

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 01/03/2026.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO” FACULDADE DE MEDICINA

TAUANE VACCAS

CARACTERIZAÇÃO PROTEÔMICA DO VENENO DE *Micrurus* DO ESTADO DA BAHIA, BRASIL

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio
de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu,
para obtenção do título de Mestre em Doenças
Tropicais (Bioquímica).

Orientadora: Profa. Dra. Lucilene Delazari dos Santos

Botucatu
2024

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS

TAUANE VACCAS

**CARACTERIZAÇÃO PROTEÔMICA DO VENENO DE *Micrurus*
DO ESTADO DA BAHIA, BRASIL**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Doenças Tropicais (Bioquímica).

Orientadora Profa. Dra. Lucilene Delazari dos Santos

BOTUCATU
2024

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Vaccas, Tauane.

Caracterização proteômica do veneno de *Micrurus* do estado da Bahia, Brasil / Tauane Vaccas. - Botucatu, 2024

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Lucilene Delazari dos Santos

Capes: 20800002

1. Proteômica. 2. Peçonhas. 3. Elapidae. 4. Serpentes.

Palavras-chave: Abordagem proteômica; Caracterização de venenos animais; Elapidae; Serpentes.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE TAUANE VACCAS, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 01 dias do mês de março do ano de 2024, às 14:00 horas, no(a) Instituto de Biotecnologia (IBTEC) - Campus Botucatu - Unesp, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de TAUANE VACCAS, intitulada **Caracterização Proteômica do Veneno das Serpentes do Gênero Micrurus do Estado da Bahia, Brasil**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. LUCILENE DELAZARI DOS SANTOS (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Instituto de Biotecnologia (IBTEC) - Câmpus Botucatu - Unesp, Prof. Dr. BRUNO CESAR ROSSINI (Participação Presencial) do(a) Instituto de Biotecnologia (IBTEC) - Campus Botucatu - Unesp, Profa. Dra. ILKA BORGES BIONDI (Participação Virtual) do(a) Depto. de Ciências Biológicas / Universidade Estadual de Feira de Santana. Após a exposição pela mestranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: Aprovada. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Profa. Dra. LUCILENE DELAZARI DOS SANTOS



AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por conduzir-me por caminhos que me proporcionam satisfação, tanto pessoal quando profissional me capacitando e concedendo sabedoria para continuar trilhando meus objetivos e sonhos.

Em especial dedico este trabalho ao meu pai Arnaldo Vaccas Junior “in memoriam”, que verdadeiramente foi o maior mestre que já tive, pai que sonhou meus sonhos e nunca me deixou desistir. O responsável por me fazer buscar o caminho do aprendizado e do conhecimento.

A minha mãe Rita, mulher que amo e admiro amiga incondicional, e aos meus irmãos Caio e João Vitor, por serem os irmãos mais chatos e amorosos.

Aos homens da minha vida: meu marido Adailson Henrique pela paciência, companheirismo e amor que nos une e ao meu filho Kauã, pelo fato dele existir em minha vida, meu melhor presente.

As serpentes, animais que me permitiram a realização deste estudo, animais que me proporcionaram experiências únicas.

A minha orientadora Prof. Dra. Lucilene Delazari dos Santos, pessoa que foi fundamental para a execução deste trabalho, sempre me apoiando e incentivando, pelo suporte nas correções e confiança depositada. Um exemplo a ser seguido como mulher e pesquisadora.

Meus sinceros agradecimentos a todos aqueles que de alguma forma doaram um pouco de si para a conclusão deste trabalho.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigado.

“Buscar o conhecimento nos tornará sábios, mas se buscarmos amor e fé, isso nos tornará humanos” (Lipe Azevedo)

RESUMO

Sabe-se que, o envenenamento por picada de serpentes é uma doença tropical negligenciada onde cerca de 4,5 – 5,4 milhões de pessoas são picadas por esses animais anualmente. A elevada variabilidade de toxinas na composição dos venenos das serpentes é responsável pelas diversas manifestações clínicas nos envenenamentos ofídicos, variando de dano tecidual local à efeitos sistêmicos potencialmente letais. Neste contexto, o único tratamento disponível em caso de acidentes ofídicos ocorre por meio da soroterapia específica sendo considerado um tratamento ouro de irrefutável valor. No Brasil entre 2012 a 2022 o número de acidentes por serpentes foi de 2.372.780 casos notificados. As cobras corais-verdadeiras, como são popularmente conhecidas, pertencem ao gênero *Micrurus*, família Elapidae, e são responsivas por aproximadamente 0,12% das notificações dos acidentes ocorridos no país, nesse período. O estado da Bahia é o que mais notifica acidentes por serpentes do gênero *Micrurus*. O objetivo deste trabalho foi identificar e caracterizar as proteínas presentes nos venenos de *Micrurus lemniscatus* (*M. lemniscatus*) do estado da Bahia. Os métodos utilizados foram estratégias analíticas envolvendo eletroforese, digestão em solução, espectrometria de massas e bioinformática proteômica foram as ferramentas desta investigação preliminar em 12 venenos de serpentes *M. lemniscatus*. Através das análises por espectrometria de massas (LC-MSMS) foi possível evidenciar que estes venenos compartilham diversas proteínas similares, mas com abundâncias distintas e são compostos majoritariamente pelos grupos proteicos das Fosfolipases (56,98%), seguido pela Toxina três dedos (15,62%), Neurotoxinas (13,92%), Kunitz (5,61%) e as L- amino oxidase (2,12%) são as toxinas mais abundantes nos venenos de *M. lemniscatus*. Uma nova família de proteínas pouco abundante nos venenos ofídicos, as waprinas, foram identificadas. Destaca-se que, uma maior compreensão sobre as toxinas dessas espécies de serpentes e abundância das mesmas são fontes de informações relevantes para futuros estudos na área de desenvolvimento/aprimoramento de antivenenos. A abordagem proteômica é de grande valia para compreender melhor a composição e caracterização dos venenos de serpentes e outros fluídos, tecidos de todo o mundo, reforçando ainda mais a importância de se conhecer melhor os venenos das serpentes para impulsionar a produção de soros antiofídicos específicos por regiões em nosso país. Estes resultados mostram a complexidade do veneno e fornecem conhecimentos importantes para trabalhos futuros de identificação e determinação da atividade dos componentes do veneno de *Micrurus ssp*.

Palavras-chaves: abordagem proteômica, serpentes, Elapidae, caracterização de venenos animais.

ABSTRACT

It is known that snake bite poisoning is a neglected tropical disease where around 4.5 – 5.4 million people are bitten by these animals annually. The high variability of toxins in the composition of snake venoms is responsible for the diverse clinical manifestations of snake poisoning, ranging from local tissue damage to potentially lethal systemic effects. In this context, the only treatment available in case of snakebites occurs through specific serotherapy and is considered a gold treatment of irrefutable value. In Brazil between 2012 and 2022, the number of snake accidents was 2,372,780 reported cases. True coral snakes, as they are popularly known, belong to the genus *Micrurus*, family Elapidae, and are responsible for approximately 0.12% of notifications of accidents that occurred in the country during this period. The state of Bahia is the one that reports the most accidents involving snakes of the *Micrurus* genus. The objective of this work was to identify and characterize the proteins present in the venoms of *Micrurus lemniscatus* (*M. lemniscatus*) from the state of Bahia. The methods used were analytical strategies involving electrophoresis, in-solution digestion, mass spectrometry and proteomic bioinformatics were the tools of this preliminary investigation into 12 *M. lemniscatus* snake venoms. Through mass spectrometry analysis (LC-MSMS) it was possible to demonstrate that these venoms share several similar proteins, but with different abundances and are mainly composed of the protein groups of Phospholipases (56.98%), followed by the Three Fingers Toxin (15.62%), Neurotoxins (13.92%), Kunitz (5.61%) and L-amino oxidase (2.12%) are the most abundant toxins in *M. lemniscatus* venoms. A new family of proteins that are not very abundant in snake venoms, the waprins, were identified. It is noteworthy that a greater understanding of the toxins of these snake species and their abundance are sources of relevant information for future studies in the area of development/improvement of antivenoms. The proteomic approach is of great value to better understand the composition and characterization of snake venoms and other fluids, tissues from around the world, further reinforcing the importance of better understanding snake venoms to boost the production of specific antivenoms by regions in our country. These results show the complexity of the venom and provide important knowledge for future work on identifying and determining the activity of the venom components of *Micrurus* spp.

