



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA DA PUC GOIÁS
CURSO DE MEDICINA

JONATHAN CARDOSO PEREIRA
RAFAEL GUEDES MACIOCA

ESTADO ATUAL DOS FÁRMACOS DERIVADOS DE VENENOS DE SERPENTES

GOIÂNIA, MAIO DE 2025



2025
JONATHAN CARDOSO PEREIRA
RAFAEL GUEDES MACIOCA

ESTADO ATUAL DOS FÁRMACOS DERIVADOS DE VENENOS DE SERPENTES

Trabalho de conclusão de curso, apresentado
ao curso de Medicina da Pontifícia
Universidade Católica de Goiás, Escola de
Ciências Médicas e da Vida.

Orientador: Prof. Dr. Nelson Jorge da Silva Jr.

GOIÂNIA, MAIO DE 2025

Aos nossos pais pelo incentivo.

Ao orientador Nelson Jorge da Silva Jr.
pelos ensinamentos e apoio.

À Pontifícia Universidade Católica de
Goiás e ao corpo docente do curso de
medicina por todo o aprendizado nos
últimos 4 anos de curso.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	vii
LISTA DE GRÁFICOS.....	viii
Resumo	ix
ABSTRACT	x
1. Introdução	1
2. Referencial teórico	4
2.1 Histórico.....	4
2.1.1. Registros antigos do uso terapêutico de toxinas.....	4
2.1.2. Serpentes peçonhentas	6
2.1.3. Primeiras aplicações farmacológicas documentadas.....	8
2.2. Bases bioquímicas dos venenos de serpentes.....	9
2.2.1. Composição química.....	9
2.2.2. Mecanismos de ação das toxinas	10
2.3.3 Variabilidade entre espécies.....	10
2.3. Descobertas científicas e inovação em fármacos	11
2.3.1. Captopril e os inibidores da ECA: um marco brasileiro.....	11
2.3.2. Outras moléculas promissoras derivadas de venenos.....	12
2.3.3. Plataformas de triagem e biotecnologia aplicada	12
2.4. Aspectos éticos e ambientais da exploração de venenos	13
2.4.1. Conservação das espécies e biodiversidade.....	13
2.4.2. Ética na pesquisa com animais peçonhentos	14
2.4.3. Repartição de benefícios e justiça social.....	14
2.5. Aplicações clínicas atuais e perspectivas	15
2.5.1. Tratamentos cardiovasculares	15

2.5.2. Doenças autoimunes e câncer	16
2.5.3. Potenciais em neurociência e analgesia	16
2.5.4. Perspectivas e desafios	17
2.6. Considerações	17
3. Objetivos	19
3.1 Objetivo geral	19
3.2. Objetivos específicos	19
4. Materiais e métodos	20
4.1. Pesquisa dos dados	20
4.2. Análise dos dados.....	20
4.4. Aspectos éticos.....	20
5. Resultados	21
5.1. Aplicações	22
5.1.1. Oncológicas.....	22
5.1.2. Neurológicas	25
5.1.3 Psiquiátricas	26
5.1.4. Imunológicas.....	28
5.1.5. Cardíacas.....	29
5.1.6. Endocrinológicas.....	30
5.1.7. Trombolíticas e antitrombóticas	31
5.2. Atividades.....	32
5.2.1. Antiparasitárias	32
5.2.2. Antimicrobianas.....	34
5.2.3. Analgésicas	35
5.3. Fármacos aprovados derivados de venenos de serpentes.....	36



6. Discussão.....	38
7. Conclusões	44
8. Referências	46



LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Papiro de Ebers	5
Figura 2. Representantes dos principais grupos de serpentes no Brasil	8
Figura 3. Diagrama de Venn com a divisão de artigos duplicados nas diferentes plataformas.....	22



LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Comparativo entre os artigos encontrados e os artigos selecionados.	22
--	----

RESUMO

O presente trabalho tem como objetivo investigar o potencial terapêutico de compostos bioativos derivados de venenos de serpentes, com base em uma revisão de literatura sistematizada nas principais bases de dados científicas. Os venenos ofídicos são constituídos por uma diversidade de toxinas biologicamente ativas, que evoluíram para atuar em alvos moleculares específicos, o que lhes confere alto valor farmacológico. A revisão permitiu identificar classes relevantes de compostos, como fosfolipases A_2 (PLA_2), metaloproteinases, disintegrinas, L-aminoácido oxidases (LAAO), peptídeos bradicinina-potenciadores e neurotoxinas, cada qual com diferentes mecanismos de ação e aplicações clínicas potenciais. Foram identificadas aplicações terapêuticas promissoras nas áreas de oncologia, neurologia, cardiologia, endocrinologia, imunologia, infectologia, psiquiatria e dor crônica. Adicionalmente, a pesquisa evidenciou o desenvolvimento de fármacos já aprovados e utilizados clinicamente, como captopril, tirofiban, batroxobina e exenatida. Esses medicamentos representam exemplos concretos da translação entre conhecimento toxinológico e inovação farmacêutica. Por fim, o estudo avaliou o potencial de exploração da biodiversidade ofídica, destacando que muitas espécies ainda permanecem inexploradas do ponto de vista farmacológico. Conclui-se que os venenos de serpentes representam uma rica fonte de compostos bioativos com ampla aplicabilidade terapêutica. O desenvolvimento racional desses agentes depende de esforços multidisciplinares envolvendo biologia molecular, farmacologia, biotecnologia e ciência translacional. O investimento em pesquisa básica e aplicada pode resultar na ampliação do arsenal terapêutico disponível, beneficiando áreas da medicina que ainda carecem de soluções farmacológicas eficazes.

Palavras-chave: Venenos de serpente; Bioprospecção; Compostos bioativos; Potencial terapêutico; Toxinas animais.



ABSTRACT

This study aims to investigate the therapeutic potential of bioactive compounds derived from snake venoms, based on a systematized literature review conducted in the main scientific databases. Snake venoms are composed of a wide variety of biologically active toxins that have evolved to act on specific molecular targets, which gives them high pharmacological value. The review identified key classes of compounds such as phospholipases A₂ (PLA₂), metalloproteinases, disintegrins, L-amino acid oxidases (LAO), bradykinin-potentiating peptides, and neurotoxins, each with different mechanisms of action and potential clinical applications. Promising therapeutic applications were identified in oncology, neurology, cardiology, endocrinology, immunology, infectious diseases, psychiatry, and chronic pain. Additionally, the research highlighted the development of already approved and clinically used drugs, such as captopril, tirofiban, batroxobin, and exenatide. These medications represent concrete examples of the translational bridge between toxinological knowledge and pharmaceutical innovation. Finally, the study assessed the potential for exploring snake biodiversity, emphasizing that many species remain pharmacologically uninvestigated. It is concluded that snake venoms represent a rich source of bioactive compounds with broad therapeutic applicability. The rational development of these agents depends on multidisciplinary efforts involving molecular biology, pharmacology, biotechnology, and translational science. Investment in both basic and applied research may result in the expansion of the available therapeutic arsenal, benefiting medical fields that still lack effective pharmacological solutions.

Keywords: Snake Venoms; Drug Discovery; Biologically Active Substances; Pharmaceutical Preparations; Animal Toxins.



1. INTRODUÇÃO

A busca por novas terapias farmacológicas tem se tornado um imperativo diante dos desafios contemporâneos enfrentados pela medicina moderna. Entre eles, destacam-se o aumento de doenças crônicas não transmissíveis, a resistência crescente aos antimicrobianos e a limitação de tratamentos eficazes para enfermidades complexas como câncer, doenças neurodegenerativas, infecções virais emergentes e doenças cardiovasculares. Esses problemas têm impacto direto na saúde pública global, especialmente em países em desenvolvimento, onde o acesso a medicamentos inovadores ainda é restrito e a carga dessas doenças compromete significativamente os sistemas de saúde. Assim, torna-se urgente ampliar as fontes de prospecção de novas moléculas bioativas, com potencial terapêutico e segurança comprovada.

Nesse contexto, os venenos de serpentes emergem como fontes naturais ricas em compostos farmacologicamente ativos. Com uma composição altamente complexa e especializada, resultado de milhões de anos de evolução, os venenos ofídicos contêm proteínas e peptídeos que interagem de forma seletiva com receptores celulares, canais iônicos, enzimas e componentes do sistema imunológico e hemostático. Esses compostos desempenham múltiplas funções — como inibição da coagulação, modulação do sistema nervoso, indução de morte celular programada e ação antimicrobiana — e, por isso, têm despertado interesse crescente no campo da biotecnologia e da farmacologia (GASANOV et al., 2014; AGEITOS et al., 2022).

O exemplo histórico do captopril, um inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) desenvolvido a partir de uma bradicinina-potencializadora isolada do veneno da jararaca (*Bothrops jararaca*), abriu precedentes para a utilização racional de toxinas como protótipos de fármacos modernos. Desde então, outras moléculas derivadas de venenos de serpentes, como as disintegrinas, crotoxina, crotamina, L-aminoácido oxidases (LAOs) e fosfolipases A₂ (PLA₂), vêm sendo investigadas por sua eficácia no tratamento de cânceres resistentes, infecções bacterianas multirresistentes, doenças parasitárias negligenciadas, doenças neurodegenerativas como Alzheimer e Parkinson, e até em casos de distúrbios



tromboembólicos (MARTINS et al., 2015; BRZEZICKI et al., 2018; BADR et al., 2013; FALCAO et al., 2020).

Contudo, a tradução clínica desses compostos ainda é limitada. Apesar dos inúmeros relatos experimentais que atestam a eficácia e seletividade de diversas toxinas em modelos celulares e animais, poucas dessas moléculas alcançaram os ensaios clínicos ou se tornaram terapias aprovadas. A escassez de alternativas terapêuticas eficazes para doenças com alta morbimortalidade e impacto socioeconômico — como cânceres metastáticos, infecções por bactérias resistentes a múltiplas drogas, e doenças crônicas progressivas do sistema nervoso — expõe uma lacuna importante na ciência translacional.

Este trabalho tem como objetivo geral investigar o potencial farmacológico dos compostos bioativos extraídos de venenos de serpentes, com ênfase na identificação de seus mecanismos de ação e suas aplicações terapêuticas em diferentes áreas da medicina. A pesquisa pretende reunir evidências disponíveis na literatura científica para identificar os principais tipos de toxinas estudadas, analisar sua interação com alvos celulares, discutir as dificuldades para sua aplicação clínica e apontar perspectivas futuras para sua incorporação em terapias inovadoras.

A relevância deste estudo se fundamenta na urgência de encontrar novas soluções terapêuticas frente a problemas complexos de saúde pública e na valorização da biodiversidade como fonte estratégica para inovação científica e tecnológica. O desenvolvimento de medicamentos a partir de compostos naturais, especialmente aqueles com alta seletividade e potência biológica como os encontrados nos venenos de serpentes, representa uma oportunidade concreta de ampliar o acesso a tratamentos eficazes, seguros e potencialmente mais acessíveis em médio e longo prazo. Ao explorar esse potencial, a presente pesquisa pretende não apenas contribuir para o avanço do conhecimento científico, mas também fomentar a valorização da fauna como patrimônio biomédico e biotecnológico, com impactos diretos na promoção da saúde e na sustentabilidade da inovação farmacêutica.

Adicionalmente, este estudo estimula o debate interdisciplinar entre as áreas de toxicologia, farmacologia, biotecnologia e saúde pública, promovendo uma visão



integrada sobre os desafios e oportunidades no uso de produtos naturais como base para o desenvolvimento terapêutico. Por fim, a sistematização de evidências científicas sobre a eficácia e segurança dos compostos derivados de venenos de serpentes poderá orientar futuras pesquisas, investimentos e políticas de inovação, contribuindo para uma ciência mais conectada às necessidades sociais e às demandas de saúde coletiva.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

O uso de compostos derivados de venenos de serpentes tem sido objeto de crescente interesse científico nas últimas décadas. Se por um lado há um temor em relação à peçonha de serpentes, por outro lado estudos demonstram que estas substâncias possuem uma ampla gama de aplicações terapêuticas, em especial nas áreas cardiovascular, neurológica e oncológica (CALVETE, 2017). A natureza complexa dos venenos oferece uma rica fonte de moléculas bioativas, cuja ação seletiva e potente sobre alvos celulares torna esses compostos especialmente promissores para o desenvolvimento de novos fármacos (SERRANO et al., 2018).

Historicamente, a medicina tradicional já utilizava substâncias peçonhentas com fins terapêuticos, ainda que sem o conhecimento bioquímico necessário para compreender seus efeitos. No século XX, com os avanços da bioquímica e da farmacologia, iniciou-se a exploração sistemática dos venenos de serpentes para a produção de medicamentos, como o captopril, utilizado no tratamento da hipertensão arterial (FERREIRA, 1965).

2.1 Histórico

2.1.1. Registros antigos do uso terapêutico de toxinas

O uso terapêutico de venenos não é um fenômeno recente. Registros históricos mostram que civilizações antigas como os egípcios, chineses, indianos e gregos já faziam uso de substâncias derivadas de animais peçonhentos, sobretudo serpentes, como tratamento para diversas doenças, especialmente dores crônicas, epilepsia, infecções e inflamações (LI et al., 2004; WU, 2010). A medicina tradicional chinesa, por exemplo, fazia uso de preparados com extratos de veneno de cobra para tratar convulsões e doenças articulares (ZHANG et al., 2006; KATZUNG, 2018).

No Egito Antigo, manuscritos como o Papiro de Ebers (c. 1550 a.C.) (**Figura 1**) documentam o uso de toxinas em fórmulas terapêuticas. Tais práticas indicam um conhecimento empírico sobre os efeitos farmacológicos das toxinas animais, mesmo sem a compreensão dos seus mecanismos bioquímicos (NUNES, 2013). Entre os gregos, Hipócrates e Galeno discutiram o uso de toxinas em doses controladas,

prenunciando conceitos que mais tarde se desenvolveriam na farmacologia moderna (SCHECHTER, 2010).

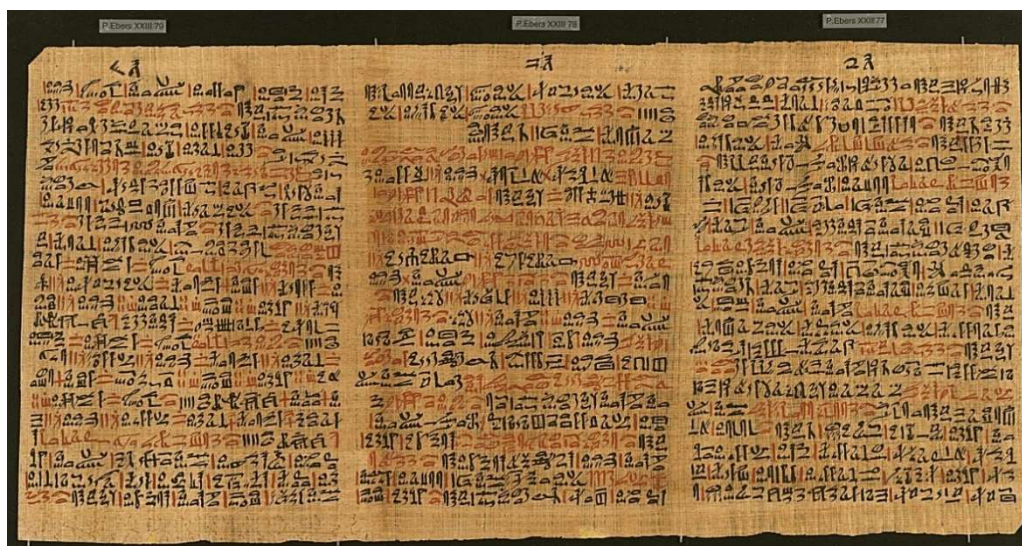


Figura 1. Papiro de Ebers Fonte: <https://museudouniversodafarmacia.com.br>

Segundo Lima (2019), o uso ritualístico e medicinal de venenos também era comum entre povos indígenas da América do Sul, que utilizavam extratos de peçonhas para fins de anestesia ou em práticas xamânicas de cura. Essas práticas ancestrais, embora muitas vezes desacreditadas pela medicina ocidental, fornecem evidências históricas da eficácia terapêutica de toxinas naturais.

