BADARI et al, 2021).

Entendendo a importância desses estudos, é necessário continuar as pesquisas que possam evidenciar ainda mais melhorias para as áreas farmacológica e medicinal. Nesse sentido, o objetivo deste trabalho foi fazer um levantamento bibliográfico sobre o potencial terapêutico de moléculas presentes em veneno de cobra.

2.1 MATERIAIS E MÉTODOS

A metodologia adotada neste trabalho partiu de uma pesquisa qualitativa, tendo como critério de escolha dos artigos, aqueles publicados em até 10 anos, através da realização de uma revisão descritiva, que ocorreu por meio de buscas e análises de estudos, artigos científicos, livros e demais fontes relevantes que versam sobre a temática aqui trabalhada.

Foram utilizadas bases de dados eletrônicas como PubMed, Embase e Instituto Butantan, para obter a literatura necessária. As palavras-chave foram: veneno de cobra; medicamentos; cobra e os termos booleanos AND, OR e NOT.

A segunda etapa foi a extração de informações. Após a seleção dos estudos componentes da argumentação teórica, foi realizada a extração de informações fundamentais, incluindo dados sobre metodologias de estudo, resultados obtidos, conclusões e apontamentos feitos pelos autores. Essas informações foram organizadas de forma sistêmica a fim de facilitar a análise dos dados, que consiste na etapa seguinte.

Em continuidade, os dados extraídos nas fases anteriores foram submetidos a uma análise crítica e interpretativa, com vistas a identificar padrões, tendências e

lacunas nas obras utilizadas. Foram empregadas técnicas de análise qualitativa, que permitiu a identificação de temas emergentes e demais elementos relevantes.

Tendo como ponto de partida os resultados da revisão de literatura, da extração de informações e da análise de dados, a pesquisa foi estruturada e redigida em conformidade com as normas acadêmicas adotadas pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), seguindo a NBR (Norma Brasileira) 10520, cuja última atualização se deu no ano de 2023.

3. RESULTADOS

Os venenos de cobras são constituídos por proteínas e toxinas que são responsáveis por provocar o envenenamento ou algum potencial terapêutico a partir do isolamento e estudo do grupo de proteínas presente no veneno de cobra. Essas proteínas podem variar de acordo com cada espécie pois os venenos de cobra são compostos por uma variedade complexa de famílias de proteínas. (WAHEED, 2017). O conhecimento da composição dos venenos colabora com o contínuo avanço biotecnológico e no desenvolvimento de possíveis novos fármacos, facilitando a compreensão dos processos bioquímicos e fisiopatológicos no organismo (BADARI, 2021).

Um exemplo notório e muito importante para o desenvolvimento desses estudos é a pesquisa sobre a citotoxicidade das toxinas presentes no veneno da cascavel (*Crotalus durissus terrificus*) que tem gerado resultados promissores, apontando para uma possível utilização terapêutica dessas toxinas no tratamento do câncer (SAMY, 2016). Dentre as moléculas promissoras estudadas está o VRCTC-310-ONCO, uma combinação de duas toxinas do veneno da serpente, que está sendo investigada como um agente antitumoral potente (STANCHI, 2002).

Outro exemplo é a Crovirina, isolada do veneno de *Crotalus viridis*, foi identificada como tendo atividade antiparasitária contra diferentes cepas de *Leishmania* e *Trypanosomes*. O primeiro CRISP (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats), de *Bothrops jararaca* foi isolado e denominado Bj-CRP, e demonstra possível ação na indução da resposta inflamatória. Um CRVP (Citotoxina de Reação Vasculotóxica e Plaquetária) do veneno de *Bothrops alternatus* foi caracterizado como tendo efeitos nos canais de potássio e em processos inflamatórios. Essa molécula foi denominada BaltCRP (BADARI et al., 2021).

De acordo com os dados obtidos, existem diversas biomoléculas presentes no veneno de cobra que fazem parte de medicamentos já existentes e disponíveis comercialmente, dentre os quais pode-se destacar:

- **Capoten® (Captopril)**

O Capoten® é o nome comercial dado ao grande precursor dos medicamentos feitos a partir de venenos de cobras, o captopril. Ele foi desenvolvido através do isolamento de dois peptídeos presentes na peçonha de jararaca (*Bothrops jararaca*). O captopril tem efeito vasodilatador, e é utilizado mundialmente no tratamento de hipertensão arterial humana e, também, de insuficiência cardíaca.

- **Defibrase® (Batroxobina)**

A Batroxobina, ou Reptilase, é uma serino-protease (enzima que cliva proteínas). Essa enzima é semelhante à trombina, e foi purificada do veneno de *Bothrops moojeni*, conhecida popularmente como caíçaca ou jararacão. É um medicamento anticoagulante, utilizado no tratamento de disfunções circulatórias.

- **Integrilin® (Eptifibatide)**

O Integrilin®, cujo princípio ativo é o Eptifibatide obtido do veneno da cascavel Pigmeu (*Sistrurus miliaris barbouri*), impede a agregação de plaquetas sanguíneas, inibindo a coagulação sanguínea em pacientes que apresentam problemas de obstrução de artérias.