Keywords: Proteomic approach, snakes, Elapidae, animal venoms characterization.

LISTA DE SIGLAS

BSA	Albumina bovina
FUNASA	Fundação Nacional de Saúde
Gel-2D	Eletroforese bidimensional
IGN	Ignoradas
KDA:	Kilodalton
LAPH	Laboratório de Animais Peçonhentos e Herpetologia
LC-MSMS	Cromatografia Líquida acoplada à Espectrometria de Massa
LAAO	L aminooxidase
LC	Cromatografia líquida
MS	Espectrometria de massas
OMS	Organização Mundial de Saúde
PLA ₂	Fosfolipases A ₂
SDS-PAGE	Eletroforese em gel de poliacrilamida com dodecil- sulfato de sódio
SINAN	Sistema de Informação de Agravos e Notificação
3 FTx	Toxinas de três dedos

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
1.1 As Serpentes.....	11
Fonte: Imagem adaptada de Dreamstime e Peter Uetz <i>et al.</i> , 2023.....	13
Fonte: Crizanto B. de Carvalho, 2008	14
1.2 Notificações dos Acidentes Causados por Serpentes.....	15
1.3 Variabilidade dos Venenos Ofídicos.....	18
1.4 A Soroterapia Atual: Consequências, Soluções e Perspectivas.....	19
2. OBJETIVO	22
3. MATERIAIS E MÉTODOS	22
3.1 Materiais Biológicos	22
3.2 Quantificação de Proteínas pelo Método de Bradford	23
3.3. Análise Proteica por Eletroforese (SDS-PAGE)	23
3.5. Sequenciamento Peptídico por Espectrometria de Massas e Análise de Dados por Ferramentas de Bioinformática Proteômica	24
4. RESULTADOS	26
4.1 Quantificação de Proteínas pelo Método de Bradford	26
4.2 Análise qualitativa por gel de poliacrilamida (SDS-PAGE).....	27
4.3 Identificação das proteínas.....	28
5. DISCUSSÃO.....	30
6. CONCLUSÃO	36
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
8. MATERIAL SUPLEMENTAR.....	45

1. INTRODUÇÃO

1.1 As Serpentes

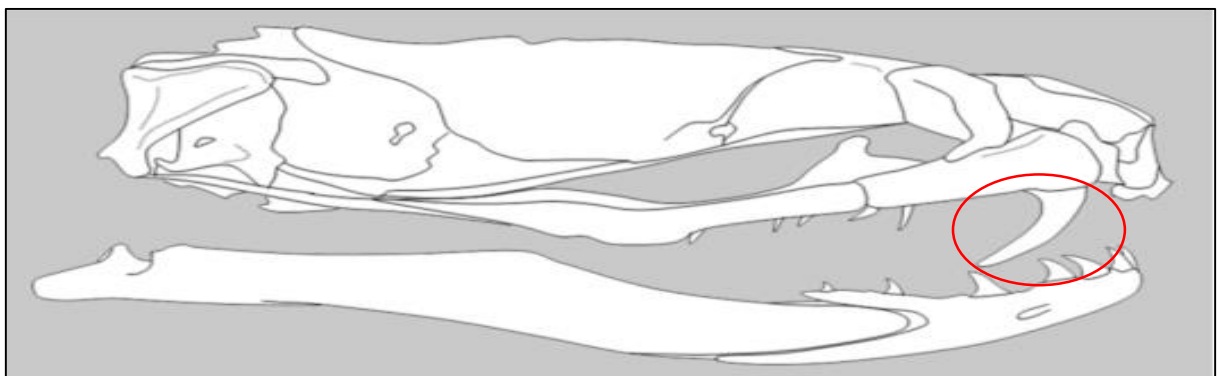
As serpentes são animais que despertam na humanidade temor, fascínio e curiosidades diversas, fazendo parte da cultura de vários povos tanto por aspectos simbólicos, mitológicos, lendários ou religiosos (PIZZATO, 2003; DOS SANTOS, 2011).

Elas pertencem à classe Reptilia, ordem Squamata e, são animais vertebrados, de corpo alongado e cilíndrico recoberto por escamas. Possuem ausência de pálpebras móveis, não apresentam membros, cintura escapular, nem ouvido externo (MELGAREJO, 2009). Carnívoras, alimentando-se de presas inteiras, podem caçar em diversos tipos de substratos e habitats (MARTINS *et al.*, 1999; BERNARDE *et al.*, 2010).

O Brasil ocupa a terceira colocação na relação de países com maior riqueza de espécies de répteis; ficando atrás da Austrália e do México (UETZ *et al.*, 2022). Em nosso país encontram-se registradas aproximadamente 435 espécies de serpentes, quando considerado subespécie temos 458 subespécies, divididas em 76 gêneros e dez famílias, sendo 40% dessas endêmicas (COSTA *et al.*, 2023). Dentre as dez famílias existentes temos duas famílias de serpentes que são consideradas de interesse médico, sendo a família Viperidae que compreendem os gêneros *Crotalus* (Cascavéis), *Bothrops* (Jararacas) e *Lachesis* (Surucucu do pico de jaca), e a família Elapidae que compreende o gênero *Micrurus* (Coral verdadeira).

A família Elapidae é composta por serpentes que possuem uma dentição proteróglifa (DUMÉRIL, 1953), ou seja dentição na qual há um par de dentes imóveis curtos e canaliculados adaptados na inoculação da peçonha (Figura 1 e 2).

Figura 1 - Crânio de *Micrurus ibiboboca* exibindo a dentição proteróglifa



Fonte: Matheus Godoy Pires, 2011

Figura 2 - Dentição proteróglifa - *Micrurus surinamensis*



Fonte: Herpetofauna Brasileira, 2023

Os seus hábitos são crepusculares e noturnos, alimentando-se de lagartos, peixes, anfisbenídeos, cecílias e até outras serpentes. As cobras corais medem cerca de 20 cm e podem chegar até 1,5 metros, possuem olhos pequenos com pupilas redondas, escamas do corpo lisas e a maioria possui uma coloração que segue um padrão de anéis coloridos, entre vermelho, branco e preto. (BRASIL, 1987; SANTOS *et al.*, 1995; DIAS, 2022).

As *Micrurus ssp* são geralmente dóceis e fogem quando ameaçadas, elas também apresentam hábitos fossoriais, sendo estes uns dos fatores, das quantidades de casos com essa serpente nos últimos dez anos (MATOS *et al.*, 2020). Porém, estes acidentes são extremamente perigosos, já que seus venenos são do tipo neurotóxicos, causando em suas vítimas perda da força muscular e morte por paralisia respiratória (BRAZIL, 1987; BARRAVIERA, 1999; OLIVEIRA *et al.*, 2017).

Atualmente existem 65 espécies em todo o mundo de *Micrurus* (UETZ, 2022). Em nosso país vivem 35 dessas espécies e somente nove são encontradas na Região Nordeste do país. Dessas, quatro são encontradas no estado da Bahia: *Micrurus brasiliensis* Roze, 1967, *Micrurus corallinus* Merrem, 1820, *Micrurus ibiboboca* Merrem, 1820 e *Micrurus lemniscatus* Linnaeus, 1758, (Figura 3), (LIRA-DA-SILVA *et al.*, 2009; LIRA-DA-SILVA *et al.*, 2011).

Figura 3 - Representação das quatro espécies de *Micrurus* encontradas no estado da Bahia



Fonte: Imagem adaptada de Dreamstime e Peter Uetz et al., 2023

As duas espécies de *Micrurus* com maior distribuição no Nordeste são a *M. ibiboboca* e *M. lemniscatus*, ambas com padrão de coloração em tríade. (LIRA-DASILVA et al., 2009).

A *M. ibiboboca* (figura 4), é uma espécie nativa do bioma Caatinga do Nordeste brasileiro (DONATO, 2008), de grande porte, possuindo um comprimento de aproximadamente 60 cm. Seu focinho é quase branco, levemente manchado por pequenas manchas escuras, característica marcante dessa espécie (CARDOSO et al., 2003). Sua dieta é composta de cecílias, lagartos e principalmente de anfisbenídios e outras serpentes (DIAS, 2022).