Foi somente no século XIX, com o desenvolvimento da fisiologia experimental e da química orgânica, que os primeiros avanços significativos no entendimento das toxinas ocorreram. Pesquisadores como Claude Bernard investigaram os efeitos dos venenos sobre o sistema nervoso e muscular, demonstrando que compostos naturais podiam interferir seletivamente em funções fisiológicas (BAPTISTA et al., 2020).

No início do século XX, a bioquímica passou a revelar as estruturas moleculares de toxinas e seus modos de ação. Isso levou à compreensão de que os venenos de serpentes continham enzimas como fosfolipases, metaloproteínases e serino proteases, com alta especificidade por componentes celulares humanos (GUTIÉRREZ et al., 2009). Essa especificidade passou a ser vista não apenas como um perigo, mas como uma oportunidade para desenvolver terapias direcionadas.

A consolidação da farmacologia como ciência experimental permitiu, ainda, a criação de antídotos e o uso de toxinas modificadas como ferramentas para o estudo de receptores, canais iônicos e sistemas enzimáticos. Nesse contexto, os venenos se tornaram recursos valiosos para a investigação biomédica (KATZUNG, 2018).

2.1.2. Serpentes peçonhentas

As serpentes (subordem Serpentes ou Ophidia) constituem um dos grupos mais fascinantes e amplamente distribuídos da classe Reptilia. Elas estão presentes em todos os continentes, exceto na Antártida, e ocupam uma variedade de ambientes, de florestas tropicais a desertos, águas doces e, em alguns casos, ambientes marinhos. Estima-se que existam atualmente mais de 3.800 espécies de serpentes descritas cientificamente, distribuídas em cerca de 20 a 25 famílias (VITT; CALDWELL, 2014).

A diversidade das serpentes se expressa não apenas na quantidade de espécies, mas também em suas adaptações morfológicas, fisiológicas, comportamentais e ecológicas. Essa ampla diversificação é fruto de milhões de anos de evolução, que levaram à especialização de grupos em relação ao tipo de presa, ambiente ocupado e estratégias de predação (FRY et al., 2006; GREGO; GOMES, 2021).

As serpentes são agrupadas em famílias com base em características morfológicas e moleculares. Algumas das principais famílias incluem:

Typhlopidae, Leptotyphlopidae e Anomalepididae: Conhecidas como "cobras-cegas", são serpentes fossoriais de pequeno porte, com corpo cilíndrico, olhos rudimentares cobertos por escamas e cauda curta. Essas serpentes vivem sob o solo e alimentam-se predominantemente de insetos e larvas, especialmente de formigas e cupins. Estão amplamente distribuídas nas regiões tropicais do mundo, incluindo a América Latina (PETERS; OREJAS-MIRANDA, 1970).

Boidae: Inclui as serpentes conhecidas como jiboias e sucurs. São serpentes não peçonhentas, de grande porte e robustas, com adaptação à constrição de presas. O gênero *Eunectes*, que inclui a sucurs-verde (*Eunectes murinus*), é um dos maiores do mundo em massa corporal. O comportamento alimentar das boídeas está

associado à captura de grandes presas, como mamíferos e aves (VITT; CALDWELL, 2014; MARTINS; OLIVEIRA, 1998).

Pythonidae: Similar às Boidae em estrutura corporal e estratégia de predação, as pítons são encontradas principalmente na África, Ásia e Oceania. São também não peçonhentas e utilizam constrição para imobilizar suas presas. As espécies de pítons estão entre as mais longas serpentes do mundo, como a píton-reticulada (*Malayopython reticulatus*) (HENDERSON; POWELL, 2007).

Colubridae e Dipsadidae: São as maiores famílias de serpentes, compreendendo mais de 1.800 espécies. A maioria das colubrídeas é não peçonhenta e inofensiva ao ser humano, embora algumas possuam glândulas de veneno, como os gêneros *Boiga*, *Dispholidus* e *Thelotornis*. Seu sistema inoculador, porém, é ineficiente para causar envenenamento significativo em humanos, com raras exceções (FRY et al., 2006; ZUG et al., 2001).

Elapidae: Compreende serpentes peçonhentas com presas fixas anteriores (proteróglifas). O veneno dessas serpentes é predominantemente neurotóxico, atuando sobre o sistema nervoso e podendo causar paralisia respiratória. Entre os gêneros mais conhecidos estão *Micrurus* (cobras-corais), *Naja* (najas), *Oxyuranus* (taipans), *Dendroaspis* (mambas) e *Hydrophis* (serpentes marinhas) (WUSTER; THORPE, 1992).

Viperidae: Essa família é dividida em duas subfamílias principais: Viperinae, encontrada na Europa, Ásia e África, e Crotalinae, presente nas Américas e na Ásia. As serpentes dessa família têm presas longas, móveis (solenóglifas) e veneno com ação hemotóxica, miotóxica e citotóxica. Entre os principais gêneros estão *Bothrops*, *Bothrocophias*, *Bothriechis*, *Porthidium*, *Crotalus* e *Lachesis* (CAMPBELL; LAMAR, 2004; SANTOS-COSTA et al., 2020).

A expressão "serpentes de interesse médico" refere-se às espécies cuja picada pode resultar em efeitos clínicos significativos para os seres humanos, exigindo atenção médica urgente. No Brasil, quatro gêneros são considerados de maior relevância nesse aspecto: *Bothrops*, *Crotalus*, *Lachesis* e *Micrurus*, pertencentes às famílias Viperidae e Elapidae, respectivamente (FUNASA, 2001; NOGUEIRA et al., 2019; SILVA JR. et al., 2024) (**Figura 2**).



Figura 2. Representantes dos principais grupos de serpentes no Brasil. A. Jararacas (*Bothrops moojeni*); B. Cascavéis (*Crotalus durissus*); C. Cobras-corais (*Micrurus frontalis*); D. Surucucus (*Lachesis muta*). Fonte: Arquivo Naturae

2.1.3. Primeiras aplicações farmacológicas documentadas

Uma das primeiras aplicações documentadas com sucesso do veneno de serpente na farmacologia moderna ocorreu com a descoberta dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), a partir de pesquisas conduzidas no Brasil por Sérgio Ferreira e colegas nos anos 1960. O peptídeo bradicinina-potencializador, isolado do veneno de *Bothrops jararaca*, foi fundamental para o desenvolvimento do captopril, primeiro fármaco da classe dos inibidores da ECA (FERREIRA, 1965; ONO et al., 2013).

O sucesso do captopril demonstrou que os venenos podiam ser fonte de compostos farmacologicamente ativos com alta especificidade e potência. A partir desse marco, diversas instituições de pesquisa passaram a investir em estudos sistemáticos com toxinas animais. Além disso, o desenvolvimento tecnológico permitiu

a síntese e modificação das toxinas naturais, otimizando sua eficácia terapêutica e reduzindo seus efeitos colaterais (MACKESSY, 2010).

Ainda nas décadas de 1980 e 1990, surgiram medicamentos experimentais baseados em toxinas com ação anticoagulante, neuroprotetora e anticancerígena. Muitos deles passaram por testes clínicos e alguns foram aprovados para uso, como o anticoagulante eptifibatida, derivado da proteína disintegrina do veneno de cascavel (MARKLAND, 1998).

2.2. Bases bioquímicas dos venenos de serpentes

2.2.1. Composição química

Os venenos de serpentes são misturas complexas de proteínas, peptídeos, enzimas, lipídios e outros compostos bioativos com diferentes funções toxicológicas. Estima-se que até 90% da massa seca do veneno seja composta por proteínas, muitas das quais apresentam atividades enzimáticas (FOX; SERRANO, 2005). Entre os componentes mais comuns estão as metaloproteinases, serino proteases, fosfolipases A₂ (PLA₂), L-aminoácido oxidases (LAAO), lectinas e disintegrinas (GUTIÉRREZ et al., 2009).

A composição do veneno varia de acordo com fatores como a espécie da serpente, a idade, a dieta, a localização geográfica e até mesmo o estado fisiológico do animal. Essa variabilidade torna os venenos uma fonte rica de diversidade bioquímica e um alvo atrativo para a descoberta de fármacos (CALVETE, 2011). A aplicação de técnicas de proteômica nos últimos anos permitiu a caracterização mais precisa dos componentes do veneno, dando origem ao campo denominado "venômica" (JUAN-SALLÉS; SERRANO, 2017).

Além das proteínas, os venenos podem conter também íons metálicos como zinco e cálcio, que atuam como cofatores enzimáticos. A presença desses elementos influencia a estabilidade estrutural das toxinas e sua capacidade de interagir com alvos moleculares no organismo hospedeiro (DAGDA et al., 2013).

2.2.2. Mecanismos de ação das toxinas

As toxinas presentes nos venenos de serpentes atuam por mecanismos diversos, afetando estruturas celulares e vias metabólicas específicas. Algumas toxinas agem sobre o sistema nervoso, interferindo na liberação ou na recepção de neurotransmissores — como é o caso das neurotoxinas pré- e pós-sinápticas (HARVEY, 2011). Outras exercem efeitos sobre o sistema cardiovascular, promovendo alterações na pressão arterial, coagulação sanguínea ou permeabilidade vascular (MACKESSY, 2010).

As fosfolipases A_2 , por exemplo, atuam sobre a membrana plasmática das células, hidrolisando fosfolipídios e causando lise celular, inflamação e necrose (GIBBS; MACKESSY, 2009). Já as metaloproteinases de veneno são responsáveis por degradação da matriz extracelular, hemorragias e distúrbios na integridade vascular, sendo consideradas uma das principais responsáveis pelas lesões locais em acidentes ofídicos (SANCHES et al., 2012).

Algumas toxinas apresentam potencial terapêutico justamente por seus efeitos específicos. Disintegrinas, por exemplo, inibem a agregação plaquetária ao bloquear receptores de integrina em plaquetas, o que levou ao desenvolvimento de medicamentos anticoagulantes como a eptifibatida (MARKLAND, 1998). Essa ação seletiva é de grande interesse farmacológico, pois permite modular funções celulares específicas sem afetar outras vias fisiológicas.

2.3.3 Variabilidade entre espécies

A diversidade entre os venenos das diferentes espécies de serpentes é um fator crítico tanto para a toxicologia quanto para a farmacologia. Serpentes da família Viperidae, como *Bothrops* (jararacas) e *Crotalus* (cascavéis), possuem venenos predominantemente hemotóxicos, miotóxicos e proteolíticos, ricos em metaloproteinases e serino proteases. Já serpentes da família Elapidae, como *Micrurus* (cobras-corais) e *Naja* (cobra), têm venenos neurotóxicos, compostos por neurotoxinas de ação rápida e potente (CHIPPAUX, 2006).

Essa diferença de composição não apenas influencia o quadro clínico dos acidentes ofídicos, mas também o potencial terapêutico das toxinas. As toxinas



elapídicas, por exemplo, são estudadas para o desenvolvimento de analgésicos e bloqueadores neuromusculares, enquanto as viperídicas têm potencial em tratamentos cardiovasculares e inflamatórios (TAN et al., 2016).

Estudos comparativos com técnicas de transcriptômica e proteômica têm revelado variações intraespecíficas importantes, como observado em *Bothrops atrox*, cuja composição de veneno pode variar significativamente entre indivíduos de diferentes regiões da Amazônia (SALAZAR et al., 2018). Essa variabilidade também impõe desafios à produção de antivenenos, mas oferece oportunidades para a bioprospecção de novas moléculas com atividade terapêutica.

2.3. Descobertas científicas e inovação em fármacos

2.3.1. Captopril e os inibidores da ECA: um marco brasileiro

A descoberta do captopril representa um dos maiores marcos da farmacologia moderna e simboliza o sucesso do aproveitamento terapêutico de toxinas animais. O fármaco, amplamente utilizado no tratamento da hipertensão e da insuficiência cardíaca, foi desenvolvido a partir de estudos com o veneno da serpente *Bothrops jararaca*. Nos anos 1960, o farmacologista brasileiro Sérgio Henrique Ferreira demonstrou que o veneno da serpente amplificava a ação da bradicinina ao inibir sua degradação, apontando a presença de um inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA) (FERREIRA, 1965).

A partir desses achados, pesquisadores da Squibb Corporation (EUA), em colaboração com cientistas brasileiros, sintetizaram o captopril – o primeiro inibidor da ECA aprovado clinicamente. Este composto revolucionou o tratamento da hipertensão arterial e inspirou a criação de uma nova classe de medicamentos (OPIE, 1992). O caso do captopril é considerado um exemplo emblemático de bioprospecção bem-sucedida e fortaleceu o papel das toxinas como plataformas moleculares para o design racional de fármacos (FONSECA; DIAS, 2012).

Além do impacto clínico, o desenvolvimento do captopril demonstrou a importância das parcerias entre pesquisa acadêmica e indústria farmacêutica, além



de mostrar como a biodiversidade pode ser fonte de inovação terapêutica (KING, 2011).

2.3.2. Outras moléculas promissoras derivadas de venenos

Após o sucesso do captopril, diversas outras moléculas derivadas de venenos de serpentes foram estudadas e desenvolvidas para uso clínico. Um dos principais exemplos é a eptifibatida, um peptídeo sintético inspirado na disintegrina encontrada no veneno da cascavel (*Sistrurus miliarius*). Ela atua como inibidora da agregação plaquetária por bloquear o receptor GPIIb/IIIa e é utilizada na prevenção de eventos trombóticos em pacientes com síndromes coronarianas agudas (MARKLAND, 1998).

Outro exemplo é o tirofibano, derivado de uma toxina de víbora africana (*Echis carinatus*), com função semelhante à eptifibatida, mas estrutura não peptídica. Esses compostos reforçam a capacidade dos venenos de interagir seletivamente com alvos moleculares altamente regulados, tornando-os úteis para tratar doenças cardiovasculares (OGAWA et al., 2005).

Mais recentemente, o peptídeo contortostatina, isolado do veneno de *Agkistrodon contortrix contortrix*, mostrou propriedades antitumorais, sendo capaz de inibir a angiogênese e a migração de células cancerígenas em modelos experimentais (SWENSON et al., 2004). Esses efeitos têm motivado estudos clínicos para avaliar seu potencial como agente quimioterápico adjuvante.

Além disso, toxinas neuroativas presentes em venenos de elapídeos estão sendo estudadas para o tratamento de doenças neurológicas, como epilepsia, Alzheimer e dor neuropática (CALVETE, 2017; HARVEY, 2011).

2.3.3. Plataformas de triagem e biotecnologia aplicada

Os avanços em biotecnologia têm permitido a identificação mais rápida e precisa de toxinas com potencial terapêutico. Ferramentas como proteômica, transcriptômica e metabolômica vêm sendo amplamente utilizadas para catalogar e caracterizar os componentes ativos dos venenos (JUAN-SALLÉS; SERRANO, 2017). Técnicas de triagem de alto rendimento (high-throughput screening) também têm acelerado a seleção de compostos com atividade farmacológica relevante (DAS; VERMA, 2012).



A engenharia genética e a tecnologia do DNA recombinante têm permitido a produção de toxinas humanas recombinantes, reduzindo a necessidade de coleta animal e aumentando a precisão na modificação de suas propriedades farmacocinéticas (MACKESSY, 2010). Além disso, a nanotecnologia tem sido explorada para melhorar a biodisponibilidade e a seletividade dessas moléculas, reduzindo efeitos colaterais e aumentando a eficácia terapêutica (ROJAS et al., 2020).

Empresas e centros de pesquisa têm se unido em redes internacionais, como o projeto Venomics, financiado pela União Europeia, com o objetivo de sequenciar e estudar milhares de toxinas animais visando à produção de novos medicamentos (VIOLEAU, 2013). Essa abordagem sistêmica representa uma nova fronteira na pesquisa biomédica baseada na biodiversidade.