- **Aggrastat® (Tirofibana)**

O Aggrastat®, é um anticoagulante comercializado pela Merck & Co. Desenvolvido a partir da peçonha da serpente *Echis carinatus*, que habita a região do Oriente Médio e Ásia Central.

Como foi apresentado acima, embora já existam medicamentos disponíveis comercialmente que possuem na sua composição compostos presentes em venenos de cobra, a maioria dos compostos presentes nos diversos tipos de venenos ainda não foram caracterizados para verificar a sua capacidade terapêutica. Portanto é necessário a continuidade desses estudos.

De acordo com os artigos analisados, uma das moléculas de maior importância farmacológica produzidas por cobras é o peptídeo Bradicinina produzido pela espécie *Bothrops jararaca*. Outras moléculas presentes no veneno de serpentes desse gênero são as cardiotoxinas, fosfolipases A2 e peptídeos os quais potencializam a ação da bradicinina e apresentam propriedades hipotensoras e cardioprotetoras. (AVERIN; UTKIN, 2021).

Já o veneno de *Dendrospis angusticeps* possui como molécula ativa um peptídeo natriurético, o qual promove efeitos benéficos no tratamento de doenças cardiovasculares (AVERIN; UTKIN, 2021).

O veneno de *Bothrops monojeni*, por sua vez, possui como molécula ativa, a reptilase (uma enzima serino-protease). Essa enzima tem um efeito semelhante à trombina (BADARI; BISPO, 2022). Seu nome comercial é Defibrase Batroxobina.

Por fim o veneno de *Sistrurus miliaris barbouri* tem como molécula ativa o peptídeo *Eptifibatide* o qual age como um agente antiplaquetário e um peptídeo cíclico que atua como um inibidor do receptor de glicoproteína IIb/IIIa (BADARI; BISPO, 2022). Seu nome comercial é Integrilin *Eptifibatide*.

O veneno da serpente *Crotalus durissus cascavella* apresenta potencialcitotóxico sobre diversas linhagens tumorais, em específico, ação em linhagem de carcinoma ovariano (OVCAR-8). Moléculas presentes neste veneno parecem estar relacionadas com a ativação do mecanismo de apoptose, pela ativação das caspases, bem como ação via necrose (ARAÚJO, 2012).

5. CONCLUSÃO

O presente trabalho evidenciou que tem dados na literatura de moléculas presentes no veneno das cobras com potencial terapêutico, por exemplo os venenos de cobra dos gêneros *Bothrops* e *Dendrospis* possuem peptídeos capazes de tratar diversas condições médicas, como hipertensão e distúrbios de coagulação. A bradicinina, usada no Captopril tem efeito anti-hipertensivo, a reptilase, efeito anticoagulante, e o Eptifibatide, efeito antiplaquetário, atualmente as três moléculas fazem parte da composição de medicamentos disponíveis comercialmente

Vale salientar, entretanto, que ainda há muito a ser explorado em relação ao potencial farmacológico dos componentes do veneno de cobra, sendo essencial a continuidade dos estudos para descobrir novas aplicações terapêuticas e desenvolver medicamentos inovadores e mais eficazes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARAUJO, Lucelina Da Silva. Estudo do potencial citotóxico do veneno da serpente *Crotalus Durissus Cascavella* em adenocarcinoma ovariano OVCAR-88. 2012.
- AVERIN, Alexey S.; UTKIN, Yu N. Cardiovascular effects of snake toxins: Cardiotoxicity and cardioprotection. **Acta Naturae**, v. 13, n. 3, p. 4, 2021.
- BADARI, J. C.; BISPO, M. R. B. Quais são os remédios feitos com veneno de cobra. Potencial Biótico. 18 set. 2022. Disponível em: <<https://www.potencialbiotico.com/post/venenodecobra>>. Acesso em: 08 set. 2024.
- BADARI, Juliana Cuoco et al. Patagonin-CRISP: antimicrobial activity and source of antimicrobial molecules in Duvernoy's gland secretion (*Philodryas patagoniensis* snake). *Frontiers in Pharmacology*, v. 11, p. 586705, 2021.
- OJEDA, Paola G. et al. Computational studies of snake venom toxins. *Toxins*, v. 10, n. 1, p. 8, 2017.
- PÉTERFI, Orsolya et al. Hypotensive snake venom components—a mini-review. **Molecules**, v. 24, n. 15, p. 2778, 2019.
- SAMY, Ramar Perumal; SETHI, Gautam; LIM, Lina HK. A brief update on potential molecular mechanisms underlying antimicrobial and wound-healing potency of snake venom molecules. *Biochemical Pharmacology*, v. 115, p. 1-9, 2016.
- STANCHI, Néstor O. et al. 30-day intravenous administration of VRCTC-310-ONCO in rabbits. **II Farmaco**, v. 57, n. 2, p. 167-170, 2002.
- WAHEED, Humera; F MOIN, Syed; I CHOUDHARY, M. Snake venom: from deadly toxins to life-saving therapeutics. **Current medicinal chemistry**, v. 24, n. 17, p. 1874-1891, 2017.