Figura 4 - Representação de um espécime de serpente *Micrurus ibiboboca*



Fonte: Crizanto B. de Carvalho, 2008

A *M. lemniscatus* (figura 5) pode ocupar três dos biomas brasileiros: Mata Atlântica, Cerrado e Floresta Amazônica (UETZ, 2022), é de grande porte, possuindo um comprimento de aproximadamente 50 a 90 cm. Seu focinho é preto seguido por uma banda branca, uma banda preta e uma banda vermelha, característica marcante dessa espécie (COETI, 2016). Sua dieta é composta de cecílias, lagartos, anfisbenídeos e principalmente de peixes e outras serpentes (DIAS, 2022).

Figura 5 - Representação de um espécime de serpente *Micrurus lemniscatus*



Fonte: Libio Roy Santa Cruz Farfán. Peter Uetz, 2023

A Bahia é o estado com maior número de ocorrências e notificações de acidentes por animais peçonhentos do Nordeste (BOMFIM, 2021), e aparece em terceiro lugar no cenário nacional, atrás de Minas Gerais e São Paulo, respectivamente, além disso é o estado com o maior número de acidentes ofídicos causados por serpentes do gênero *Micrurus ssp* (SINAN, 2023).

Estudos voltados para *Micrurus spp* do estado da Bahia são muito importantes, pois podem auxiliar/contribuir na compreensão da ecologia e conservações dessas espécies, bem como elucidar a composição e propriedade do veneno para a fabricação de antivenenos mais específicos e com maior capacidade de neutralização.

1.2 Notificações dos Acidentes Causados por Serpentes

Os acidentes ofídicos são reconhecidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS), como parte do grupo de Doenças Tropicais Negligenciadas, por virtude de seu alto índice de notificações, e por representarem um grave problema na saúde pública pela sua frequência, gravidade e mortalidade. Dados disponíveis mostram que 4,5 – 5,4 milhões de pessoas são picadas por serpentes anualmente. Destes 1,8 - 2,7 milhões desenvolvem doença clínica e 81.000 a 138.000 morrem de complicações (GUTIERREZ *et al.*, 2017; WHO, 2020).

Segundo os dados epidemiológicos evidenciados no Sistema de Informação de Agravos e Notificação [SINAN], (SINAN, 2023) do Ministério da Saúde do Brasil, 2.372.780 acidentes por serpentes em seres humanos ocorreram no território brasileiro entre os anos de 2012 a 2022 (Tabela 1). Neste período de 10 anos, as regiões geográficas Sudeste e Nordeste respondem majoritariamente pelos acidentes ofídicos. Nesse contexto, os estados de Minas Gerais (434.227), São Paulo (397.585) e Bahia (222.149), foram os que obtiveram os maiores números de notificações.

Tabela 1 - Notificações por tipo de serpente segundo região de notificação entre os anos de 2012 a 2022

UF Notificação	Ign/Branco	Micrurus	Total
TOTAL	2.095.387	2.918	2.372.780
11 Rondônia	7.608	48	12.873
12 Acre	6.189	30	10.689
13 Amazonas	11.005	86	29.836
14 Roraima	4.785	31	9.286
15 Pará	35.340	67	88.588
16 Amapá	3.828	24	9.473
17 Tocantins	32.066	70	39.826
21 Maranhão	21.933	161	39.699
22 Piauí	35.727	98	38.287
23 Ceará	64.769	212	71.550
24 Rio Grande do Norte	64.074	124	67.627
25 Paraíba	56.492	165	60.316
26 Pernambuco	173.112	305	179.230
27 Alagoas	109.432	120	112.059
28 Sergipe	20.207	43	21.252
29 Bahia	198.708	367	222.149
31 Minas Gerais	403.806	265	434.227
32 Espírito Santo	37.493	15	43.223
33 Rio de Janeiro	14.683	44	20.224
35 São Paulo	379.851	251	397.585
41 Paraná	160.402	49	168.208
42 Santa Catarina	84.148	105	91.031
43 Rio Grande do Sul	57.996	38	65.434
50 Mato Grosso do Sul	29.017	36	33.766
51 Mato Grosso	13.442	41	25.046
52 Goiás	52.069	96	62.774
53 Distrito Federal	17.205	27	18.522

Fonte: Imagem adaptada de SINAN, 2023

Causa-se espanto/preocupação quando se observa os números indicados como notificações ignoradas e/ou em branco (Ign/Branco) (88,31%) no período de 2012 a 2022, soma-se 2.095.387 notificações em que a equipe médica hospitalar não registrou nos prontuários dos indivíduos acidentados e/ou não soube identificar o tipo de serpente que provocou o acidente.

A família Viperidae representa o grupo de maior importância para a saúde pública, sendo esta a causadora da maioria e dos mais graves acidentes ofídicos registrados (10,73%), destacando-se os gêneros *Bothrops* (jararaca) (9,39%), *Crotalus* (cascavel) (1,06%) e *Lachesis* (surucucu) (0,27%). Já os acidentes ofídicos causados por serpentes do gênero *Micrurus* representam cerca de 0,12% das notificações por acidentes com serpentes (SINAN, 2023).

A composição do veneno de *Micrurus ssp* envolve uma mistura de proteínas, peptídeos e aminoácidos, os quais são direcionados à receptores, canais iônicos, enzimas, lipídeos e íons metálicos. Estas moléculas exercem uma interação com uma grande diversidade de proteínas de mamíferos, podendo atuar no sistema nervoso central e periférico, na cascata de coagulação do sangue, nos sistemas

cardiovasculares e neuromusculares, além de provocar uma quebra de homeostasia em geral (OLIVEIRA *et al.*, 2017; VONK, 2011).

Nos acidentes elapídicos (Coral-verdadeira), a sintomatologia aparece minutos após o acidente, em virtude do baixo peso molecular das toxinas que compõem o veneno (BARRAVIERA, 1999). Dentre as principais toxinas encontradas no veneno das serpentes do gênero *Micrurus* estão as α -neurotoxinas 3FTx (toxinas de três dedos) e Fosfolipases A₂ (PLA₂), com quantidades variáveis no proteoma dos venenos das várias espécies de *Micrurus*, sendo estas duas classes de toxinas, as principais responsáveis pela toxicidade do acidente elapídico (TERRA *et al.*, 2015).

As neurotoxinas de ação pós-sináptica são rapidamente absorvidas de forma sistêmica devido à baixa massa molecular destas moléculas, as quais competem com a acetilcolina pelos receptores colinérgicos da junção neuromuscular. As neurotoxinas atuam também por meio de efeitos neurotóxicos de ação pré-sináptica, bloqueando a liberação de acetilcolina pelos impulsos nervosos, impedindo a deflagração do potencial de ação (SECRETARIA DA SAÚDE DO PARANÁ, 2021; SANZA *et al.*, 2019).

Os sintomas de um paciente envenenado podem surgir precocemente devido a sua rápida absorção na circulação, em menos de 1 hora após a picada. Contudo há relatos do aparecimento de sintomas de até 24 horas após o acidente. No local da picada há uma discreta dor, geralmente acompanhada de parestesia com tendência a progressão proximal (BARRAVIERA, 1999).

Os pacientes podem apresentar manifestações sistêmicas como vômitos, seguido de fraqueza muscular progressiva, ocorrendo ptose palpebral, oftalmoplegia e a presença de fáceis miastênica ou “neurotóxica”, assim como dificuldades para manutenção da posição ereta, mialgia localizada ou generalizada e dificuldades para deglutir. Há paralisia flácida da musculatura respiratória, a qual compromete a ventilação, podendo haver evolução para insuficiência respiratória aguda e apnéia (BARRAVIERA, 1999; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2019; HESSEL 2023).

Todos os casos de acidentes por *Micrurus ssp* com manifestações clínicas são tratados como graves. A soroterapia é utilizada como tratamento indispensável. Em acidentes com *Micrurus ssp* a dose sugerida são 10 ampolas de soro antielapídico por via intravenosa (FUNASA, 2001; BRASIL 2017.).