2.4. Aspectos éticos e ambientais da exploração de venenos

2.4.1. Conservação das espécies e biodiversidade

A exploração de venenos de serpentes para fins científicos e farmacológicos levanta importantes questões ambientais. O Brasil, por abrigar uma das maiores biodiversidades do planeta, é um dos principais países com potencial para a bioprospecção de toxinas. No entanto, a coleta indiscriminada e a perda de habitat natural colocam em risco diversas espécies peçonhentas, muitas das quais são fontes potenciais de compostos terapêuticos (BRASIL, 2021; VALDERRAMA et al., 2014).

Segundo levantamento do Instituto Chico Mendes de Conservação da Biodiversidade (ICMBio), várias espécies de serpentes brasileiras estão sob ameaça, especialmente devido à fragmentação de habitats, expansão agrícola e urbanização (ICMBio, 2020). Isso implica a necessidade de políticas públicas de conservação e uso sustentável da fauna, com foco em práticas que equilibrem o desenvolvimento científico e a preservação ambiental.

A bioprospecção responsável, portanto, deve estar alinhada com os princípios da Convenção sobre Diversidade Biológica (CDB), que estabelece diretrizes para o uso sustentável dos recursos genéticos e a repartição justa dos benefícios derivados de sua utilização (CDB, 1992). Instituições de pesquisa têm a responsabilidade de



garantir que a coleta de espécimes não afete populações naturais e que os conhecimentos gerados retornem em forma de benefícios para a conservação local.

2.4.2. Ética na pesquisa com animais peçonhentos

A pesquisa com venenos exige a manipulação de serpentes vivas para extração do material biológico, o que coloca desafios éticos relevantes. Os protocolos devem seguir rigorosamente as normas do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e os princípios dos 3Rs: Redução, Refinamento e Substituição de modelos animais (CONCEA, 2016).

As boas práticas recomendam que as serpentes sejam mantidas em condições adequadas de cativeiro, com alimentação, climatização e monitoramento veterinário adequados, visando garantir o bem-estar animal durante sua permanência em instituições de pesquisa ou centros de produção de soros (SANTOS et al., 2015).

Além disso, os processos de extração de veneno devem ser realizados por profissionais treinados, minimizando o sofrimento dos animais e garantindo a obtenção de toxinas de forma ética e segura (LEITE; FURTADO, 2013). Diversos centros de pesquisa, como o Instituto Butantan (IBSP) e a Fundação Ezequiel Dias (FUNED), seguem protocolos estabelecidos internacionalmente, promovendo a criação de biotérios certificados.

Com o avanço das biotecnologias, alternativas vêm sendo desenvolvidas para reduzir o uso de animais vivos, como a produção de toxinas recombinantes e o uso de bancos genéticos e proteômicos. Essas tecnologias permitem a replicação de componentes bioativos em laboratório, abrindo espaço para o desenvolvimento de medicamentos sem a necessidade de coleta contínua de veneno (HARRISON et al., 2021).

2.4.3. Repartição de benefícios e justiça social

Outro aspecto fundamental no uso de recursos naturais como venenos de serpentes é a repartição justa e equitativa dos benefícios, conforme previsto no Protocolo de Nagoya, um tratado internacional que regula o acesso a recursos genéticos e o compartilhamento de seus benefícios (NAGOYA, 2010). Quando substâncias extraídas da biodiversidade local resultam em inovações farmacêuticas,



é necessário que parte dos lucros ou dos ganhos sejam revertidos em ações para as comunidades locais e para a preservação ambiental.

No Brasil, esse tema é regulamentado pela Lei nº 13.123/2015, conhecida como Lei da Biodiversidade. A norma determina que o uso de componentes do patrimônio genético ou do conhecimento tradicional associado seja submetido ao Cadastro Nacional de Acesso ao Patrimônio Genético (SisGen), garantindo transparência e rastreabilidade (BRASIL, 2015).

A ausência de repartição de benefícios ou a biopirataria — quando recursos naturais são explorados sem autorização — constitui uma grave violação dos princípios éticos e legais da pesquisa científica. Por isso, a cooperação entre cientistas, comunidades tradicionais e órgãos governamentais é essencial para assegurar que o uso dos venenos ocorra de forma justa, sustentável e legalmente protegida (SANTOS; ALMEIDA, 2017).

2.5. Aplicações clínicas atuais e perspectivas

2.5.1. Tratamentos cardiovasculares

Os venenos de serpentes têm se mostrado particularmente eficazes no desenvolvimento de fármacos voltados ao sistema cardiovascular. Como já mencionado, o captopril foi pioneiro nesse campo, abrindo caminho para o uso de peptídeos naturais como inibidores de enzimas envolvidas na regulação da pressão arterial (FERREIRA, 1965; OPIE, 1992). Outros compostos com ação anticoagulante e antiagregante plaquetária, como a eptifibatida e o tirofibrano, são hoje amplamente utilizados na prevenção e tratamento de infartos e síndromes coronarianas agudas (MARKLAND, 1998; OGAWA et al., 2005).

Estudos recentes demonstram que certas metaloproteínases de venenos viperídeos têm ação sobre fatores da coagulação, podendo atuar como anticoagulantes ou coagulantes seletivos, dependendo do contexto clínico (GUTIÉRREZ et al., 2009). Essa dualidade permite pensar em toxinas que modulam a coagulação em pacientes com distúrbios hemorrágicos ou trombóticos.

Há também evidências promissoras de que algumas toxinas afetam canais de cálcio e potássio em células musculares lisas, influenciando a contratilidade arterial.

Isso pode gerar novos anti-hipertensivos mais seletivos e com menos efeitos colaterais que os atuais (HARVEY, 2011; DAS; VERMA, 2012).

2.5.2. Doenças autoimunes e câncer

A atuação das toxinas sobre o sistema imunológico tem despertado interesse para o tratamento de doenças autoimunes. Algumas lectinas e fosfolipases A_2 modulatórias encontradas em venenos de serpentes possuem propriedades imunossupressoras e anti-inflamatórias, mostrando-se eficazes em modelos experimentais de esclerose múltipla, lúpus e artrite reumatoide (GIBBS; MACKESSY, 2009; CALVETE, 2017).

No campo da oncologia, disintegrinas e metaloproteinases têm sido estudadas por sua capacidade de inibir a migração e a angiogênese tumoral. A contortostatina, por exemplo, impede a adesão de células tumorais à matriz extracelular, o que limita sua proliferação e metástase (SWENSON et al., 2004). Em modelos murinos, ela se mostrou eficaz contra câncer de mama, melanoma e glioblastoma, sugerindo possível uso como adjuvante à quimioterapia (ROJAS et al., 2020).

Toxinas que induzem apoptose seletiva em células cancerígenas também estão sendo avaliadas como agentes direcionados, especialmente quando encapsuladas em nanopartículas ou ligadas a anticorpos monoclonais (KING, 2011).

2.5.3. Potenciais em neurociência e analgesia

A neurotoxicidade característica dos venenos de elapídeos, tradicionalmente vista como prejudicial, tem se revelado promissora na farmacologia neurológica. Diversas neurotoxinas de venenos de *Naja*, *Micrurus* e *Dendroaspis* demonstram afinidade seletiva por receptores colinérgicos, nicotínicos e canais iônicos, sendo estudadas como modelos para tratar distúrbios como epilepsia, dor crônica e doenças neurodegenerativas (HARVEY, 2011; TAN et al., 2016).

A α -cobratoxina, por exemplo, tem sido testada como analgésico potente, sem os efeitos aditivos dos opioides tradicionais. Pesquisas em modelos animais mostraram que seu efeito antinociceptivo ocorre sem desenvolvimento de tolerância ou dependência (ZHANG et al., 2006).



Além disso, novas tecnologias de entrega, como nanotoxinas e vetores virais que transportam genes de toxinas modificadas, estão ampliando as possibilidades de aplicação terapêutica segura dessas moléculas em doenças como Parkinson e Alzheimer (HARRISON et al., 2021).

2.5.4. Perspectivas e desafios

O futuro da farmacologia baseada em venenos está intimamente ligado ao avanço das tecnologias de identificação molecular, síntese peptídica e engenharia genética. Combinadas à inteligência artificial e ao aprendizado de máquina, essas tecnologias permitem prever, modelar e otimizar interações entre toxinas e alvos biológicos, acelerando o desenvolvimento de novos medicamentos (KING, 2011; VIOLEAU et al., 2013).

Contudo, desafios permanecem. A dificuldade de padronização das amostras, a toxicidade em doses terapêuticas, os altos custos de purificação e a resistência regulatória são obstáculos a serem superados. Ademais, a escassez de ensaios clínicos com toxinas promissoras limita sua validação e aplicação generalizada.

Apesar disso, os venenos de serpentes continuam sendo uma das mais ricas fontes naturais de bioativos, com potencial ainda inexplorado. A integração entre ciência básica, biotecnologia e política pública será essencial para transformar essa riqueza natural em benefícios concretos para a saúde humana.

2.6. Considerações

O estudo dos venenos de serpentes ao longo da história evoluiu de práticas empíricas e rudimentares para uma sofisticada abordagem científica multidisciplinar, reunindo conhecimentos da bioquímica, farmacologia, toxicologia, biotecnologia e medicina translacional. A biodiversidade das toxinas ofídicas representa uma das mais promissoras fronteiras da ciência biomédica, oferecendo compostos com elevada seletividade, potência e aplicabilidade clínica.

Entre as contribuições mais relevantes destaca-se o desenvolvimento do captopril, um marco histórico na farmacologia cardiovascular que exemplifica o potencial terapêutico oculto nos venenos. Esse sucesso motivou o investimento em outras moléculas, como disintegrinas e neurotoxinas, que atualmente estão em testes



ou já são utilizadas no tratamento de doenças cardiovasculares, oncológicas, autoimunes e neurológicas.

Por outro lado, a exploração dos venenos de serpentes não está isenta de desafios éticos, ecológicos e regulatórios. A conservação das espécies, o respeito ao bem-estar animal e a repartição justa de benefícios com comunidades e países detentores da biodiversidade são pilares éticos que devem guiar toda pesquisa responsável.

As perspectivas futuras são promissoras. A integração entre novas tecnologias de triagem molecular, engenharia genética, nanotecnologia e inteligência artificial tende a acelerar a descoberta e o desenvolvimento de novos fármacos a partir de toxinas animais. Contudo, esse avanço deve ser equilibrado com políticas públicas de conservação e com um marco legal que assegure a equidade no acesso aos benefícios.

Os venenos de serpentes deixaram de ser apenas uma ameaça à vida humana para se tornarem aliados poderosos na busca por tratamentos eficazes e inovadores, consolidando-se como um dos campos mais férteis da farmacologia do século XXI.



3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Realizar um levantamento bibliográfico sobre fármacos derivados de componentes de venenos de serpentes entre 1960 e 2025.

3.2. Objetivos específicos

3.2.1. Realizar um levantamento bibliográfico sobre fármacos derivados de componentes de venenos de serpentes nas bases de dados disponíveis e mais abrangentes.

3.2.2. Identificar e classificar as categorias de componentes de acordo com sua possível ação e aplicação: ação hipotensora, antimicrobiana, antiparasitária, antitumoral, neurológica, analgésica, imunológica e outras.

3.2.3. Descrever os processos desenvolvidos, desde os estudos primários, prospecção e desenvolvimento.

3.2.4. Avaliar o potencial de pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos em contraste com a diversidade de espécies conhecidas e disponíveis.



4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Pesquisa dos dados

Para a pesquisa foram consultadas as bases de dados *PubMed*, *Scopus*, *Scielo* e *Web of Science* utilizando os termos (("snake venom*" OR "snake toxin*") OR ("Ophidic Venom*" OR "Ophidic Toxin*")) AND (("drug development" OR drug*) OR (pharmac* OR therap*) OR ("bioactive compound*" OR medicin*)).

4.2. Análise dos dados

Para a análise dos dados, os critérios de seleção e elegibilidade para inclusão das produções científicas correspondeu àqueles publicados na íntegra e de forma gratuita, na língua inglesa ou portuguesa, entre os anos de 1960 e 2025. Como critérios de inclusão para garantir a relevância e a qualidade do material analisado foram selecionados os trabalhos que correspondem ao tema norteador da pesquisa, dentro do recorte temporal estabelecido e redigidos em português ou inglês. Como critérios de exclusão foram adotados: artigos em duplicata, artigos que abordam outras espécies diferentes das serpentes, artigos que não abordavam diretamente a aplicação terapêutica de compostos derivados de venenos de serpentes e artigos que focavam na elaboração de soros antiofídicos.

4.3. Aspectos éticos

Os dados foram coletados com finalidade exclusiva de produção científica, respeitando a norma brasileira regulamentadora e o comprometimento com a citação dos autores referenciados.



5. RESULTADOS

Foram encontrados, no dia 07/05/2025, nas plataformas: 7365 artigos – *PubMed*; 12169 artigos - *Scopus*; 5219 artigos – *Web of Science*; 0 – *Scielo*. Totalizando 24753 artigos nas diferentes bases de dados. A próxima etapa foi eliminar artigos duplicados dentro de uma mesma base de dados ou entre as diferentes bases, para isso foi utilizado o software RStudio, que a partir de um script gerado por inteligência artificial (ferramenta ChatGPT), pôde separar, por meio do título, os artigos que estariam duplicados e criar uma tabela com apenas os artigos únicos, totalizando 11219 artigos, sendo esses: 2447 – *PubMed*; 6950 – *Scopus*; 1822 – *Web of Science* (**Figura 3**). Após a análise, restaram 88 artigos para elaboração da revisão de literatura (**Gráfico 1**).

Na revisão de literatura foram identificados estudos relativos ao uso de moléculas extraídas de venenos de serpentes nas mais diversas áreas da medicina e suas aplicações práticas. Os resultados foram, então, organizados segundo as principais aplicações encontradas na literatura, o que corresponde a aplicações oncológicas, neurológicas, cardiológicas, psiquiátricas, analgésicas, endocrinológicas, imunológicas, antimicrobianas e antiparasitárias, além das propriedades hipotensoras e antitrombóticas.

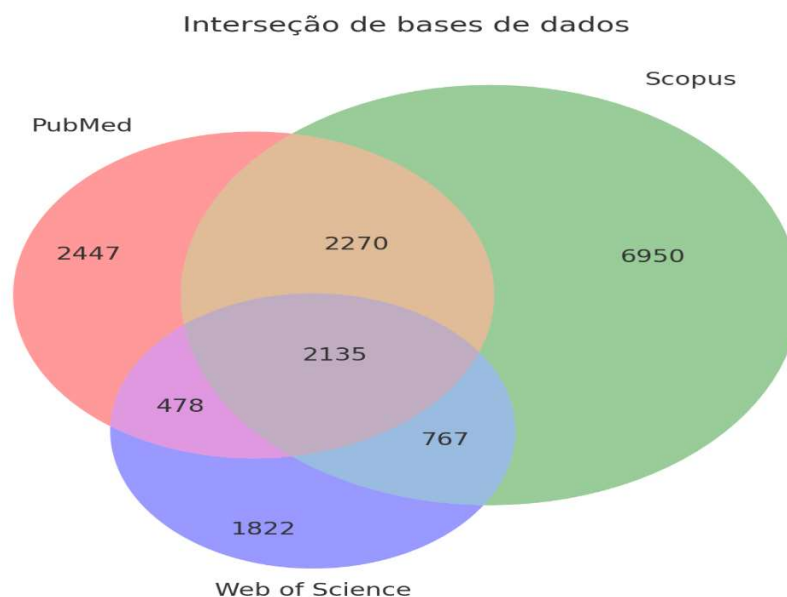


Figura 3. Diagrama de Venn com a divisão de artigos duplicados nas diferentes plataformas.
Fonte: Elaboração dos autores.

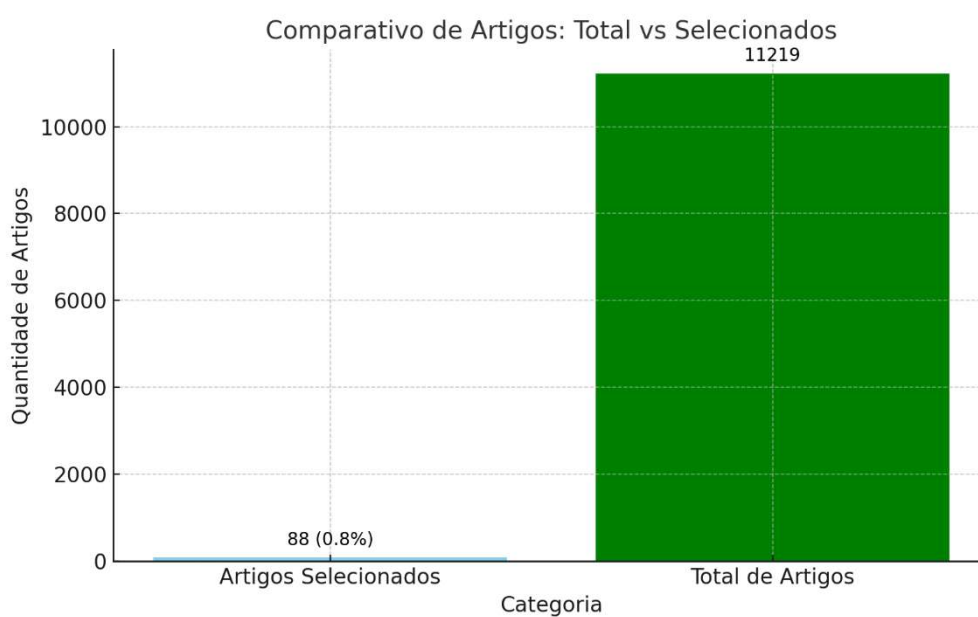


Gráfico 1. Comparativo entre os artigos encontrados e os artigos selecionados. Fonte: Elaboração dos autores.

5.1. Aplicações

5.1.1. Oncológicas

Diversas pesquisas reunidas no presente trabalho demonstram o potencial terapêutico de compostos oriundos de venenos de serpentes no tratamento do câncer. Esses compostos apresentam mecanismos diversos, como indução de apoptose, inibição da proliferação celular, bloqueio da angiogênese e interferência na migração e invasão tumoral.

Um exemplo destacado é o uso do veneno da serpente *Walterinnesia aegyptia* (WEV), que demonstrou eficácia em células de câncer de próstata. Quando administrado isoladamente ou conjugado a nanopartículas de sílica (WEV+NP), observou-se redução da viabilidade de células tumorais PC3, LNCaP e de amostras primárias humanas, com valores de IC₅₀ de 10 µg/mL (WEV) e 5 µg/mL (WEV+NP). Além disso, WEV+NP reduziu a expressão de receptores de quimiocinas (CXCR3, CXCR4, CXCR5 e CXCR6), inibiu a proliferação celular mediada por EGF, promoveu alteração no ciclo celular e induziu apoptose. Foi evidenciada também a redução de proteínas antiapoptóticas (Bcl-2, Bcl-XL e Mcl-1) e o aumento de proteínas pró-apoptóticas (Bak, Bax e Bim), com alteração do potencial de membrana mitocondrial (BADR et al., 2013).

Disintegrinas, pequenas proteínas presentes no veneno de serpentes, também foram amplamente estudadas. A contortostatina (CN), isolada do veneno da *Agkistrodon contortrix*, demonstrou potente ação anti-invasiva, antiadesiva e antiangiogênica em modelos in vitro e in vivo. CN atua sobre integrinas como $\alpha\beta3$, $\alpha\beta5$ e $\alpha5\beta1$, impedindo a adesão celular. Quando administrada por via intravenosa em sistema de liberação lipossomal, apresentou resultados eficazes contra cânceres de mama e ovário em modelos murinos (SWENSON et al., 2005).

Outra disintegrina promissora é a salmosina, extraída do veneno de serpente coreana. Estudos com células SK-Mel-2 (melanoma humano) demonstraram que a salmosina inibiu a adesão celular ao colágeno desnaturado e à vitronectina, bloqueando integrinas αv . A ação inibitória foi dose-dependente e estatisticamente significativa ($p < 0,05$), e envolveu a indução de apoptose. O efeito foi similar ao observado com anticorpos monoclonais anti-integrina $\alpha\beta3$ e peptídeos RGD sintéticos, sugerindo que a salmosina age bloqueando a via de sinalização de sobrevivência mediada por integrinas (CHUNG et al., 2003).

O peptídeo disintegrina echistatina, quando combinado à cisplatina, aumentou a sensibilidade de células de câncer de mama MDA-MB-231 à morte por apoptose, com inibição mais significativa da biossíntese de colágeno e maior ativação de vias como NF- κ B e inibição de AKT e ERK, em comparação ao uso isolado da cisplatina. O estudo reforça a eficácia de tratamentos combinados com disintegrinas e quimioterápicos, capazes de superar a resistência intrínseca das células tumorais (CZARNOMYSY et al., 2017).

Outro destaque é o uso da toxina Crotoxina (CrTX), principal componente do veneno da *Crotalus durissus terrificus*, que demonstrou inibir a proliferação de células de câncer de pulmão (SK-MES-1), por meio da indução de apoptose e autofagia mediadas pela via de sinalização p38 MAPK. Houve parada do ciclo celular na fase S, aumento da expressão de caspase-3 clivada, elevação de LC3-II e Beclin 1 e redução de p62 (HAN et al., 2014).

A BnSP-6, uma PLA₂ do tipo Lys-49 isolada do veneno da *Bothrops pauloensis*, apresentou efeito citotóxico seletivo contra células MDA-MB-231 (mama), induzindo apoptose precoce e tardia, além de estimular a expressão de genes supressores tumorais como TP53 e BRCA2. Também foi observada inibição da migração e adesão celular, reforçando seu potencial antiangiogênico e antimetastático (AZEVEDO et al., 2016).

O peptídeo Bj-PRO-10c, isolado do veneno da *Bothrops jararaca*, demonstrou efeito antimetastático em modelos de neuroblastoma, reduzindo a proliferação celular, interferindo na reorganização do citoesqueleto de actina e diminuindo a eficiência de implantação em nichos metastáticos. Tal ação é mediada pelo aumento sustentado de óxido nítrico (NO) no microambiente tumoral (COUTINHO et al., 2023).

Estudos com o veneno da *Echis coloratus* mostraram efeitos antitumorais inflamatórios em linhas celulares de câncer de cólon (LoVo, HT-29, HCT-116), com aumento de citocinas anti-tumorais (IL-1RA, IL-7, IL-9, IL-15) e redução de mediadores pró-tumorais (IL-1 β , MCP-1, RANTES, G-CSF, PDGF-AA) (DAGHESTANI et al., 2020).

O peptídeo Cytotoxin-II, derivado do veneno da *Naja naja*, apresentou potente efeito citotóxico contra células de câncer de mama MCF-7. A apoptose foi induzida via

geração de espécies reativas de oxigênio (ROS), dano mitocondrial, liberação de citocromo c, ativação de caspase-9 e redução do potencial de membrana mitocondrial. O efeito foi superior ao da cisplatina em doses menores (EBRAHIM et al., 2014).

Além disso, a MipLAAO, uma L-aminoácido oxidase isolada do veneno da *Micrurus mipartitus*, induziu apoptose seletiva em células de leucemia T (Jurkat), via produção de H_2O_2 , ativação de PUMA, p53, fosforilação de c-JUN e expressão de caspase-3, sem afetar linfócitos periféricos normais (BEDOYA-MEDINA et al., 2019).

Por fim, a disintegrina Rhodocetin, extraída do veneno da *Calloselasma rhodostoma*, inibiu funções mediadas por integrina $\alpha_2\beta_1$ em células tumorais, bloqueando a adesão ao colágeno tipo I e interferindo diretamente na invasão tumoral estromal (EBLE et al., 2001).

Esses resultados reforçam o potencial terapêutico dos venenos ofídicos no combate ao câncer, destacando a eficácia de seus compostos no controle da progressão tumoral, metástase e angiogênese. A associação com sistemas de liberação como nanopartículas ou lipossomos tem se mostrado promissora para aumentar a eficácia e a seletividade dos tratamentos.

5.1.2. Neurológicas

Diversos estudos têm demonstrado que componentes bioativos extraídos de venenos de serpentes apresentam potenciais efeitos neuroprotetores e neurotróficos, especialmente no contexto de doenças neurodegenerativas como Parkinson e Alzheimer. Um dos principais achados refere-se a um peptídeo isolado da fração Ba-IV do veneno de *Bothrops atrox*, cuja sequência foi identificada como Glutâmico-Valina-Triptofano. Em modelo celular de doença de Parkinson induzido por MPP⁺ em células PC12, esse peptídeo foi capaz de reduzir significativamente a morte celular, efeito atribuído à inibição das caspases-9 e -3, além de promover crescimento de neuritos, sugerindo um mecanismo associado à neuroplasticidade (DE SOUZA et al., 2018; MARTINS et al., 2015).

Em modelo experimental de Alzheimer, induzido por injeções intracerebroventriculares de peptídeo A β 25–35 em ratos, observou-se que a administração sistêmica de pequenas doses do veneno de *Macrovipera lebetina*

resultou em efeitos neuroprotetores evidentes. Houve aumento na densidade de neurônios nas regiões CA1 e CA3 do hipocampo, normalização de vias metabólicas, intensificação da fosforilação dependente de cálcio e uma resposta sináptica mais robusta após estimulação tetânica do córtex entorrinal. Adicionalmente, houve redução nos níveis de estresse oxidativo nos tecidos afetados pela beta-amiloide, reforçando o potencial terapêutico de frações do veneno dessa serpente para modulação das alterações neuropatológicas associadas à doença de Alzheimer (GHAZARYAN et al., 2017).

A literatura também aponta o uso promissor de toxinas de mamba no tratamento de sintomas cognitivos associados à doença de Alzheimer, por meio da modulação dos receptores muscarínicos de acetilcolina. Estudos *in silico* demonstraram que toxinas como dendrotoxinas e toxinas muscarínicas, oriundas de diferentes espécies de *Dendroaspis*, apresentam afinidade de ligação com os receptores M2 e M4, os quais são relevantes para a neurotransmissão colinérgica. A interação entre essas toxinas e os resíduos dos sítios ativos dos receptores sugere sua atuação como potenciais antagonistas, oferecendo uma estratégia molecular alternativa para o manejo de déficits cognitivos (WAQAR et al., 2015).

Esses achados reforçam a versatilidade dos venenos de serpentes como fonte de biomoléculas com propriedades farmacológicas relevantes para doenças neurodegenerativas, destacando sua aplicação em modelos experimentais e análises computacionais como ferramentas valiosas no desenvolvimento de novos fármacos.

5.1.3 Psiquiátricas

Estudos recentes demonstram que peptídeos derivados do veneno de *Bothrops jararaca* apresentam potencial terapêutico para transtornos psiquiátricos, especialmente aqueles relacionados à ansiedade e à depressão. Um desses compostos, o heptapeptídeo Bj-PRO-7a, promoveu efeitos ansiolíticos e antidepressivos em ratos espontaneamente hipertensos (SHR) e em ratos normotensos, com aumento da exploração e da locomoção em testes comportamentais. Esses efeitos foram revertidos por antagonistas de receptores colinérgicos muscarínicos do subtipo M1 (PZP), indicando que sua ação envolve vias centrais mediadas por receptores M1, amplamente distribuídos em regiões cerebrais



relacionadas ao comportamento, como córtex pré-frontal, amígdala, hipocampo e estriado (TURONES et al., 2019).

A hipótese de que o peptídeo atravessa a barreira hematoencefálica foi sustentada por dados de biodistribuição de peptídeos análogos (como o Bj-PRO-10c) em encéfalos de camundongos após administração periférica. A estrutura lipofílica do Bj-PRO-7a, com anéis benzênicos em sua composição, favorece esse processo, permitindo-lhe alcançar receptores centrais e modular funções neurológicas. Além da via colinérgica, os efeitos comportamentais do peptídeo também dependem da integridade das vias catecolaminérgicas. A depleção de catecolaminas (dopamina, adrenalina e noradrenalina) por meio da inibição da tirosina hidroxilase (via AMPT) aboliu os efeitos ansiolíticos e reduziu os efeitos antidepressivos do Bj-PRO-7a, sugerindo um envolvimento funcional do sistema dopaminérgico e noradrenérgico (TURONES et al., 2019).

A reversão dos efeitos pelo antagonismo de receptores dopaminérgicos (via CLP) também reforça essa hipótese, sugerindo que o peptídeo aumenta a transmissão dopaminérgica em sistemas mesolímbicos e mesocorticais, áreas implicadas na modulação da motivação, humor e comportamento exploratório. Ainda que o papel central dos receptores M1 tenha sido evidenciado, a ação do Bj-PRO-7a também pode envolver outros sistemas neurotransmissores, como os glutamatérgico, gabaérgico e oxidonitrérgico. Estudos anteriores indicaram que esse peptídeo ativa vias intracelulares mediadas por óxido nítrico (NO), e o aumento de NO central é conhecido por modular a liberação de glutamato, GABA, acetilcolina e serotonina — neurotransmissores fundamentais na regulação do comportamento afetivo e cognitivo.

Portanto, o Bj-PRO-7a emerge como um candidato promissor para o desenvolvimento de fármacos psiquiátricos inovadores, atuando por meio de múltiplas vias neuromodulatórias com potencial de apresentar menos efeitos colaterais do que os fármacos atualmente disponíveis, como sedação, déficit cognitivo e dependência. Sua ação combinada sobre os sistemas colinérgico e catecolaminérgico, com impacto comportamental validado por modelos experimentais, sugere a viabilidade de sua aplicação terapêutica em distúrbios como ansiedade e depressão.

5.1.4. Imunológicas

As moléculas isoladas de venenos de serpentes também têm demonstrado atividades imunomoduladoras relevantes, atuando tanto na modulação da resposta imune inata quanto adaptativa. Um exemplo é a lectina BjcuL, isolada do veneno de *Bothrops jararacussu*, que se liga especificamente a resíduos de β -D-galactose. Apesar de não apresentar toxicidade para células mononucleares de sangue periférico humano (PBMCs), BjcuL foi capaz de inibir sua proliferação e induzir a produção de espécies reativas de oxigênio como ânion superóxido e peróxido de hidrogênio. A análise fenotípica demonstrou que a lectina interage com monócitos, células B, células natural killer (NK) e subpopulações de linfócitos T, promovendo a liberação de citocinas inflamatórias como IL-6 e TNF- α , além da citocina anti-inflamatória IL-10. Observou-se que as células NK e os monócitos foram os principais produtores de TNF- α , enquanto a IL-10 foi secretada majoritariamente por células TCD4⁺ e T reguladoras, demonstrando uma ação imunomoduladora bifásica (PIRES et al., 2019).

Outro composto de interesse imunológico é o Cobra Venom Factor (CVF), um análogo funcional da fração C3 do sistema complemento. Em modelo experimental de lesão pulmonar induzida por isquemia e reperfusão (I/R), a depleção do complemento por meio do CVF levou à redução significativa dos níveis plasmáticos e alveolares de C3 e CH50, resultando em menor ativação do sistema complemento. Essa inibição foi acompanhada por uma menor expressão de citocinas inflamatórias como IL-1 β , IL-6 e TNF- α , bem como da enzima lisossomal mieloperoxidase (MPO), marcador da infiltração de neutrófilos. Além disso, a administração de CVF preservou a integridade da barreira hemato-alveolar, reduzindo a razão peso seco/úmido dos pulmões e a expressão de proteínas associadas à lesão estrutural, como ICAM-1, MMP-2 e MMP-9, ao mesmo tempo que manteve os níveis da proteína de junção ZO-1. Esses achados indicam que o CVF pode exercer efeito protetor contra inflamação exacerbada e danos teciduais induzidos por I/R, embora seu uso clínico ainda enfrente limitações relacionadas à imunossupressão sistêmica e à falta de especificidade tecidual (HAIHUA et al., 2018).