1.3 Variabilidade dos Venenos Ofídicos

Diversos animais produzem substâncias tóxicas que são denominadas venenos, estas são usadas principalmente para sua defesa ou para predação suas presas. Os venenos animais são um conjunto de complexas substâncias que tiveram seu desenvolvimento de acordo com a seleção natural em milhões e milhões de anos. Nesses venenos existem diversos componentes, dentre os quais as toxinas, que são responsáveis pelas lesões observadas nas vítimas do envenenamento. (MONAKO, 2017). Sendo assim é considerado veneno qualquer substância, que seja preparada ou natural, que por sua atuação química é capaz de destruir ou perturbar as funções vitais de um organismo (STOCKER, 1990).

A variabilidade dos venenos ofídicos é bem conhecida e pode ser considerada em razão de diversos fatores (CHIPPAUX *et al.*, 1991) como variação intraespecífica (OLIVEIRA *et al.*, 2018), distribuição geográfica (SCHENBERG, 1959), idade do animal, alimentação, variabilidade ontogenética e ambiental das serpentes em cada região do globo terrestre (LOURENÇO Jr *et al.*, 2013; DE OLIVEIRA *et al.*, 2017).

A evolução do veneno das serpentes não é totalmente compreendida. Estudos recentes indicam que pode existir uma relação entre a ação do veneno ofídico ao tipo de presa que é utilizada na alimentação (MATOS & IGNOTTI, 2020).

Em relação à variabilidade ontogenética animal e ambiental, muitos estudos de proteômica demonstraram a existência das variações intraespecíficas entre os venenos de serpentes do mesmo gênero ou até mesmo, dentro da mesma espécie (CALVETE *et al.*, 2007; SANZ *et al.*, 2008; LOURENÇO Jr *et al.*, 2013; MELANI *et al.*, 2015; LUCIANO, 2018; OLIVEIRA *et al.*, 2018).

O conhecimento destas variações pode fornecer subsídios importantes e viáveis para a terapêutica mais eficaz/rápida das vítimas acidentadas com serpentes, auxiliando nos estudos bioquímicos sendo utilizadas como ferramentas farmacológicas para pesquisas (CHIPPAUX *et al.*, 1991).

As causas e implicações da variabilidade dos venenos são amplas e importantes, causando impactos nas pesquisas com venenos e tratamentos de acidentes em humanos, incluindo seleção de antivenenos e seleção de espécimes para a produção de antivenenos. Este fato reforça ainda mais a importância de se conhecer melhor os venenos das serpentes para impulsionar a produção de soros antiofídicos específicos por regiões.

1.4 A Soroterapia Atual: Consequências, Soluções e Perspectivas

Segundo dados do Ministério da Saúde, o tempo ideal para a administração do antiveneno está nas primeiras horas após o acidente ofídico, uma vez que, aproximadamente 60% dos acidentes botrópicos que evoluíram para óbito receberam atendimento igual ou superior a 6 horas após o acidente (FUNASA, 2001).

A quantidade do número de ampolas a serem administradas no paciente é muito importante para a neutralização do veneno inoculado. Os acidentes são classificados como leve, moderado ou grave. A partir da classificação é indicado uma quantidade de ampolas para cada tipo de acidente ofídico (FUNASA, 2001; BRASIL 2017).

Entretanto, por mais que a soroterapia seja essencial para tratar acidentes ofídicos, esbarra-se em problemas cruciais na escolha do antiveneno específico e rapidez/agilidade em aplicá-lo.

O tratamento para o envenenamento por *Micrurus ssp* no Brasil é a aplicação intravenosa de antiveneno específico, o soro antielapídico, o qual é heterólogo produzido em cavalos. No Brasil, o Instituto Butantan é responsável pela sua produção, o qual é obtido a partir do plasma de equinos hiperimunizados com uma mistura contendo quantidades equivalentes dos venenos de *M. corallinus* e *M. frontalis*. Além disso, recomenda-se o uso de anticolinesterásicos no tratamento de acidentes com *M. frontalis* e *M. lemniscatus* do sudeste do Brasil, pois a ação neurotóxica pós-sináptica destes venenos é neutralizada com esta terapia coadjuvante (TANAKA *et al.*, 2010).

O veneno pode ter várias funções para a serpente, como imobilizar, paralisar, matar, auxiliar na digestão da presa e também como defesa contra predadores (MATOS & IGNOTTI, 2020). Testes de neutralização *in vivo* mostraram que o soro antiofídico produzido no Brasil contendo uma mistura de *M. corallinus* e *M. frontalis*, não é capaz de neutralizar o veneno de outras corais como *M. altirostris* e *M. lemniscatus*, *M. surinamensis*, indicando a necessidade da produção de antiveneno específico (FURTADO, 2005; CISCOTTO *et al.*, 2011).

Mesmo com os avanços da soroterapia e sua eficiência ainda há muito o que se estudar em relação ao ofidismo, existe uma grande deficiência em relação ao tratamento e também na notificação desse tipo de acidente, o que consequentemente

acaba prejudicando a distribuição correta do soro (CARDOSO *et al.*, 2003; SALOMÃO *et al.*, 2018; SINAN, 2022). Se faz necessário estudos mais aprofundados em relação a cada veneno identificando seus componentes, seus efeitos no organismo do ser humano, tanto local, quanto sistêmico assim buscando formas ainda mais eficazes de tratamento.

Estudos utilizando a caracterização proteômica são de grande valia para compreender melhor a composição e caracterização dos venenos de serpentes que são utilizados na produção dos principais soros antiofídicos brasileiros (LUCIANO, 2018), avaliando assim as principais diferenças entre suas toxinas, buscando proteínas específicas tanto intraespecífica como interespecífica.

Portanto, conhecer a variabilidade do veneno de *Micrurus ssp* da região da Bahia faz-se extremamente necessário pois apresenta um impacto na pesquisa e no desenvolvimento de futuros soros antielapídicos. Além disso, conhecer com maior profundidade os venenos de *Micrurus ssp* possibilitará uma melhor avaliação pré-clínica da eficácia do soro antielapídico, seleção do antiveneno específico para tratamento clínico e seleção de amostras para produção do antiveneno.

1.5 Análises Proteômicas

Nas ultimas décadas os avanços na biologia molecular e nas tecnologias analíticas revolucionaram nossa compreensão sobre a complexidade e a diversidade das proteínas, componentes fundamentais das células (COX & MANN, 2011). As proteínas são macromoléculas essenciais para a constituição e manutenção da vida, desempenhando distintas funções vitais nos organismos, sendo sinalizadoras, transportadoras, catalíticas, estruturais dentre outras funções (EMIDIA *et al.*, 2015), necessárias para a construção, crescimento e reparação dos tecidos dos organismos vivos.

Para melhor entendimento das funções, modificações e interações dos peptídeos e proteínas é fundamental avaliar o conjunto de proteína de uma amostra biológica. A utilização do termo proteômica refere-se ao estudo dos conjuntos de proteínas definido como proteoma, que é o conjunto de proteínas que estão sendo expressas em uma célula e/ou tecido e/ou organismo em um determinado momento. O proteoma é caracterizado como complexo e dinâmico, uma vez que, a composição proteica de uma amostra reflete o estado metabólico/fisiológico e das fases da

diferenciação celular que a célula, tecido, órgão ou organismo se encontra no momento da investigação (JENSEN, 2004).

A proteômica é um campo da Biologia Molecular interdisciplinar que tem desempenhado um papel importante na elucidação das interações proteicas, na compreensão de vias metabólicas e no mapeamento de processos biológicos em escala global (BARBOSA *et al.*; 2012), assim permitindo o entendimento e obtenção de informações relevantes sobre os processos biológicos que ocorrem nos organismos vivos.

A abordagem proteômica se concentra na identificação, caracterização e quantificação de proteínas presentes em sistemas biológicos em determinado momento ou condição. A aplicação de técnicas como espectrometria de massas (MS), cromatografia líquida (LC), eletroforese bidimensional (Gel-2D) análise bioinformática e marcadores moleculares permitiu avanços significativos na compreensão da expressão proteica, modificação pós-traducional e interações entre proteínas (BARBOSA *et al.*, 2012),

A análise proteômica de venenos de serpentes é um campo em crescimento que desvenda a complexidade dessas secreções biológicas, oferecendo insights valiosos para a pesquisa farmacêutica e a compreensão da biologia desses animais. Estudos utilizando abordagens proteômicas possibilitaram conhecer melhor a composição dos venenos ofídicos, utilizando técnicas eficientes com pequenas quantidades de amostras (CALVETE, 2013).