Esses resultados reforçam o potencial de moléculas derivadas de venenos de serpentes como agentes imunomoduladores com aplicações terapêuticas promissoras, seja atenuando respostas inflamatórias em condições críticas ou modulando seletivamente a liberação de citocinas para reequilibrar a resposta imune.

5.1.5. Cardíacas

As pesquisas reunidas revelam que peptídeos derivados de venenos de serpentes podem apresentar importantes efeitos cardioprotetores e antiarrítmicos, especialmente em contextos de isquemia e reperfusão miocárdica.

Um exemplo promissor é a sarafotoxina 6c, um peptídeo isolado de veneno de serpente com homologia estrutural à endotelina-1, que atua seletivamente sobre os receptores ETB. Em modelo de isquemia/reperfusão em corações de coelhos anestesiados, a administração prévia de sarafotoxina 6c promoveu redução significativa do tamanho do infarto e da incidência de arritmias graves, como fibrilação e taquicardia ventricular sustentadas. O efeito protetor foi associado à ativação dos canais mitocondriais de potássio sensíveis ao ATP (mitoKATP), uma vez que o bloqueio desses canais com 5-HD aboliu os efeitos cardioprotetores, enquanto o bloqueio dos canais sarcolemmais com HMR1883 não apresentou o mesmo impacto (DAS et al., 2007).

A atuação da sarafotoxina 6c também foi mediada pela liberação de óxido nítrico (NO), um importante modulador da função mitocondrial e da vasorreatividade cardíaca. A inibição da síntese de NO reduziu os benefícios observados, indicando que a interação entre NO e canais mitoKATP é essencial para os efeitos protetores. Além disso, foi observada preservação dos estoques de ATP e fosfatos de alta energia no miocárdio isquêmico e reperfundido, diminuição de danos oxidativos e melhora no aproveitamento energético durante a reperfusão.

Esses resultados indicam que a sarafotoxina 6c pode atuar não apenas como protetora da integridade estrutural e funcional do miocárdio, mas também como moduladora do estresse oxidativo, metabolismo energético e atividade elétrica cardíaca, o que a torna um candidato de interesse para o desenvolvimento de terapias contra lesões cardíacas isquêmicas.

Diversos estudos evidenciam que toxinas isoladas de venenos de serpentes possuem efeitos hipotensores e vasorrelaxantes com mecanismos diversos, incluindo ação direta sobre o músculo liso vascular, liberação de mediadores endógenos e inibição enzimática.

Um exemplo notável é o estudo com frações purificadas de fosfolipases A₂ (PLA₂) extraídas do veneno da *Oxyuranus scutellatus* (taipan da Papua). As frações OSC3a e OSC3b induziram hipotensão significativa em ratos anestesiados e relaxamento em preparações vasculares in vitro. A administração repetida atenuou os efeitos, sugerindo taquifilaxia mediada por depleção de mediadores endógenos. A pré-administração de indometacina e de antagonistas de histamina (mepiramina) reduziu a resposta hipotensora, indicando envolvimento de prostaglandinas e histamina. A fração OSC3a agiu tanto em artérias com endotélio íntegro quanto denudado, sugerindo efeito direto no músculo liso, enquanto OSC3b demonstrou dependência endotelial. As sequências N-terminais dessas PLA₂s mostraram homologia com taicatoxina, uma toxina oligomérica reconhecida por bloquear canais de cálcio (CHAIKUL et al., 2013).

Outro composto promissor é o peptídeo Bj-PRO-10c, derivado do veneno da *Bothrops jararaca*, que demonstrou reduzir a pressão arterial em ratos hipertensos, mas não em normotensos. O peptídeo aumenta a produção de óxido nítrico (NO) por ativação da enzima argininosuccinato sintase (ASS), o que contribui para vasodilatação. Dado seu perfil específico de ação, Bj-PRO-10c tem sido proposto como alternativa terapêutica para condições como a pré-eclâmpsia, caracterizada por hipertensão e estresse oxidativo durante a gestação (SILVA et al., 2021).

Ainda no contexto histórico, os primeiros inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), hoje amplamente utilizados no tratamento da hipertensão e insuficiência cardíaca, foram derivados de peptídeos presentes em venenos de serpentes, como o BPP-5a da *Bothrops jararaca*. Esses peptídeos inibem a conversão de angiotensina I em angiotensina II, potente vasoconstritor, reduzindo assim a pressão arterial (WYVRATT, 1988).

5.1.6. Endocrinológicas

Foi encontrado a utilização de toxinas de veneno de serpentes como fonte de biomoléculas com potencial terapêutico para doenças endócrinas, especialmente no contexto do diabetes mellitus tipo 2. Em estudo conduzido com venenos brutos das serpentes elapídeas *Pseudechis australis* e *Pseudechis butleri*, frações isoladas por cromatografia de filtração em gel foram avaliadas quanto à sua capacidade de estimular a secreção de insulina em células pancreáticas BRIN-BD11. Após incubação aguda de 20 minutos em meio contendo 5,6 mM de glicose, nove frações demonstraram atividade significativa de liberação de insulina ($P < 0,001$) (MOORE et al., 2016).

A caracterização estrutural dessas frações ativas foi realizada por espectrometria de massa MALDI-TOF e degradação de Edman para sequenciamento do terminal N das proteínas. Os resultados revelaram que as principais famílias de peptídeos bioativos com ação insulínica pertencem às fosfolipases A_2 e às α -neurotoxinas curtas. Várias dessas sequências foram descritas pela primeira vez a partir do veneno de *P. butleri*, espécie ainda pouco estudada em comparação com *P. australis*. A capacidade desses compostos de modular a secreção de insulina demonstra que componentes de venenos de serpentes, mesmo os tradicionalmente considerados neurotóxicos, podem ter aplicações significativas na regulação endócrina, especialmente em distúrbios relacionados ao metabolismo da glicose.

5.1.7. Trombolíticas e antitrombóticas

As pesquisas indicam que os venenos de serpentes contêm uma ampla variedade de compostos com potente ação sobre o sistema hemostático, afetando a agregação plaquetária, a coagulação e promovendo atividade fibrinolítica — características desejáveis em agentes trombolíticos e antitrombóticos.

Um exemplo clínico relevante é o uso da enzima SVATE-3, isolada de veneno de serpente, que demonstrou efeito trombolítico significativo em um caso de trombose venosa profunda (TVP) refratária ao tratamento com heparina. A administração de SVATE resultou em alívio dos sintomas, redução do edema e ausência de efeitos adversos. Estudos anteriores relataram que o SVATE possui taxa de sucesso de até 90% em doenças angiotrômicas, com eficácia superior à de agentes como

estreptoquinase e uroquinase, especialmente em trombos antigos e ricos em plaquetas. O efeito pode estar relacionado à inibição do receptor plaquetário GPIIb/IIIa (KARIM, 1994).

O receptor GPIIb/IIIa tem papel essencial na agregação plaquetária e formação de trombos. Inibidores derivados de peptídeos de veneno contendo a sequência RGD (arginina–glicina–ácido aspártico) — como o anticorpo monoclonal c7E3 Fab (abciximabe) — mostraram-se eficazes na prevenção de complicações isquêmicas em pacientes submetidos à angioplastia, conforme demonstrado no estudo EPIC. Houve redução de 35% no risco de eventos isquêmicos agudos e ausência de hemorragia cerebral. O abciximabe se tornou uma terapia aprovada em países da Europa e nos Estados Unidos (COLLER et al., 1995).

Além disso, o veneno da *Naja naja naja* forneceu uma metaloprotease anticoagulante não tóxica (NN-PF3), isolada com alta pureza e demonstrando atividade proteolítica efetiva. A enzima foi obtida por cromatografia e eletroforese, com 25% de recuperação de sua atividade sobre caseína, sugerindo ação independente de efeitos sinérgicos com outras toxinas. Essa metaloprotease tem potencial de aplicação como agente anticoagulante seguro (JAGADEESHA et al., 2002).

Outros compostos bioativos descritos incluem disintegrinas, lectinas C-tipo, serino proteases e fosfolipases A2, que afetam funções plaquetárias, cascata da coagulação e células endoteliais. Tais toxinas, muitas vezes exclusivas dos venenos, têm sido valiosas para o estudo de novos receptores plaquetários (como GPVI) e no desenvolvimento de estratégias terapêuticas e diagnósticas para distúrbios hematológicos

5.2. Atividades

5.2.1. Antiparasitárias

Estudos experimentais recentes demonstram que os venenos ofídicos, especialmente o da serpente *Cerastes cerastes*, apresentam notável atividade antiparasitária contra o helminto *Schistosoma mansoni*, agente etiológico da esquistossomose.

Em modelo murino, o veneno de *C. cerastes* (CCV), administrado intraperitonealmente em doses de 3 µg/mouse (dose-quarto letal) e 6 µg/mouse (dose-meia letal), promoveu redução significativa da carga parasitária total. A redução foi especialmente acentuada quando a administração foi realizada uma semana antes da infecção, atingindo até 67,3% de diminuição na carga de vermes, o que sugere ação preventiva potente do veneno sobre os estágios iniciais do parasita (EL-FIKI et al., 2023).

Essa eficácia é atribuída à presença de diversos compostos bioativos no veneno, entre eles fosfolipases A₂ (svPLA₂), L-aminoácido oxidases (LAAO), metaloproteinases e disintegrinas, responsáveis por ações como a destruição do tegumento do parasita, inibição de enzimas de superfície e interferência em processos de adesão e maturação sexual. A PLA₂, em especial, atua hidrolisando a membrana plasmática do esquistossômulo, antes da estabilização da camada protetora conhecida como membranocalyx, que ocorre cerca de 24 horas após a infecção (EL-FIKI et al., 2023).

Além da ação direta, os componentes do veneno como os ácidos graxos poli-insaturados — especialmente o ácido araquidônico (ARA), produto da ação da PLA₂ — contribuem para a destruição do parasita por meio da ativação da esfingomielinase neutra e consequente formação de ceramida. Este composto afeta diretamente a carga de superfície, fluidez e permeabilidade da membrana do helminto, facilitando a ação de células e anticorpos do sistema imune do hospedeiro (EL-FIKI et al., 2023).

Outro mecanismo relatado é a inibição da acetilcolinesterase (AChE) e do receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) na superfície do parasita, interferindo na absorção de glicose — processo essencial para a sobrevivência do verme. Foi observado também um desequilíbrio no número de parasitas do sexo feminino em comparação ao masculino, atribuível tanto à ação direta do veneno como à ausência de machos maduros, necessários para o desenvolvimento sexual das fêmeas (EL-FIKI et al., 2023).

Por fim, estudos anteriores com PLA₂ de *Bothrops pauloensis*, *B. moojeni* e *B. mattogrossensis* corroboram a eficácia de enzimas de veneno contra outros parasitas



como *Strongyloides venezuelensis*, *Trypanosoma* e o próprio *S. mansoni*, reforçando o potencial dessas toxinas como agentes antiparasitários de amplo espectro.

5.2.2. Antimicrobianas

Os estudos reunidos demonstram que diferentes componentes bioativos de venenos de serpentes apresentam atividade antimicrobiana significativa, com potencial de ação contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, além de fungos.

Um dos exemplos de maior destaque é o veneno da serpente *Montivipera bornmuelleri*, nativa de regiões montanhosas do Líbano. Estudos demonstraram que seu veneno contém enzimas como fosfolipase A2 (PLA2), metaloprotease III e serino protease, responsáveis por atividades biológicas como efeito hemolítico indireto e modulação de citocinas inflamatórias. Além de sua ação pró-inflamatória, o veneno exibiu propriedades antibacterianas e antifúngicas (KFOURY et al., 2021).

Em experimentos com ATPases F1F0 isoladas de membranas bacterianas, observou-se que o veneno de *M. bornmuelleri* inibiu a atividade enzimática tanto em bactérias Gram-positivas (*Staphylococcus epidermidis*) quanto em Gram-negativas (*Escherichia coli*), com redução da atividade para cerca de 20% nas concentrações de 100 a 150 µg/mL. A capacidade de atuar sobre essa enzima essencial à produção e hidrólise de ATP confere ao veneno uma ação letal sobre microrganismos resistentes, expandindo seu espectro terapêutico. Isso é especialmente relevante devido à barreira adicional da membrana externa em bactérias Gram-negativas, que costuma dificultar a penetração de antibióticos tradicionais (KFOURY et al., 2021).

Os compostos PLA2 e LAAO presentes no veneno são apontados como os principais agentes responsáveis por essa atividade antimicrobiana. Estudos anteriores já demonstraram que a PLA2 purificada do veneno da *Protobothrops mucrosquamatus* atua sobre cepas de *Bacillus subtilis* e *Pseudomonas aeruginosa*. Já a metaloprotease isolada do veneno da *Agkistrodon halys* apresentou ação contra *Staphylococcus aureus* e *Proteus vulgaris*, enquanto a LAAO da *Bothriechis schlegelii* foi eficaz contra *S. aureus* e *Acinetobacter baumannii* (KFOURY et al., 2021).

A amplitude do espectro antimicrobiano e a eficácia contra bactérias resistentes indicam que o veneno de *M. bornmuelleri* representa uma fonte promissora de agentes antimicrobianos inovadores, especialmente aqueles que atuam por mecanismos diferentes dos antibióticos convencionais, como a inibição de F1F0-ATPase e a indução de estresse oxidativo via H_2O_2 .

5.2.3. Analgésicas

Estudos farmacológicos demonstraram que diversos peptídeos e neurotoxinas presentes nos venenos de serpentes possuem efeitos analgésicos potentes, com ação central e/ou periférica, e que atuam por mecanismos distintos dos opioides tradicionais.

A crotamina, um peptídeo de baixo peso molecular (4,88 kDa) isolado do veneno da cascavel sul-americana *Crotalus durissus terrificus*, apresentou atividade analgésica aproximadamente 30 vezes superior à da morfina quando administrada por via intraperitoneal. Sua ação foi confirmada tanto em mecanismos centrais, por meio do teste de placa quente (hot-plate test), quanto periféricos, utilizando o teste de contorções induzidas por ácido acético. A eficácia analgésica foi antagonizada pela naloxona, o que indica possível envolvimento do sistema opioide. A fração SIA, composta majoritariamente por crotamina, mostrou efeito 27% superior à fração V, sugerindo que a presença de isoformas agregadas potencializa sua atividade. Além disso, a crotamina demonstrou ser segura mesmo em doses elevadas, sem provocar toxicidade visceral aparente (ZHANG et al., 2006).

Peptídeos conhecidos como mambalginas, isolados da mamba negra (*Dendroaspis polylepis*), demonstraram efeito analgésico relevante em modelos animais de dor inflamatória, neuropática e térmica. Esses peptídeos atuam por meio do bloqueio seletivo dos canais iônicos sensíveis ao ácido (ASICs), que são fundamentais na modulação da dor crônica. Por apresentarem um mecanismo de ação não opioide, as mambalginas representam uma nova classe promissora de analgésicos para uso clínico em diferentes condições dolorosas (BRZEZICKI; ZAKOWICZ, 2018).

As neurotoxinas cobratoxina (CT) e CTX, extraídas respectivamente de *Naja naja atra* e *Naja kaouthia*, também apresentaram efeitos antinociceptivos expressivos, tanto por administração sistêmica quanto intracerebroventricular. Seus efeitos foram dose-dependentes e mediados principalmente pelo sistema colinérgico central, como indicado pela reversão da analgesia com doses elevadas de atropina, mas não com naloxona. Isso evidencia que o efeito não é mediado por receptores opioides. Embora CTX apresente maior afinidade com receptores nicotínicos, não foram observados sinais de toxicidade nas doses utilizadas (CHEN et al., 2006; ZHANG et al., 2006).

Por fim, a neurotoxina-Nna (NT), um peptídeo isolado do veneno de *Naja naja atra*, demonstrou efeito analgésico associado a propriedades anti-inflamatórias em modelos de dor inflamatória induzida por adjuvante completo de Freund (CFA). O tratamento com NT reduziu a produção de mediadores inflamatórios como TNF- α , IL-1 β , iNOS e CAM-1, além de inibir a infiltração de neutrófilos e a hiperalgesia tátil. Esses achados sugerem que a NT atua por meio da modulação de vias inflamatórias, contribuindo para seu efeito antinociceptivo em contextos inflamatórios (RUAN et al., 2013).

5.3. Fármacos aprovados derivados de venenos de serpentes

Além das pesquisas experimentais em andamento, alguns compostos derivados de venenos de serpentes já foram efetivamente transformados em fármacos aprovados para uso clínico, com ampla aplicação terapêutica, especialmente nas áreas cardiovascular e hematológica.

O caso mais emblemático é o captopril, primeiro medicamento desenvolvido com base em uma toxina da serpente *Bothrops jararaca*. O peptídeo bradicinina-potencializador (BPF) isolado do veneno inspirou a síntese do captopril, um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA), amplamente utilizado no tratamento da hipertensão arterial e da insuficiência cardíaca. Esse fármaco revolucionou a terapêutica cardiovascular ao reduzir a pressão arterial e melhorar a função cardíaca com significativa eficácia clínica (KOH; KINI, 2012).

Outro exemplo notável é o eptifibatide, um antagonista do receptor de glicoproteína IIb/IIIa derivado de uma disintegrina presente no veneno da serpente



Sistrurus miliaris barbouri. O fármaco atua como inibidor da agregação plaquetária, sendo indicado na síndrome coronariana aguda e em procedimentos de angioplastia coronariana (COLLER et al., 1995; MARCINKIEWICZ, 2007). De maneira semelhante, o tirofiban, também um antagonista da GPIIb/IIIa, foi desenvolvido a partir de disintegrinas encontradas em venenos ofídicos, como o da *Echis carinatus*.

Na área de distúrbios tromboembólicos, destaca-se o batroxobin, uma serina protease extraída do veneno da *Bothrops moojeni*, utilizada como agente defibrinogenante e empregada no ensaio laboratorial conhecido como tempo de reptilase, utilizado para avaliar distúrbios da coagulação relacionados à fibrinogênese (KOH; KINI, 2019).

Além desses, a sarafotoxina, derivada do veneno da *Atractaspis engaddensis*, embora ainda não aprovada como medicamento isolado, serviu como modelo para a síntese e estudo de análogos de endotelinas — peptídeos vasoativos endógenos — e inspirou pesquisas no campo da farmacologia cardíaca e da regulação vascular (DAS et al., 2007).

Esses exemplos comprovam que a viabilidade clínica de compostos originados em venenos ofídicos não apenas é possível, como já foi concretizada com sucesso, abrindo caminho para futuras aplicações de moléculas atualmente em estudo. A experiência positiva com captopril, eptifibatide e tirofiban serve como prova de conceito para justificar o investimento científico e industrial em fármacos derivados de toxinas animais.

6. DISCUSSÃO

A aplicabilidade terapêutica dos compostos bioativos extraídos de venenos de serpentes tem ganhado notoriedade científica nas últimas décadas. O interesse crescente se deve, em grande parte, à capacidade desses compostos de modular processos biológicos altamente específicos, como coagulação sanguínea, proliferação celular, condução nervosa e resposta imune. Essa especificidade, desenvolvida ao longo da evolução para garantir a eficácia predatória das serpentes, representa hoje uma fonte rica de moléculas bioativas com potencial farmacológico ainda subexplorado (GASANOV et al., 2014).

No contexto oncológico, os estudos analisados demonstram que diferentes toxinas, como disintegrinas e fosfolipases A₂ (PLA₂), são capazes de interferir diretamente nos mecanismos de adesão celular, angiogênese e sinalização pró-sobrevivência das células tumorais. A contortrostatina, por exemplo, inibe a integrina $\alpha\beta_3$, essencial para a angiogênese tumoral (SWENSON et al., 2005), enquanto outras moléculas como a crotoxina e a BnSP-6 desencadeiam apoptose e parada do ciclo celular em diferentes linhagens tumorais (AZEVEDO et al., 2016; HAN et al., 2014). Esse espectro de ações, que inclui desde efeitos citotóxicos diretos até modulação do microambiente tumoral, revela o potencial dos venenos ofídicos como fontes para fármacos antineoplásicos multifuncionais (DAGHESTANI et al., 2020; EBRANIM et al., 2014).

Em doenças neurodegenerativas, compostos como o tripeptídeo Glu-Val-Trp e toxinas da mamba apresentam mecanismos neuroprotetores ao promoverem neuritogênese, redução da apoptose e modulação de receptores muscarínicos associados à cognição (DE SOUZA et al., 2018; MARTINS et al., 2015; WAQAR et al., 2015). Essas descobertas são especialmente relevantes diante da escassez de tratamentos eficazes para doenças como Alzheimer e Parkinson, sinalizando uma alternativa promissora no campo da neurofarmacologia. A capacidade dessas toxinas de atravessar barreiras biológicas e agir de forma seletiva sobre alvos neuronais críticos sustenta sua atratividade como protótipos para novos fármacos.

A cardiologia é outro campo que se beneficia dessas moléculas, como evidenciado pelo efeito da sarafotoxina 6c na proteção contra isquemia miocárdica e

arritmias. A ativação de canais KATP mitocondriais e a mediação por óxido nítrico destacam mecanismos moleculares sofisticados, cuja replicação sintética pode gerar agentes cardioprotetores inovadores (DAS et al., 2007). A replicação desses efeitos por meio da engenharia molecular ou da síntese de análogos estruturais da sarafotoxina ou de outros futuros peptídeos que vão ser descobertos pode permitir o desenvolvimento de agentes cardioprotetores inovadores, especialmente úteis em situações clínicas como infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca e prevenção de arritmias.

Em relação à dor, compostos como a crotamina e os mambalgins demonstraram mecanismos analgésicos que independem da via opioide clássica, o que representa uma vantagem significativa no combate à dor crônica e aos efeitos colaterais da morfina (BRZEZICKI; ZAKOWICZ, 2018; PU et al., 1995). A atuação desses compostos sobre canais iônicos e receptores sensíveis ao pH abre caminhos para novas classes de analgésicos com mecanismos inovadores de ação (ZHANG et al., 2006). Essa característica representa uma vantagem significativa no tratamento da dor crônica, dado que os opioides, embora eficazes, estão associados a tolerância, dependência e uma ampla gama de efeitos colaterais. Tais achados destacam não apenas o valor terapêutico dessas moléculas, mas também sua contribuição para o entendimento dos mecanismos fisiológicos da dor. A possibilidade de modular vias analgésicas alternativas oferece uma rota promissora para o desenvolvimento de novos fármacos que atendam pacientes com dor refratária ou que apresentem contraindicações ao uso de opioides. Ainda que estudos clínicos sobre esses compostos estejam em fases iniciais, os resultados pré-clínicos são animadores e apontam para uma nova geração de analgésicos com perfis de eficácia e segurança diferenciados.

O aumento global da resistência antimicrobiana tem impulsionado a busca por novas classes de agentes para combatê-los. Desse modo, os venenos de serpentes são uma promissora fonte de biomoléculas com ação antimicrobiana, inclusive contra microrganismos multirresistentes. A inibição da ATPase bacteriana pelas enzimas presentes no veneno de *Montivipera bornmuelleri* é um exemplo notável de como essas substâncias podem atuar sobre alvos bacterianos não convencionais (KFOURY

et al., 2021), fornecendo alternativas frente à crescente resistência aos antibióticos tradicionais (SILVEIRA et al., 2021). Esses achados não apenas ampliam o repertório de alvos terapêuticos contra agente infecciosos, mas também reforçam o valor da biodiversidade como uma fonte ainda pouco explorada de inovação farmacêutica. Pensando no ritmo acelerado da evolução bacteriana e no esgotamento de classes antibióticas eficazes, a pesquisa e o desenvolvimento de derivados bioativos de venenos podem representar um caminho viável e necessário para enfrentar a crise de resistência antimicrobiana nos próximos anos.

As atividades antiparasitárias também são expressivas, como observado com o veneno de *Cerastes cerastes* no combate à esquistossomose. A destruição do tegumento do parasita, aliada à interferência em vias enzimáticas essenciais para sua sobrevivência, indica que tais compostos podem ser explorados como parte de estratégias antiparasitárias mais eficazes e menos tóxicas (EL-FIKI et al., 2023). Essa atividade antiparasitária dual — mecânica e bioquímica — sugere que os componentes do veneno podem atuar sinergicamente para comprometer a viabilidade do helminto, oferecendo uma abordagem terapêutica mais eficiente. Além disso, o fato de o efeito ocorrer por mecanismos distintos dos antiparasitários tradicionais é particularmente relevante em cenários de resistência ou falha terapêutica. A partir disso, os venenos surgem como candidatos promissores para a formulação de novas estratégias antiparasitárias, seja por meio do desenvolvimento de fármacos derivados diretamente de suas toxinas, seja pela síntese de análogos estruturais com menor toxicidade sistêmica e maior seletividade para os alvos parasitários. Isso reforça o papel da toxinologia como um campo interdisciplinar capaz de contribuir para o enfrentamento de doenças negligenciadas com abordagens inovadoras e biologicamente fundamentadas.

No campo da endocrinologia, estudos demonstram que toxinas de serpentes podem atuar sobre processos metabólicos relacionados à regulação da glicemia. Em experimentos com toxinas de elapídeos australianos, observou-se que α -neurotoxinas e PLA₂ foram capazes de induzir secreção de insulina in vitro, sugerindo potencial terapêutico para o tratamento do diabetes tipo 2, especialmente no que se refere à resistência à insulina (MOORE et al., 2022). Adicionalmente, alguns compostos

extraídos do veneno de *Bothrops jararaca* mostraram-se capazes de modular a liberação de hormônios adrenocorticais, reforçando o interesse em sua aplicação no estudo de eixos endócrinos centrais. A exploração farmacológica desses efeitos ainda se encontra em estágio inicial, mas a especificidade e potência com que essas toxinas atuam sobre receptores hormonais e vias intracelulares torna-as ferramentas valiosas tanto para o desenvolvimento de novos fármacos quanto para o aprofundamento do conhecimento sobre os sistemas endócrinos. Assim, a endocrinologia emerge como mais uma área em que os venenos de serpentes oferecem caminhos inovadores e biologicamente relevantes para aplicações clínicas.

Na psiquiatria, o heptapeptídeo Bj-PRO-7a isolado do veneno de *Bothrops jararaca* demonstrou efeitos ansiolíticos e antidepressivos em modelos murinos. Os efeitos comportamentais observados em ratos espontaneamente hipertensos e normotensos foram revertidos por antagonistas do receptor muscarínico M1, indicando que sua ação envolve vias centrais colinérgicas associadas a regiões como o córtex pré-frontal e o hipocampo (TURONES et al., 2019). Essa linha de investigação sugere novas abordagens terapêuticas para transtornos de humor, com base em compostos derivados de veneno capazes de atravessar a barreira hematoencefálica e agir seletivamente sobre alvos neuronais.

Na imunologia, os efeitos imunomoduladores de componentes de venenos ofídicos têm atraído a atenção de pesquisadores. Estudos com o veneno de *Montivipera bornmuelleri* revelaram a capacidade de induzir a expressão de citocinas pró-inflamatórias (INF- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-4 e IL-17) e reduzir a expressão da citocina anti-inflamatória IL-10 em modelos murinos, sugerindo potencial terapêutico no controle de respostas inflamatórias e infecciosas (KFOURY et al., 2021). Outros componentes, como a L-aminoácido oxidase (LAAO), mostraram efeito imunomodulador adicional ao estimular a produção de espécies reativas de oxigênio como o H₂O₂, contribuindo para a ativação de células imunes e aumento da atividade antimicrobiana (AGUILAR et al., 2019). Essa capacidade de regular respostas imunes inatas e adaptativas posiciona os venenos ofídicos como potenciais adjuvantes ou agentes terapêuticos em doenças inflamatórias e infecciosas crônicas.

Diversos fármacos aprovados atualmente têm origem em venenos de serpentes. O captopril, utilizado no tratamento da hipertensão arterial, foi o primeiro medicamento desenvolvido a partir de uma bradicinina-potenciante isolada do veneno de *Bothrops jararaca* (KOH; KINI, 2012). Outro exemplo é o eptifibatide, um antagonista do receptor plaquetário GPIIb/IIIa derivado de peptídeos contendo a sequência RGD encontrados em disintegrinas de venenos, utilizado em intervenções coronárias percutâneas (COLLER et al., 1995). Tirofiban, também um antagonista de GPIIb/IIIa, foi inspirado em compostos similares. Além disso, o batroxobin, derivado do veneno de *Bothrops moojeni*, é utilizado como agente desfibrinogenante e em testes laboratoriais como o tempo de reptilase (KOH; KINI, 2019). Essas aplicações clínicas comprovam o valor desses compostos na farmacologia contemporânea e abrem perspectivas para novos desenvolvimentos a partir de toxinas com mecanismos ainda inexplorados.

Outros compostos como a SVATE-3, um preparado enzimático multifuncional, demonstraram efeito trombolítico superior ao da estreptoquinase em casos de trombos antigos e ricos em plaquetas, como observado em casos clínicos de trombose venosa profunda refratária ao tratamento com heparina (KARIM, 1994). A ação da SVATE-3 está associada à inibição do receptor plaquetário GPIIb/IIIa e à sua capacidade de lisar trombos maduros.

No que se refere à atividade hipotensora, o exemplo clássico é o captopril, um inibidor da ECA desenvolvido a partir de peptídeos isolados do veneno de *Bothrops jararaca*. Esse composto atua inibindo a enzima conversora de angiotensina, promovendo vasodilatação e redução da pressão arterial (KOH; KINI, 2012). O sucesso dessa molécula não apenas demonstrou a viabilidade do aproveitamento farmacológico das toxinas animais, como também estabeleceu um modelo paradigmático de bioprospecção. Além dele, estudos com o peptídeo Bj-PRO-10c demonstraram efeito vasodilatador e anti-hipertensivo em modelos murinos, com aumento da biodisponibilidade de óxido nítrico e sem efeitos adversos para o feto em modelos gestacionais (GUERREIRO et al., 2021). A continuidade dessas pesquisas poderá permitir o desenvolvimento de novas gerações de anti-hipertensivos com perfis



farmacodinâmicos mais seletivos, menos efeitos colaterais e aplicabilidade em nichos terapêuticos ainda carentes de opções seguras.

Esses compostos não apenas demonstram eficácia clínica, mas também ilustram como os venenos de serpentes têm servido de modelo para o desenvolvimento de fármacos inovadores com aplicações seguras e dirigidas em contextos cardiovasculares agudos e crônicos. A semelhança estrutural com moléculas endógenas permite sua atuação em vias fisiológicas críticas como a cascata de coagulação e o sistema renina-angiotensina, o que pode ser aproveitado tanto em terapias agudas quanto crônicas (GUERREIRO et al., 2021; KOH; KINI, 2012).

Em conjunto, os estudos analisados reforçam a ideia de que os venenos ofídicos são bibliotecas naturais de compostos bioativos com elevado potencial terapêutico. A tradução dessas descobertas em aplicações clínicas, entretanto, requer ainda um esforço multidisciplinar envolvendo biologia molecular, farmacologia, toxicologia e biotecnologia para superar os desafios de seletividade, estabilidade e produção em escala.