As técnicas proteômicas como cromatografia uni e bidimensional, espectrometria de massa, eletroforese bidimensional, assim como pesquisas de similaridades, foram realizadas, comprovando a similaridade entre as proteínas que compõem os venenos de *M. frontalis*, *M. ibiboboca*, *M. lemniscatus* e *M. spixii*. (CISCOTTO *et al.*, 2011).

Para a caracterização e elucidação da composição das propriedades biológicas e moleculares do veneno de *Micrurus surinamensis*, foi utilizada a eletroforese bidimensional em gel de poliacrilamida, demonstrando que o veneno dessa espécie difere do veneno de outras espécies de *Micrurus* pela abundância de peptídeos entre 6-7kDa, uma vez que a massa molecular desse gênero é em torno de 7- 84kDa (OLIVEIRA *et al.*, 2017).

Portanto a abordagem proteômica contribui através de suas técnicas com a caracterização de venenos como os do gênero *Micrurus ssp*, não somente na

descoberta de novas proteínas bem como suas funções, na melhoria na produção de antivenenos mais eficazes, mas, também, ajudar na prospecção de novas moléculas com potencial farmacológico e biotecnológico.

Nesse estudo utilizamos a abordagem proteômica para identificar e caracterizar as proteínas presentes nos venenos de *Micrurus lemniscatus* e *Micrurus ibiboboca* do estado da Bahia, uma vez que esse estado é o que responde majoritariamente pelos acidentes ofídicos na região Nordeste e as espécies responsivas pelos acidentes ofídicos causados pelo gênero *Micrurus*, não compõem

6. CONCLUSÃO

Neste trabalho, as análises proteômicas dos venenos de *M. lemniscatus*, revelaram que proteínas com massa entre 30 e 66 são as mais abundantes nos venenos. Através das análises por espectrometria de massas (LC-MSMS), foi identificadas 20 classes proteicas que compõem os venenos, sendo possível evidenciar que estes venenos compartilham diversas proteínas similares, mas, com abundâncias distintas.

As proteínas majoritárias encontradas no veneno de *Micrurus lemniscatus* foram as Fosfolipases (56,98%), seguido pela Toxina três dedos (15,62%), Neurotoxinas (13,92%), Kunitz (5,61%) e as L- amino oxidase (2,12%).

. Uma nova família de proteínas pouco abundante nos venenos ofídicos, as waprinas, foram identificadas no veneno de *M. lemniscatus*.

Conclui-se que, o presente estudo contribuiu para a caracterização e conhecimento proteico dos venenos de *M. lemniscatus* provenientes do estado da Bahia, fornecendo conhecimentos importantes para trabalhos futuros de identificação

e determinação da atividade dos componentes do veneno de serpentes da família Elapidae.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AIRD, S. D; DA SILVA, N. J; QIU, L; VILLAR-BRIONES, A; SADDI, V. A; PIRES DE CAMPOS, TELLES, M; GRAU, M. L; MIKHEYEV, A. S. Coralsnake Venomics: Analyses of Venom Gland Transcriptomes and Proteomes of Six Brazilian Taxa. **Toxins** (Basel). 2017 Junho, v. 9 n. 6, p.187. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28594382/>. Acesso em: 06 Jun. 2023. Doi: 10.3390/toxins9060187.

ANTUNES, T. C.; YAMASHITA, K. M.; BARBARO, K. C.; SAIKI, M; SANTORO, M. L. Comparative analysis of newborn and adult *Bothrops jararaca* snake venoms, **Toxicon**, v. 56, p. 1443-1458, 2010. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041010110003296?via%3Dihub>. Acesso em: 02 Nov. 2022.

BARBOSA, E. B; VIDOTTO, A; POLACHINI, G; HENRIQUE, T; DE MARQUI, A.B. T; TAJARA, E. H. Proteômica: metodologias e aplicações no estudo de doenças humanas. **Rev Assoc Med Bras.** 2012, v. 58, n. 3, p. 366-375. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0104-42302012000300019>. Acesso em: 24 Jul. 2023.

BARRAVIERA, B. **Venenos: Aspectos Clínicos e Terapêuticos dos Acidentes por Animais Peçonhentos**. 1ed. Rio de Janeiro: EPUD, 1999.

BELO, C. A, LEITE, G. B; TOYAMA, M. H; MARANGONI, S; CORRADO, A. P; FONTANA, M. D; SOUTHAN, A; ROWAN, E. G; HYSLOP, S; RODRIGUES-SIMIONI, L. Pharmacological and structural characterization of a novel phospholipase A2 from *Micrurus dumerilii* carinicauda venom. **Toxicon**. 2005 Dec 1; v. 46 n. 7p. 736-50. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16198388/>. DOI: 10.1016/j.toxicon.2005.07.016.

BERNARDE, P. S; ABE, A.S. Food habits of snakes from Espigão do Oeste, Rondônia, Brazil. **Biota Neotrop.** Rondônia, v.10, n. 1, p. 167-173. Jan/Mar. 2010. Disponível em: <https://www.biotaneotropica.org.br/v10n1/en/abstract?article+bn02510012010> ISSN 1676-0603. Acesso em: 05 Abr. 2023.

BICKLER, P. E. Amplification of Snake Venom Toxicity by Endogenous Signaling Pathways. **Toxins**, 2020, v. 12 n. 2 p. 68, Disponível em :< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7076764/Dez>. Acesso em: 02 Dez. 2023. DOI: 10.3390/toxins12020068.

BOMFIM, V.V.B.da Silva; SANTANA, R. L; GUIMARÃES, C.D. Epidemiological profile of accidents by poisonous animals in Bahia from 2010 to 2019. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 8, e38710817113, 2021 (CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i8.17113>.

BRADFORD, M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. **Anal Biochem.** v. 7; n. 72 p. 248-54. 1976. DOI: 10.1006/abio.1976.9999. PMID: 942051.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde: Volume único - 2. ed - 200p. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

BRAZIL, O.V. Coral snake venoms: mode of action and pathophysiology of experimental envenomation. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**. v. 29, n. 3, p. 119-126. 1987. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rimtsp/a/PVHJQGmfmbtnYgdJswCnWff/abstract/?lang=en>. Acesso em: 10 Abr. 2022.

CALVETE, J.J. Snake venomomics: From the inventory of toxins to biology. **Toxicon**. 2013 Dec; v. 75, p. 44 - 62. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23578513/>. Acesso em: 15 Jun 2023. DOI: 10.1016/j.toxicon.2013.03.020.

CALVETE, J.J.; JUÁREZ, P. S. L. Snake venomomics. Strategy and applications. **J. Mass Spectrom**, p. 42: 1405-1414, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17621391/>. Acesso em: 23 Jun. 2022. DOI: 10.1002/jms.1242

CARDOSO, D.F; YAMAGUCHI, I.K; SILVA, A.M.M. **Produção de soros e antitoxinas e perspectivas de modernização por técnicas de biologia molecular**. 2 ed.São Paulo: Sarvier, 2003.

CASTANHEIRA, L.E; NUNES, D.C.O; CARDOSO, T.M; SANTOS, P.S; GOULART, L.R; RODRIGUES, R.S; RICHARDSON, M; BORGES, M.H; YONEYAMA, K.A.G; RODRIGUES, V.M Caracterização bioquímica e funcional de uma lectina tipo C (BpLec) do veneno da serpente *Bothrops pauloensis*. **Internacional J. Biol. Macromol**. 2013, v. 54, p. 57–64.

CHIPPAUX, J.P; WILLIAMS, V; WHITE, J. Snake venom variability: methods of study, results and interpretation. **Toxicon**, v. 29, n.11, p.1279-1303, 1991.