7. CONCLUSÕES

Diante do percurso metodológico traçado e dos resultados obtidos ao longo deste trabalho, é possível afirmar que os objetivos propostos foram devidamente contemplados.

a) Quanto ao primeiro objetivo específico, que consistiu em realizar um levantamento bibliográfico sobre fármacos derivados de componentes de venenos de serpentes nas bases de dados disponíveis e mais abrangentes, foi possível identificar 88 estudos relevantes, disponíveis principalmente em bases como *PubMed*, *Scopus*, *Scielo* e *Web of Science*. A literatura revisada evidenciou avanços significativos na bioprospecção de toxinas e peptídeos bioativos, reforçando o potencial farmacológico desses compostos.

b) Em relação ao segundo objetivo específico, que visou identificar e classificar as categorias de componentes de acordo com sua possível ação e aplicação, constatou-se a existência de diversas classes de biomoléculas com propriedades terapêuticas promissoras. Foram destacadas, entre outras, substâncias com ação hipotensora (ex: bradicininas e inibidores da ECA), antitumoral (como disintegrinas e metaloproteinases), antimicrobiana, neurológica (neurotoxinas), analgésica, imunomoduladora, além de compostos com potenciais ainda em fase de investigação pré-clínica.

c) No que se refere ao terceiro objetivo específico, que propôs descrever os processos desenvolvidos desde os estudos primários, prospecção e desenvolvimento, observou-se que o caminho para a transformação de toxinas em fármacos envolve etapas complexas de isolamento, caracterização bioquímica, testes *in vitro* e *in vivo*, estudos clínicos e validação farmacológica. Um exemplo paradigmático é o captopril, desenvolvido a partir de peptídeos do veneno da *Bothrops jararaca*, que abriu caminho para novos fármacos de origem animal.

d) Por fim, em relação ao quarto objetivo específico, que buscou avaliar o potencial de pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos em contraste com a diversidade de espécies conhecidas e disponíveis, conclui-se que há uma expressiva lacuna entre a diversidade biológica disponível e o número de compostos efetivamente explorados. A maioria das pesquisas concentra-se em poucas espécies, o que revela um potencial



ainda inexplorado em termos de biodiversidade, especialmente em regiões tropicais ricas em fauna serpentina, como a América do Sul, África e Sudeste Asiático.

Essas conclusões reforçam o papel estratégico da bioprospecção e da farmacologia de produtos naturais no avanço da ciência biomédica. O presente trabalho contribui para a sistematização do conhecimento existente, ao mesmo tempo que destaca caminhos promissores para futuras investigações, especialmente no sentido de ampliar o uso sustentável da biodiversidade em benefício da saúde humana.

Assim, os resultados obtidos não apenas atenderam aos objetivos estabelecidos, como também reforçam a relevância científica da prospecção de venenos como fonte para a inovação terapêutica. A tradução dessas descobertas em aplicações clínicas, entretanto, requer ainda um esforço multidisciplinar envolvendo biologia molecular, farmacologia, toxicologia e biotecnologia para superar os desafios de seletividade, estabilidade e produção em escala.

8. REFERÊNCIAS

1. AGUILAR, A. P. et al. Carbohydrate-independent antibiofilm effect of Bothrops jararacussu lectin BJcuL on Staphylococcus aureus. **Microbial Pathogenesis**, v. 137, 103745, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103745>.
2. ARAGÃO, E. A.; et al. Permeabilization of E. coli K12 inner and outer membranes by bothropstoxin-I, a Lys49 phospholipase A2 from Bothrops jararacussu. **Toxicon**, v. 51, n. 8, p. 1420–1427, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2007.11.007>.
3. ARRAY, S.; BERTHET, V.; CALVECALV J. J.; SECCHI, J.; MARVALDI, J.; ELAYEB, M.; MARRAKCHI, N.; LUIS J. Lebectin, a novel C-type lectin from Macrovipera lebetina venom, inhibits integrin-mediated adhesion, migration and invasion of human tumour cells. **Laboratory Investigation**, v. 84, n. 5, p. 573–581, 2004. DOI: 10.1038/labinvest.3700088.
4. ATTARDE, S. S.; PANDIT, S. V. Anticancer potential of nanogold conjugated toxin GNP-NN-32 from Naja naja venom. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, v. 26, e20190047, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/1678-9199-JVATITD-2019-0047>.
5. AZEVEDO, F. V. et al. Human breast cancer cell death induced by BnSP-6, a Lys-49 PLA₂ homologue from Bothrops pauloensis venom. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 82, p. 671–677, jan. 2016. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2015.10.080.
6. BADR, G.; AL-SADOON, M. K.; RABAH, D. M.; SAYED, D. Snake (Walterinnesia aegyptia) venom-loaded silica nanoparticles induce apoptosis and growth arrest in human prostate cancer cells. Apoptosis: an **International Journal on Programmed Cell Death**, v. 18, n. 3, p. 300–314, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10495-012-0787-1>.
7. BANERJEE, Y. et al. Crystallization and preliminary X-ray diffraction analysis of hemexin A: a unique anticoagulant protein from Hemachatus haemachatus venom. **Acta Crystallographica Section D**, v. 58, p. 122–124, 2002.
8. BEDOYA-MEDINA, J. et al. L-amino acid oxidase isolated from Micrurus mipartitus snake venom (MipLAAO) specifically induces apoptosis in acute lymphoblastic leukemia cells mostly via oxidative stress-dependent signaling mechanism. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 134, p. 1052–1062, 2019. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.05.174.
9. BENEDETTI, G.; MORAIS, K. L.; GUERREIRO, J. R.; et al. Bothrops jararaca peptide with anti-hypertensive action normalizes endothelium dysfunction involved in physiopathology of preeclampsia. **PLoS One**, v. 6, n. 8, e23680, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023680>.
10. BORGES, I. P.; CASTANHEIRA, L. E.; BARBOSA, B. F.; et al. Anti-parasitic effect on Toxoplasma gondii induced by BnSP-7, a Lys49-phospholipase A2

- homologue from *Bothrops pauloensis* venom. **Toxicon**, v. 119, p. 84–91, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2016.05.010>.
11. BRZEZICKI, M. A.; ZAKOWICZ, P. T. Mambalgins, the venom-origin peptides as a potentially novel group of analgesics: mini review. **CNS & Neurological Disorders - Drug Targets**, v. 17, n. 2, p. 87–97, 2018. DOI: <https://doi.org/10.2174/1871527317666171221110419>.
 12. CAI, Q.; MENG, J. M.; HAN, X. H. [Clinical study on effect of Agkistrodon antithrombogenase in auxiliary treatment of rheumatoid arthritis]. **Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi**, v. 22, n. 3, p. 166–168, 2002. PMID: 12585096.
 13. CANHAS, I. N.; HENEINE, L. G. D.; FRAGA, T.; et al. Antibacterial activity of different types of snake venom from the Viperidae family against *Staphylococcus aureus*. **Acta Scientiarum. Biological Sciences**, v. 39, n. 3, p. 309–319, 2017.
 14. CAVALCANTE, C. S.; FALCÃO, C. B.; FONTENELLE, R. O.; ANDREU, D.; RÁDIS-BAPTISTA, G. Anti-fungal activity of Ctn[15-34], the C-terminal peptide fragment of crotalicidin, a rattlesnake venom gland cathelicidin. **The Journal of Antibiotics**, v. 70, n. 3, p. 231–237, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1038/ja.2016.135>.
 15. CHAISAKUL, J.; ISBISTER, G. K.; TARE, M.; PARKINGTON, H. C.; HODGSON, W. C. Hypotensive and vascular relaxant effects of phospholipase A2 toxins from Papuan taipan (*Oxyuranus scutellatus*) venom. **European Journal of Pharmacology**, v. 723, p. 227–233, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.11.028>.
 16. CHEN, K. C.; LIN, S. R.; CHANG, L. S. Involvement of mitochondrial alteration and reactive oxygen species generation in Taiwan cobra cardiotoxin-induced apoptotic death of human neuroblastoma SK-N-SH cells. **Toxicon**, v. 52, n. 2, p. 361–368, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2008.06.013>.
 17. CHEN, Z. X.; ZHANG, H. L.; GU, Z. L.; CHEN, B. W.; HAN, R.; REID, P. F.; RAYMOND, L. N.; QIN, Z. H. A long-form alpha-neurotoxin from cobra venom produces potent opioid-independent analgesia. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 27, n. 4, p. 402–408, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1745-7254.2006.00293.x>.
 18. CHIU, C. C.; LIN, K. L.; CHIEN, C. M.; CHANG, L. S.; LIN, S. R. Effects of cardiotoxin III on NF-kappaB function, proliferation, and apoptosis in human breast MCF-7 cancer cells. **Oncology Research**, v. 17, n. 7, p. 311–321, 2009. DOI: <https://doi.org/10.3727/096504009787721186>.
 19. CHUNG, K. H.; KIM, S. H.; HAN, K. Y.; SOHN, Y. D.; CHANG, S. I.; BAEK, K. H.; JANG, Y.; KIM, D. S.; KANG, I. C. Inhibitory effect of salmosin, a Korean snake venom-derived disintegrin, on the integrin alphav-mediated proliferation of SK-Mel-2 human melanoma cells. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 55, n. 11, p. 1577–1582, nov. 2003. DOI: 10.1211/0022357022160.
 20. COLLIER, B. S.; ANDERSON, K.; WEISMAN, H. F. New antiplatelet agents: platelet GPIIb/IIIa antagonists. **Thrombosis and Haemostasis**, v. 74, n. 1, p. 302–308, 1995. PMID: 8578476.

21. COUTINHO, F. et al. Bj-PRO-10c, as an allosteric regulator of argininosuccinate synthase, is a potential therapy for neuroblastoma metastasis. **Toxicon**, v. 233, p. 107228, set. 2023. DOI: 10.1016/j.toxicon.2023.107228.
22. CZARNOMYSY, R.; SURĄŻYŃSKI, A.; POPŁAWSKA, B.; RYSIAK, E.; PAWŁOWSKA, N.; CZAJKOWSKA, A.; BIELAWSKI, K.; BIELAWSKA, A. Synergistic action of cisplatin and echistatin in MDA-MB-231 breast cancer cells. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 427, n. 1-2, p. 13–22, mar. 2017. DOI: 10.1007/s11010-016-2894-8.
23. DAGHESTANI, M. H. et al. Assessment of tumor-suppressive inflammatory tendency of Echis coloratus venom against colon carcinogenesis, via up-regulation of anti-tumorigenic inflammatory cells and down-regulation of pro-tumorigenic inflammatory cells, in colon cancer cell lines. **Toxin Reviews**, v. 41, n. 1, p. 11–24, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1080/15569543.2020.1818107>.
24. DAL MAS, C.; ROSSATO, L.; SHIMIZU, T.; et al. Effects of the natural peptide crothamine from a South American rattlesnake on Candida auris, an emergent multidrug antifungal resistant human pathogen. **Biomolecules**, v. 9, n. 6, p. 205, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom9060205>.
25. DAS, B.; SARKAR, C.; SHANKAR, P. R. Pretreatment with sarafotoxin 6c prior to coronary occlusion protects against infarction and arrhythmias via cardiomyocyte mitochondrial K(ATP) channel activation in the intact rabbit heart during ischemia/reperfusion. **Cardiovascular Drugs and Therapy**, v. 21, n. 4, p. 243–251, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10557-007-6031-5>.
26. DAVID, V. et al. rJararacin, a recombinant disintegrin from Bothrops jararaca venom: exploring its effects on hemostasis and thrombosis. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 738, p. 109557, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2023.109557>.
27. DE CARVALHO PORTA, L. et al. Biophysical and pharmacological characterization of a full-length synthetic analog of the antitumor polypeptide crothamine. **Journal of Molecular Medicine (Berlin)**, v. 98, n. 11, p. 1561–1571, nov. 2020. DOI: 10.1007/s00109-020-01975-y.
28. DE SOUZA, J. M.; GONCALVES, B. D. C.; GOMEZ, M. V.; VIEIRA, L. B.; RIBEIRO, F. M. Animal toxins as therapeutic tools to treat neurodegenerative diseases. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, p. 145, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00145>.
29. DHANANJAYA, B. L.; SIVASHANKARI, P. R. Snake venom derived molecules in tumor angiogenesis and its application in cancer therapy: an overview. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 15, n. 7, p. 649–657, 2015. DOI: 10.2174/1568026615666150225113402.
30. DIAS, E. H. V. et al. BaltPLA₂: a new phospholipase A₂ from Bothrops alternatus snake venom with antiplatelet aggregation activity. **Protein and Peptide Letters**, v. 25, n. 10, p. 943–952, 2018. DOI: <https://doi.org/10.2174/0929866525666181004101622>.

31. EBLE, J. A. et al. Rhodocetin antagonizes stromal tumor invasion in vitro and other $\alpha 2\beta 1$ integrin-mediated cell functions. **Matrix Biology**, v. 21, p. 547–558, 2002. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0945-053X\(02\)00068-9](https://doi.org/10.1016/S0945-053X(02)00068-9).
32. EBRAHIM, K. et al. Anticancer activity of cobra venom polypeptide, cytotoxin-II, against human breast adenocarcinoma cell line (MCF-7) via the induction of apoptosis. **Journal of Breast Cancer**, v. 17, n. 4, p. 314–322, dez. 2014. DOI: <https://doi.org/10.4048/jbc.2014.17.4.314>.
33. EL-BESHBISHY, H. A.; MOHAMED, D. S.; TAWFIK, S. S.; EL-AZAB, I. H. Antioxidant and anti-schistosomal activities of *Nigella sativa* seeds and *Cinnamomum cassia* bark extracts against *Schistosoma mansoni* infected mice. **Phytomedicine**, v. 20, n. 8–9, p. 707–714, jul. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2013.02.006>.
34. EL-BESHBISHY, H. A.; MOHAMED, D. S.; TAWFIK, S. S.; EL-AZAB, I. H. Antioxidant and anti-schistosomal activities of *Nigella sativa* seeds and *Cinnamomum cassia* bark extracts against *Schistosoma mansoni* infected mice. **Phytomedicine**, v. 20, n. 8–9, p. 707–714, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2013.02.006>.
35. EL-FIKI, A.; EL-BANNA, M.; GHALI, M. F. et al. Antischistosomal activity of *Cerastes cerastes* and *Naja haje* crude venoms in experimental *Schistosoma mansoni* infection: histopathological, immunohistochemical, and biochemical study. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 159, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114287>
36. FALCAO, C. B.; PÉREZ-PEINADO, C.; DE LA TORRE, B. G.; et al. Structural dissection of crotalicidin, a rattlesnake venom cathelicidin, retrieves a fragment with antimicrobial and antitumor activity. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 58, n. 21, p. 8553–8563, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01142>.
37. FALCÃO, C. B.; RÁDIS-BAPTISTA, G. Crotamine and crotalicidin, membrane active peptides from *Crotalus durissus terrificus* rattlesnake venom, and their structurally-minimized fragments for applications in medicine and biotechnology. **Peptides**, v. 126, p. 170234, abr. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2019.170234>.
38. GALÁN, J. A. et al. Inhibition of lung tumor colonization and cell migration with the disintegrin crotatroxin 2 isolated from the venom of *Crotalus atrox*. **Toxicon**, v. 51, n. 7, p. 1186–1196, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2008.02.004>.
39. GASANOV, S. E.; DAGDA, R. K.; RAEL, E. D. Snake venom cytotoxins, phospholipase A2s, and Zn^{2+} -dependent metalloproteinases: mechanisms of action and pharmacological relevance. **Journal of Clinical Toxicology**, v. 4, n. 1, p. 1000181, 2014. DOI: <https://doi.org/10.4172/2161-0495.1000181>.
40. GEITOS, L.; TORRES, M. D. T.; DE LA FUENTE-NUÑEZ, C. Biologically active peptides from venoms: applications in antibiotic resistance, cancer, and beyond. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 23, p. 15437, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms232315437>.

41. GIMENES, S. N. C.; LOPES, D. S.; ALVES, P. T.; et al. Antitumoral effects of γ CdcPLI, a PLA₂ inhibitor from *Crotalus durissus collilineatus* via PI3K/Akt pathway on MDA-MB-231 breast cancer cell. **Scientific Reports**, [S.l.], v. 7, p. 7077, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07082-2>.
42. GHAZARYAN, N.; SIMONYAN, K.; DANIELYAN, M.; et al. Neuroprotective effects of *Macrovipera lebetina* snake venom in the model of Alzheimer's disease. *Neurophysiology*, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11062-018-9704-8>.
43. HAIHUA, C.; WEI, W.; KUN, H.; YUANLI, L.; FEI, L. Cobra venom factor-induced complement depletion protects against lung ischemia reperfusion injury through alleviating blood-air barrier damage. **Scientific Reports**, v. 8, p. 10346, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28724-z>.
44. HAN, R.; LIANG, H.; QIN, Z. H.; LIU, C. Y. Crotoxin induces apoptosis and autophagy in human lung carcinoma cells in vitro via activation of the p38MAPK signaling pathway. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 35, n. 10, p. 1323–1332, out. 2014. DOI: 10.1038/aps.2014.62.
45. HIU, J. J.; YAP, M. K. K. The effects of *Naja sumatrana* venom cytotoxin, sumaCTX on alteration of the secretome in MCF-7 breast cancer cells following membrane permeabilization. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 184, p. 776–786, 2021.
46. JAGADEESHA, D. K.; MURTHY, R. S.; GIRISH, K. S.; KEMPARAJU, K. A non-toxic anticoagulant metalloprotease: purification and characterization from Indian cobra (*Naja naja naja*) venom. **Toxicon**, v. 40, n. 6, p. 667–675, 2002. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0041-0101\(02\)00123-3](https://doi.org/10.1016/S0041-0101(02)00123-3).
47. JANG, A.; LEE, M. Purification and identification of angiotensin converting enzyme inhibitory peptides from beef hydrolysates. **Meat Science**, v. 69, n. 4, p. 653–661, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2004.10.014>.
48. JI, M.-K.; CHEN, L.-H.; CHENG, B.; SHI, Y.; LIN, X.; LIN, J.-Y. The inhibition effects and mechanism of recombinant snake venom metalloproteinase inhibitor on tumor angiogenesis. **Chinese Pharmacological Bulletin**, v. 33, p. 394–400, 2017. DOI: <https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-1978.2017.03.020>.
49. KANG, I. C.; KIM, D. S.; JANG, Y.; CHUNG, K. H. Suppressive mechanism of salmosin, a novel disintegrin, in B16 melanoma cells. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 275, n. 1, p. 169–173, 2000. DOI: <https://doi.org/10.1006/bbrc.2000.3130>.
50. KARIM, S. The effect of snake venom anti-thrombus enzyme on deep vein thrombosis. **Medical Journal of Indonesia**, v. 3, n. 3, p. 187–191, 1994. Disponível em: <https://mji.ui.ac.id/journal/index.php/mji/article/view/972>. Acesso em: 25 maio 2025.
51. KFOURY, M. et al. *Montivipera bornmuelleri* venom: inhibitory effect on *Staphylococcus epidermidis* and *Escherichia coli* F1F0-ATPases and cytotoxicity on HCT116 cancer cell lines. **Sci**, v. 3, n. 3, p. 31, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/sci3030031>.

52. KIM, D.-S.; JANG, Y.-J.; JEON, O.-H.; KIM, D.-S. Saxatilin, a snake venom disintegrin, suppresses TNF- α -induced ovarian cancer cell invasion. **BMB Reports, Korean Society for Biochemistry and Molecular Biology**, v. 40, n. 2, p. 290–294, 2007. DOI: <https://doi.org/10.5483/bmbrep.2007.40.2.290>.
53. KOH, C. Y.; KINI, R. M. From snake venom toxins to therapeutics—cardiovascular examples. **Toxicon**, v. 59, n. 4, p. 497–506, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2011.03.017>.
54. KOH, C. Y.; KINI, R. Biochemists' bliss: harnessing the power of snake toxins to treat cardiovascular diseases. **The Biochemist**, v. 41, p. 10–14, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1042/BIO04106010>.
55. KUMAR, Sudhir; SARKAR, Puja; JAIN, Ruchi. Venoms can be a boon for cancer patients. **Forum on Immunopathological Diseases and Therapeutics**, v. 4, p. 255–273, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1615/ForumImmunDisTher.2014008152>.
56. LIN, K. L.; SU, J. C.; CHIEN, C. M.; CHUANG, P. W.; CHANG, L. S.; LIN, S. R. Down-regulation of the JAK2/PI3K-mediated signaling activation is involved in Taiwan cobra cardiotoxin III-induced apoptosis of human breast MDA-MB-231 cancer cells. **Toxicon: Official Journal of the International Society on Toxinology**, v. 55, n. 7, p. 1263–1273, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2010.01.017>.
57. LIU, Y. et al. Cytotoxin 1 from Naja atra Cantor venom induced necroptosis of leukemia cells. **Toxicon**, v. 165, p. 110–115, jul. 2019. DOI: [10.1016/j.toxicon.2019.04.012](https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2019.04.012).
58. LU, J.; XU, F. P. Lethal effect of cytotoxin from Agkistrodon acutus venom on gastric cancer cells and their ultrastructure changes. **Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology**, v. 25, p. 335–337, 2009.
59. MAGALHÃES, A. et al. Coagulant thrombin-like enzymes from the venoms of Brazilian and Peruvian bushmaster (*Lachesis muta muta*) snakes. **Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry & Molecular Biology**, v. 136, p. 255–266, 2003. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1096-4959\(03\)00202-1](https://doi.org/10.1016/S1096-4959(03)00202-1).
60. MAHDY, A.; MOSTAFA, O. M. S.; ABOUELDAHAB, M. M.; NIGM, A. H. Antiparasitic activity of Cerastes cerastes venom on Schistosoma mansoni infected mice. **Experimental Parasitology**, v. 268, p. 108866, jan. 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2024.108866>.
61. MARCINKIEWICZ, C. Editorial [Hot Topic: Pharmacological Impact of Snake Venom Compounds]. **Current Pharmaceutical Design**, v. 13, n. 28, p. 2851–2852, 2007. DOI: <https://doi.org/10.2174/1381612077820237>.
62. MARTINS, N. M.; SANTOS, N. A.; SARTIM, M. A.; CINTRA, A. C.; SAMPAIO, S. V.; SANTOS, A. C. A tripeptide isolated from Bothrops atrox venom has neuroprotective and neurotrophic effects on a cellular model of Parkinson's disease. **Chemico-Biological Interactions**, v. 235, p. 10–16, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2015.04.004>.

63. MOORE, S.; BHAT, K. V.; FLATT, P.; GAULT, V.; MCCLEAN, S. Isolation and characterisation of insulin-releasing compounds from *Pseudechis australis* and *Pseudechis butleri* venom. **International Journal of Peptide Research and Therapeutics**, v. 22, p. 499–511, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10989-015-9499-z>.
64. MURILLO, L. A.; LAN, C. Y.; AGABIAN, N. M.; LARIOS, S.; LOMONTE, B. Fungicidal activity of a phospholipase-A2-derived synthetic peptide variant against *Candida albicans*. **Revista Española de Quimioterapia**, v. 20, n. 3, p. 330–333, 2007. PMID: 18080030.
65. OSIPOV, A. V. et al. Cobra venom factor and ketoprofen abolish the antitumor effect of nerve growth factor from cobra venom. **Toxins**, v. 9, n. 9, p. 274, 2017. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins9090274>.
66. OLIVEIRA JÚNIOR, N.; CARDOSO, M.; CANDIDO, E.; et al. An acidic model pro-peptide affects the secondary structure, membrane interactions and antimicrobial activity of a crotalicidin fragment. **Scientific Reports**, v. 8, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29444-0>.
67. PALATTY, P. L.; SALDANHA, E. The medicinal use of venoms and toxins. **Journal of the Indian Medical Association**, v. 111, n. 1, p. 51–53, 2013.
68. PÉREZ-PEINADO, C.; DIAS, S. A.; DOMINGUES, M. M.; et al. Mechanisms of bacterial membrane permeabilization by crotalicidin (Ctn) and its fragment Ctn(15-34), antimicrobial peptides from rattlesnake venom. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 293, n. 5, p. 1536–1549, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.RA117.000125>.
69. PIRES, W. L.; KAYANO, A. M.; DE CASTRO, O. B.; et al. Lectin isolated from *Bothrops jararacussu* venom induces IL-10 release by TCD4⁺ cells and TNF- α release by monocytes and natural killer cells. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 106, n. 3, p. 595–605, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1002/JLB.MA1118-463R>.
70. RANGSIPANURATN, W.; SANDEE, A.; DADUANG, J.; JANWITHAYANUCHIT, I. Antibacterial activity of snake venoms against bacterial clinical isolates. **Pharmaceutical Sciences Asia**, v. 46, p. 80–87, 2019. DOI: <https://doi.org/10.29090/psa.2019.01.018.0003>.
71. RITTER, M. R.; ZHOU, Q.; MARKLAND JR., F. S. Contortrostatin, a snake venom disintegrin, induces $\alpha\beta 3$ -mediated tyrosine phosphorylation of CAS and FAK in tumor cells. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 79, n. 1, p. 28–37, 2000.
72. ROBINSON, S. D.; VETTER, I. Pharmacology and therapeutic potential of venom peptides. **Biochemical Pharmacology**, v. 181, p. 114207, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114207>.
73. RUAN, Y.; YAO, L.; ZHANG, B.; ZHANG, S.; GUO, J. Anti-inflammatory effects of Neurotoxin-Nna, a peptide separated from the venom of *Naja naja atra*. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 13, p. 86, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-86>.

74. RUSSO, R. R.; DOS SANTOS JÚNIOR, N. N.; CINTRA, A. C. O.; FIGUEIREDO, L. T. M.; SAMPAIO, S. V.; AQUINO, V. H. Expression, purification and virucidal activity of two recombinant isoforms of phospholipase A2 from *Crotalus durissus terrificus* venom. **Archives of Virology**, v. 164, n. 4, p. 1159–1171, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00705-019-04172-6>.
75. SÁNCHEZ, E. E., GONZÁLEZ, R., LUCENA, S., GARCÍA, S., FINOL, H. J., SUNTRAVAT, M., GIRÓN, M. E., FERNÁNDEZ, I., & RODRÍGUEZ-ACOSTA, A. (2018). Crotamine-like from Southern Pacific rattlesnake (*Crotalus oreganus helleri*) Venom acts on human leukemia (K-562) cell lines and produces ultrastructural changes on mice adrenal gland. *Ultrastructural pathology*, 42(2), 116–123. <https://doi.org/10.1080/01913123.2017.1422827>
76. SANTOS-COSTA, M. C. et al. Diversity, distribution and conservation of snakes in the Amazon. **South American Journal of Herpetology**, v. 18, n. 1, p. 32–45, 2020.
77. SANTOS, L. C.; ALMEIDA, C. A. A repartição de benefícios na pesquisa com biodiversidade brasileira. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, n. 5, p. 1509–1518, 2017.
78. SANTOS, T. R. et al. Manutenção e extração de venenos em cativeiro. **Boletim Técnico do Instituto Butantan**, v. 49, n. 2, p. 115–123, 2015.
79. SCHECHTER, M. Snake venom toxins and their medical use: an historical perspective. **Toxin Reviews**, v. 29, p. 5–8, 2010.
80. SILVA JR. N. J. et al. **Serpentes de Importância em Saúde**. In: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Doenças Transmissíveis. Guia de Animais Peçonhentos do Brasil. Pp. 20-79. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Departamento de Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2024.
81. SILVEIRA, A. C. P. et al. Antimicrobial effect of bothropstoxin-I in broilers. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 42, n. 1, p. 267–282, 2021. DOI: <https://doi.org/10.5433/1679-0359.2021v42n1p267>.
82. SUN, J.; LI, Y.; CHANG, T.; HAO, W. Preliminary pharmacological study of purified snake enzymatic cream isolated from *Agkistrodon halys* venom. **Yakugaku Zasshi**, v. 123, n. 10, p. 867–870, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1248/yakushi.123.867>.
83. SWENSON, S. et al. Contortrostatin, a homodimeric disintegrin from *Agkistrodon contortrix*, inhibits angiogenesis and tumor growth. **Cancer Research**, v. 64, p. 5383–5390, 2004.
84. TALEBI MEHRDAR, M. Two proteins from snake venom have potent antibacterial effects against *Bacillus anthracis* and *Streptococcus pneumoniae*. **Iranian Journal of Toxicology**, v. 14, n. 3, p. 139–144, 2020.
85. TAN, K. Y. et al. Venoms from Elapidae and Viperidae snakes: a comparative review. **Journal of Proteomics**, v. 146, p. 133–143, 2016.

86. TURONES, L. C.; CRUZ, K. R. D.; CAMARGO-SILVA, G.; et al. Behavioral effects of Bj-PRO-7a, a proline-rich oligopeptide from Bothrops jararaca venom. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 52, n. 11, e8441, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1590/1414-431X20198441>.
87. VALDERRAMA, J. C. et al. Conservation implications of venom-based drug development. **Biodiversity and Conservation**, v. 23, p. 1445–1456, 2014.
88. VIOLEAU, D. et al. Venomics: high-throughput genomics and proteomics of venoms. **Biochemical Society Transactions**, v. 41, p. 135–139, 2013.
89. VITT, L. J.; CALDWELL, J. P. **Herpetology: An Introductory Biology of Amphibians and Reptiles**. 4. ed. San Diego: Academic Press, 2014.
90. VIVAS, D.; INGA, R.; YARLEQUÉ, A. Uso potencial de componentes del veneno de serpiente en el tratamiento del cáncer. **Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública**, v. 29, n. 3, p. 396–401, jul./set. 2012. DOI: 10.1590/s1726-46342012000300017.
91. VYAS, V. K.; BRAHMBHATT, K.; BHATT, H.; PARMAR, U. Therapeutic potential of snake venom in cancer therapy: current perspectives. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 3, n. 2, p. 156–162, 2013. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(13\)60042-8](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(13)60042-8).
92. WAQAR, M.; KAMAL, M. A.; BATOOL, S. In silico analysis of binding interaction of mamba toxins with M4 and M2 muscarinic acetylcholine receptors for therapeutic use in Alzheimer's disease. **CNS & Neurological Disorders - Drug Targets**, v. 14, n. 8, p. 1031–1040, 2015. DOI: <https://doi.org/10.2174/1871527314666150821105816>.
93. WU, C. História da farmacologia chinesa. **Asian Journal of Traditional Medicine**, v. 3, n. 1, p. 12–23, 2010.
94. WUSTER, W.; THORPE, R. S. Dentitional morphology and bite mechanism in rear-fanged colubrid snakes. **Journal of Zoology**, v. 227, p. 255–270, 1992.
95. WYVRATT, M. J. Evolution of angiotensin-converting enzyme inhibitors. **Clinical Physiology and Biochemistry**, v. 6, n. 3–4, p. 217–229, 1988. PMID: 2849521.
96. XU, C.; et al. A bactericidal homodimeric phospholipases A2 from Bungarus fasciatus venom. **Toxicon**, v. 50, n. 8, p. 1103–1110, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2007.07.008>.
97. YANG, Sheng-Huei et al. Involvement of c-jun N-terminal kinase in G2/M arrest and caspase-mediated apoptosis induced by cardiotoxin III (Naja naja atra) in K562 leukemia cells. **Toxicology in Vitro, [S.l.]**, v. 21, n. 6, p. 1038–1046, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2007.01.002>.
98. YANG, Q. et al. Effect of Agkistrodon blomhoffii (mamushi) on the proliferation of human fibroblasts. **Toxicology in Vitro**, v. 18, n. 6, p. 645–651, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2003.10.007>.



99. ZHANG, H. L.; HAN, R.; GU, Z. L.; CHEN, Z. X.; CHEN, B. W.; REID, P. F.; RAYMOND, L. N.; QIN, Z. H. A short-chain alpha-neurotoxin from *Naja naja atra* produces potent cholinergic-dependent analgesia. **Neuroscience Bulletin**, v. 22, n. 2, p. 103–109, 2006. PMID: 17687406.
100. ZHANG, X. J. et al. Development, characterization and anti-tumor effect of a sequential sustained-release preparation containing ricin and cobra venom cytotoxin. **Die Pharmazie**, v. 67, n. 7, p. 618–621, 2012.
101. ZHANG, Y. et al. Snake venom components and their therapeutic potential. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 27, p. 1287–1292, 2006.
102. ZUG, G. R.; VITT, L. J.; CALDWELL, J. P. **Herpetology: An Introductory Biology of Amphibians and Reptiles**. 2. ed. San Diego: Academic Press, 2001.