CISCOTTO, P.H.C. **Análises Proteômicas, Anti-venômicas e Isolamento de Novas Proteínas com Atividade Citotóxicas de Venenos Elapídicos**. Tese. (Doutor em Bioquímica). Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte. 2011. Disponível em: https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUOS-B9JFX2/1/tese_doutorado_paula_ciscotto_final.pdf. Acesso em: 25 Nov. 2023.

COETI, R. Z. **Biologia reprodutiva da cobra coral verdadeira *Micrurus lemniscatus* (Linnaeus, 1758) (SQUAMATA: ELAPIDAE)**. Dissertação. (Mestre em Ciências). Graduação em Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo. São Paulo. 2016. Disponível em: https://teses.usp.br/teses/disponiveis/10/10132/tde-18102016-173519/publico/RAFAELA_ZANI_COETI_Original.pdf. Acesso em: 25 Nov. 2023.

COMINETTI, M.R.; RIBEIRO, J.U.; FOX, J.W. e SELISTRE-DE-ARAÚJO, H.S. BaG a new dimeric metalloproteinase/disintegrin from the *Bothrops alternatus* snake venom that interacts with $\alpha 5\beta 1$ integrin. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 416, p. 171-79, 2003.

CORREA-NETTO, C. *et al.* Immunome and venome of *Bothrops jararacussu*: a proteomic approach to study the molecular immunology of snake toxins. **Toxicon**, v. 55, n. 7, p. 1222-1235, 2010.

COSTA, H. C., GUEDES, T. B., BÉRNILS, R. S. Répteis do Brasil e suas Unidades Federativas: **Lista de Espécies. Herpetologia Brasileira**. São Paulo, v. 12, n. 1, p. 59. Maio. 2023. Disponível em: <https://www.sbherpetologia.org.br/revista-herpetologia-brasileira>. Acesso em: 20 Out. 2023.

COX, J; MANN, M. Quantitative, high-resolution proteomics for data-driven systems biology. **Annu Rev Biochem**, v.80, p.273-99.2011. Doi: 10.1146/annurev-biochem-061308-093216. PMID: 21548781.

DE CARVALHO, C.B. **Anfíbios e Répteis do Brasil**. Disponível em: <http://ardobrasil.blogspot.com/>. Acesso em: 20 Nov. 2023.

DEKA, A; GOGOI, A; DAS, D; PURKAYASTHA, J; DOLEY, R. Proteomics of Naja kaouthia venom from North East India and assessment of Indian polyvalent antivenom by third generation antivenomics. **J Proteomics**. 2019 Sep v. 15, n. 207, p.103463. DOI: 10.1016/j.jprot.2019.103463. Epub 2019 Jul 22. PMID: 31344496.

DE OLIVEIRA, L.A; FERREIRA, R.S. Jr; BARRAVIERA, B; De CARVALHO, F.C.T; De BARROS, L.C; DOS SANTOS, L.D; PIMENTA, D.C. *Crotalus durissus terrificus* crotoxin naturally displays preferred positions for amino acid substitutions. **J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis**. 2017. Nov. v. 23. Botucatu. 2017.

DIAS, M. A. P. C. **Dieta das cobras-corais (serpentes: elapidae) do novo mundo: revisão e perspectivas evolutivas**. 2022. Dissertação (Magister Scientiae). Programa de Pós-Graduação em Ecologia da Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2022. Disponível em: <https://www.locus.ufv.br/bitstream/123456789/30418/1/texto%20completo.pdf>. Acesso em: 05 Nov. 2023.

DIMAS, A. M. Z., CÁSSIA, T. B. V. Z., JAIM, L. Determinação de proteínas totais via espectrofotometria: vantagens e desvantagens dos métodos existentes. **Química Nova**. v. 21, n. 6. Nov 1998. <https://doi.org/10.1590/S0100-40421998000600020>.

DOKMETJIAN, J.C; DEL CANTO, S; VINZÓN, S; DE JIMÉNEZ BONINO, M.B. Biochemical characterization of the Micrurus pyrrhocryptus venom. **Toxicon**. 2009 Mar 1;53(3):375-82. Doi: 10.1016/j.toxicon.2008.12.015. Epub 2008 Dec 25. PMID: 19135468.

DONATO, M.F. **Purificação, caracterização bioquímica e eletrofisiológica da toxina mic6c7ntx da peçonha da serpente micrurus ibiboboca (merrem, 1820)**. Dissertação. (Mestre em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos). Laboratório de Tecnologia Farmacêutica da Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa. 2008. . Disponível em: <https://repositorio.ufpb.br/jspui/bitstream/tede/6863/1/arquivo%20total.pdf>. Acesso em: 27 Abr. 2023

DOS SANTOS, J.I. **Estudos estruturais com com miotoxinas do tipo Fosfolipases A₂ do veneno de serpentes do gênero Bothrops: Avanços no entendimento da relação estrutura-função**. Tese. (Doutorado em Ciências Biológicas- Genética). Instituto de Biociências de Botucatu. Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2011. Disponível em: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://repositorio.unesp.br/server/api/core/bitstreams/3598fdfa-e8a3-4194-92e6-1703c85be808/content>. Acesso em: 27 Abr. 2023.

DREAMSTIME. **Bahia vermelho destacado no mapa do Brasil**. Disponível em: <https://pt.dreamstime.com/bahia-vermelho-destacado-no-mapa-do-brasil-da-ilustra%C3%A7%C3%A3o-brasileira-image166285023>. Acesso em: 04 Fev. 2023.

DUMÉRIL, A.M.C. Prodrome de la classification des reptiles ophidiens. **Mémoires de l'Académie des Sciences**. Paris, v. 23: p. 399. 1953. Disponível em: <https://www.biodiversitylibrary.org/item/123051#page/7/mode/1up>. Acesso em: 01 Jan. 2022. DOI: <https://doi.org/10.5962/bhl.title.60463>.

EMIDIO, N. B; CARPANEZ, A. G; QUELLIS, L. R; FARANI, P. S; VASCONCELOS, E. G; PINTO, P. F. Proteômica: uma introdução aos métodos e aplicações. **HU Revista**, Juiz de Fora, v. 41, n. 3 e 4, p. 101-111. 2015. Disponível em: <https://periodicos.ufjf.br/index.php/hurevista/article/view/2482/83>. Acesso em: 03 Abr. 2023.

FERNÁNDEZ, J; ALAPE-GIRÓN, A; ANGULO, Y; SANZ, L; GUTIÉRREZ, J.M; CALVETE, J.J; LOMONTE, B. Venomic and antivenomic analyses of the Central American coral snake, *Micrurus nigrocinctus* (Elapidae). **J Proteome Res**. 2011 Apr, v.10, n. 4, p.1816-27. DOI: 10.1021/pr101091a. Epub 2011 Feb 25. PMID: 21280576.

FUNASA. **Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos**. 2001. 2ed. - Brasília: Fundação Nacional de Saúde. Outubro. p.33-35. 2001. Disponível em: <https://www.icict.fiocruz.br/sites/www.icict.fiocruz.br/files/Manual-de-Diagnostico-e-Tratamento-de-Acidentes-por-Animais-Pe-onhentos.pdf>. Acesso em: 03 Abr. 2022.

FURTADO, M. de F. D. Aspectos sistemáticos e biológicos que atuam na diversidade da composição de venenos em serpentes peçonhentas brasileiras. **Laboratório de Herpetologia, Instituto Butantan**, 2005. Disponível em: <http://public.sbherpetologia.org.br/assets/Documentos/2016/10/11-Venenos-Serpentes-mar%C3%A7o.pdf>. Acesso em: 02 Jul. 2023.

GUTIÉRREZ, J; Calvete, J., Habib, A. *et al.* Snakebite envenoming. **Nature Reviews Disease Primers** 3, 17063, 2017. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrdp201763>. Acesso em: 06 Abr. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.63>

HERPETOFAUNA BRASILEIRA. **Corais**. Disponível em: <https://herpetofaunabrasileira.fandom.com/pt-br/wiki/Corais>. Acesso em: 05 Fev. 2023.

HESSEL, M. M; MCANINCH, S. A. **Coral Snake Toxicity**. 2023. Mar V. 13. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan—. PMID: 30085573.

JENSEN, E. C. The basics of western blotting. **Anatomical record (Hoboken, N.J.: 2007)**, v. 295, n. 3, p. 369–371, 2012. Disponível em: <https://anatomypubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ar.22424>. Acesso em: 22 Dez. 2023.

KLEIN, R.C; FABRES-KLEIN, M.H; DE OLIVEIRA, L.L; FEIO, R.N; MALOUIN, F; RIBON, A.O.B. **Lectina tipo C do veneno de *Bothrops jararacussu* interrompe biofilmes estafilocócicos**. *PLoS ONE*. 2015. v. 10, e0120514.

KLEIZ-FERREIRA, J. M; CIRAUQUI, N; TRAJANO, E. A; ALMEIDA, M. S; & ZINGALI, R. B. Three-Finger Toxins from Brazilian Coral Snakes: From Molecular Framework to Insights in Biological Function. **Toxins**. 2021. v. 13, n. 5, p.328. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6651/13/5/328> Acesso em: 10 Out. 2023.

LEAO, L. I; HO, P. L.; JUNQUEIRA-DE-AZEVEDO IDE, L. Transcriptomic basis for an antiserum against *Micrurus corallinus* (coral snake) venom. **BMC Genomics**, v. 10, p. 112, 2009. Corrêa-Netto, Junqueira-De-Azevedo et al., 2011. Disponível em: <https://bmcgenomics.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2164-10-112>. Acesso em: 10 Out. 2023.

LIRA DA SILVA, R. M, *et al.* Serpentes de Importância Médica do Nordeste do Brasil. **Gazeta médica**. Bahia 2009. v. 79 (Supl.1): p. 7-20. Disponível em: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/http://gmbahia.ufba.br/index.php/gmbahia/article/viewFile/990/967>. Acesso em: 15 Abr. 2022.

LIRA-DA-SILVA, R. M (org.); HAMDAN, B; MISE, Y; PINTO-COELHO, D. P; DANTAS, P. T. 2011. Serpentes da Bahia, Brasil. **Núcleo Regional de Ofiologia de Animais Peçonhentos, Departamento de Zoologia, Instituto de Biologia**, Universidade Federal da Bahia. Disponível em: <http://www.noap.ufba.br/biotabahia>, Acesso em: 02 Jul. 2023.

LOMONTE, B., SUAREZ, R.P., FERNÁNDEZ, J., SASA, M., VARGAS, D.P.N., et al. Venoms of *Micrurus* coral snakes: Evolutionary trends in compositional patterns emerging from proteomic analyses. **Toxicon**, v.122, p. 7-25. 2016.

LOURENÇO, A, J, R; ZORZELLA, C. C.F; DE BARROS, L.C; DELAZARI DOS SANTOS L; PIMENTA, D.C; BARRAVIERA, B; FERREIRA, R.S. JR. Individual venom profiling of *Crotalus durissus terrificus* specimens from a geographically limited region: crotamine assessment and captivity evaluation on the biological activities. **Toxicon**, v. 69, p.75-81, 2013.

LUCIANO, K.M. **Quantificação do metal zinco em venenos de serpentes e soro humano: uma abordagem para distinguir acidentes ofídicos**. Monografia (Especialista em Animais Peçonhentos). Programa de Aprimoramento Profissional, Faculdade de Medicina da UNESP, Botucatu, SP, p.57, 2018.

MARGRES, M. J., ARONOW, K., LOYACANO, J., & ROKYTA, D. R. The venom-gland transcriptome of the eastern coral snake (*Micrurus fulvius*) reveals high venom complexity in the intragenomic evolution of venoms. **BMC genomics**, v.14, n. 531, 2013. Disponível em: <https://bmcbgenomics.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2164-14-531>. Acesso em: 02 Dez. 2023.

MARTINS, M; OLIVEIRA, M.E. Natural history of snakes in forests of the Manaus region, Central Amazonia, Brazil. **Herpetological**. Natural History. v. 6, n.2, p.78-150, 1999.

MATOS, M. M; IGNOTTI. E. Incidence of venomous snakebite accidents by snake species in Brazilian biomes. **Ciênc. saúde coletiva** v. 25, n. 6 July 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/5vmd4rwxqHZbGbjb67J7QVL/?lang=pt>. Acesso em: 06 Abr. 2022.

MELANI, R.D; ARAUJO, G.D.T; CARVALHO, P.C; GOTO, L; NOGUEIRA, F.C.S; JUNQUEIRA, M; DOMONTG.B. Seeing beyond the tip of the iceberg: a deep analysis of the venom of the Brazilian Rattlesnake, *Crotalus durissus terrificus*. **EuPA Open Proteomics**; v. 8, p.144-156, 2015.

MELGAREJO, A.R. Serpentes Peçonhentas do Brasil. In: Cardoso JL, França FOS, Wen FH, Málaque CMS, Haddad JRV. **Animais Peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes**. 2^oEd. São Paulo: Savier. p. 529, 2009.

MONAKO, L.M; MEIRELES, F.C; ABDULLATIF, M.T.G.V. Animais venenosos: serpentes, anfíbios, aranhas, escorpiões, insetos e lacraias. 2. ed.**rev.ampl.** – São Paulo: Instituto Butantan, p.40. 2017. Disponível em: https://publicacoeseducativas.butantan.gov.br/web/animais_venenosos/pages/pdf/animais_venenosos.pdf. Acesso em: 16 Nov.2023.

MORAES, F.V; SOUSA-E-SILVA; M.C; BARBARO, K.C; LEITÃO, M.A; FURTADO, M.F. Biological and immunochemical characterization of *Micrurus altirostris* venom and serum neutralization of its toxic activities. **Toxicon**. 2003. Jan, v. 41, n. 1, p. 71-9. DOI: 10.1016/s0041-0101(02)00211-8. PMID: 12467664.

NAIR, D. G; FRY, B. G; ALEWOOD, P; KUMAR, P. P; KIN, I R. M. Antimicrobial activity of omwaprin, a new member of the waprin family of snake venom proteins. **Biochem J.** 2007 Feb 15; v. 402, n. 1. p. 93-104. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17044815/>. Acesso em: 01 Fe. 2023. DOI: 10.1042/BJ20060318.

NUNES, E.S; SOUZA, M.A.A; VAZ, A.F.M; SANTANA, G.M.S; GOMES, F.S; COELHO, L.C.B.B; PAIVA, P.M.G; SILVA, R.M.L; SILVA-LUCCA, R.A; OLIVA, M.L.V; e outros. Purificação de uma lectina com atividade antibacteriana do veneno da serpente *Bothrops leucurus*. **Comp. Bioquímica. Fisiol.** 2011. v. 159, p. 57–63.

OLIVEIRA, F; NORONHA, M; LOZANO, J. Biological and molecular properties of yellow venom of the Amazonian coral snake *Micrurus surinamensis*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 50, n. 3. p. 365–373, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/c99dnVsy8PsBGx45whDLMDf/?lang=en>. Acesso em: 02 Nov. 2022.

OLIVEIRA, I.S; PUCCA, M.B; SAMPAIO, S.V et al. Abordagem antivenômica de diferentes venenos de *Crotalus durissus collilineatus*. **J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis.** v.24, n. 34, 2018. DOI: 10.1186/s40409-018-0169-4

PIRES, M.G. **Revisão Taxonômica do complexo *Micrurus lemniscatus* (Linnaeus, 1758) (Serpentes: Elapidae)**. 2011. Tese (Doutorado em Ciências) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

PIZZATO, L. **O fascinante mundo das serpentes.** **Ciências Hoje.** v. 33, n. 197, p.71-73. Setembro, 2003. Disponível em: <file:///C:/Users/windows%207%20prof/Desktop/Artigo%20Monografia/Pizzatto2003.pdf>. Acesso em: 05 Abr. 2023.

OLAMENDI-PORTUGAL, T; BATISTA, C.V.F; PEDRAZA-ESCALONA, M; RESTANO-CASSULINI, R; ZAMUDIO, F.Z; BENARD-VALLE, M; DE ROODT, A.R; POSSANI, L.D. New insights into the proteomic characterization of the coral snake *Micrurus pyrrhocryptus* venom. **Toxicon.** 2018. Oct; v.153 p. 23-31. DOI: 10.1016/j.toxicon.2018.08.003. Epub 2018 Aug 25. PMID: 30153434.

REY-SUÁREZ, P; SALDARRIAGA-CÓRDOBA, M; TORRES, U; MARIN-VILLA, M; LOMONTE, B., & NÚÑEZ, V. Novel three-finger toxins from *Micrurus dumerilii* and *Micrurus mipartitus* coral snake venoms: Phylogenetic relationships and characterization of Clarkitoxin-I-Mdum. **Toxicon:** v. 170, p. 85–93, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041010119304593?via%3Dihub>. Acesso em: 05 Abr. 2023.

RODRÍGUEZ-VARGAS, A.; FRANCO-VÁSQUEZ, A. M; BOLÍVAR-BARBOSA, J. A; VEGA, N.; REYES-MONTAÑO, E.; ARREGUÍN-ESPINOSA, R.; CARBAJAL-SAUCEDO, A.; ANGARITA-SIERRA, T.; RUIZ-GÓMEZ, F. Desvendando a composição do veneno das cobras coraiscolombianas *Micrurushelleri*, *M.medemi* e *M.sangilensis*. **Toxin** .2023, v.15, p. 622. <https://doi.org/10.3390/toxins15110622>

ROSSETTO, O; MORBIATO, L; CACCIN, P; RIGONI, M; MONTECUCCO, C. Presynaptic enzymatic neurotoxins. **J Neurochem.** 2006 Jun, v. 97, n. 6, p.1534-45. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2006.03965.x. PMID: 16805767.

SAAD, E., CURTOLO. B. L, BISCOLA, N., PIMENTA, D.C., BARRAVIERA, S.R., BARRAVIERA, B., SEABRA, R.S. Jr. Intraspecific variation of biological activities in venoms from wild and captive *Bothrops jararaca*. **J Toxicol Environ Health A.** 2012, v. 75, p.16 -17 DOI: 10.1080/15287394.2012.697839.

SALOMÃO, G. M; LUNA, K..PO; MACHADO, C. Epidemiologia dos acidentes por animais peçonhentos e a distribuição de soros: estado de arte e a situação mundial. **Rev Salud Publica**. 2018 v. 20, n. 4 p. 523-9. PMID:30843991.

SANTOS, M. C.; MARTIS, M; BOECHAT, A.L; *et al.* **Serpentes de interesse médico da Amazônia**: Biologia, Venenos e Tratamento de acidentes. Manaus: UA/SESU, 1995. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/259977895_Serpentes_de_interesse_medico_da_Amazonia. Acesso em: 23 Mar. 2022.

SANZ, L. *et al.* New insights into the phylogeographic distribution of the 3FTx/PLA2 venom dichotomy across genus *Micrurus* in South America. **Journal of Proteomics**, v. 200, p.90-101, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378427422009808?via%3Dihub>. Acesso em: 15 Ago. 2023.

SANZ, L; ESCOLANO, J; FERRETTI, M; BISCOGLIO, M.J; RIVERA, E; CRESCENTI, E.J. Snake venomomics of the South and Central American Bushmasters. Comparison of the toxin composition of *Lachesis muta* gathered from proteomic versus transcriptomic analysis. **J. Proteomics**; v. 71, n.1, p. 46-60, 2008.

SANZA, L; QUESADA-BERNAT, S; RAMOS, T; *et al.* New insights into the phylogeographic distribution of the 3FTx/PLA2 venom dichotomy across genus *Micrurus* in South America. **Journal of proteomics**. 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1874391919300958?via%3Dihub>. Acesso em: 05 Abr. 2022.

SASA, M. Diet and snake venom evolution: can local selection alone explain intraspecific venom variation. **Toxicon: official journal of the International Society on Toxinology**, v.37, n. 2, p. 249–260.1999. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10078860/>> Acesso em: 05 Jul. 2022.

SCHENBERG, S. **Geographical Pattern of Crotamine Distribution in the Same Rattlesnake Subspecies**. **Science**, v. 129, n. 3359. 1959.

SECRETARIA DA SAÚDE DO PARANÁ. **Acidentes por Serpentes** Disponível em: <https://www.saude.pr.gov.br/Pagina/Acidentes-por-Serpentes>. Acesso em: 05 Abr. 2022.

SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Acidentes de trabalho por animais peçonhentos entre trabalhadores do campo, floresta e águas, Brasil 2007 a 2017**. Ministério da Saúde; v. 50, Março. 2021. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/marco/29/2018-059.pdf>. Acesso em: 06 Abr. 2022.

SINAN/SVS/MS. Sistema de Informação de Agravos de Notificação: Notificações por Tipo Serpente segundo Região de notificação Período: 2012-2022. **Sinan, Ministério da Saúde**. 2022. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/animaisp/bases/animaisbrnet.def>. Acesso em: 07 Abr. 2023.

SOARES, T.G. **Investigação de algumas atividades biológicas da peçonha da serpente *Micrurus lemniscatus* (Linnaeus, 1758)**. Dissertação. (Mestre em Bioquímica e Imunologia). Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte. 2015.

STOCKER, K. Anwendung von Schlangengift proteinen in der Medizin [Use of snake venom proteins in medicine]. **Schweiz Med Wochenschr.** 1999, v. 129, n. 6, p. 205-16. German. PMID: 10093879.

TANAKA, G.D., FURTADO, M.de F., PORTARO, F.C., et al. Diversity of *Micrurus* snake species related to their venom toxic effects and the prospective of antivenom neutralization. **PLoS Negl Trop Dis.** 2010. v.4, n. 3 e622. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20231886/>. Acesso em: 06 Abr. 2022. DOI: 10.1371/journal.pntd.0000622.

TERRA, A. L.; MOREIRA-DILL, L. S.; SIMÕES-SILVA, R.; *et al.* Biological characterization of the Amazon coral *Micrurus spixii* snake venom: Isolation of a new neurotoxic phospholipase A2. **Toxicon**: official journal of the International Society on Toxinology, v. 103, p. 1–11, 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041010115001580?via%3Dihub>. Acesso em: 02 Abr. 2022.

UETZ, P; FREED, P; AGUIAR, R; HOSEK, J. 2022. **The Reptile Database**. Disponível em: <http://www.reptile-database.org/>. Acesso em: 20 Out. 2023.

UETZ, P; FREED, P; AGUIAR, R; HOSEK, J. **The Reptile Database**. Disponível em: <https://reptile-database.reptarium.cz/species?genus=Micrurus&species=brasiliensis>. Acesso em: 20 Fev. 2023.

UETZ, P; FREED, P; AGUIAR, R; HOSEK, J. **The Reptile Database**. Disponível em: <https://reptile-database.reptarium.cz/species?genus=Micrurus&species=corallinus>. Acesso em: 20 Fev. 2023.

UETZ, P; FREED, P; AGUIAR, R; HOSEK, J. **The Reptile Database**. Disponível em: <https://reptile-database.reptarium.cz/species?genus=Micrurus&species=ibiboboca>. Acesso em: 20 Fev. 2023.

UETZ, P; FREED, P; AGUIAR, R; HOSEK, J. **The Reptile Database**. Disponível em: <https://reptile-database.reptarium.cz/species?genus=Micrurus&species=lemniscatus>. Acesso em: 20 Fev. 2023.

UNIPROT. UniProtKB, **Protein knowledgebase**. Disponível em: <https://www.uniprot.org/>. Acesso em: 08 Nov. 2022.

VONK, F.J., JACKSON, K., DOLEY, R., MADARAS, F., MIRTSCHEIN, .PJ., VIDAL, N. Snake venom: From fieldwork to the clinic: Recent insights into snake biology, together with new technology allowing high-throughput screening of venom, bring new hope for drug discovery. **Bioessays**. 2011 Apr v. 33, n. 4, p. 269-79. DOI: 10.1002/bies.201000117. Epub 2011 Jan 27. PMID: 21271609.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Neglected tropical diseases: diseases covered by NTD Department**. 2020. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/snakebite#tab=tab_1. Acesso em: 06 Abr. 2022.

WRAY, K. P; MARGRES, M. J; SEAVY, M.; ROKYTA, D. R. Early significant ontogenetic changes in snake venoms, **Toxicon**, v. 96, p. 74-81, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25600640/>. Acesso em: 01 Nov. 2022.