



Potencial biotecnológico de peçonha de serpentes brasileiras na produção de fármacos biologicamente ativos: Revisão de literatura

Biotechnological potential of Brazilian snake venom in the production of biologically active drugs: Literature review

DOI: 10.56238/isevjhv3n4-014

Recebimento dos originais: 12/08/2024

Aceitação para publicação: 02/08/2024

Isabella de Moraes Valario

Luciene Patrici Papa

RESUMO

Apesar de temidas, as serpentes peçonhentas brasileiras podem ser reservatórios de importantes recursos de interesse medicinal, uma vez que, as peçonhas desses animais apresentam potencial inestimável de substâncias biologicamente ativas encontradas na natureza. Estudos farmacológicos e bioquímicos, realizados nas últimas décadas, têm mostrado a diversidade de proteínas com atividade enzimática, toxinas, peptídeos, aminas bioativas, dentre outros compostos nos venenos de serpentes. Desta forma, o objetivo dessa revisão de literatura foi descrever o potencial biotecnológico farmacêutico proveniente de peçonha de serpentes brasileiras e demonstrar a importância que essas toxinas e seus derivados farmacológicos possuem para a saúde pública. Desde 1894, quando estudadas por Vital Brazil, as moléculas advindas da peçonha de serpentes brasileiras vêm mostrando importante atividade biológica. Essas moléculas são, comprovadamente, eficientes antimicrobianas, antifúngicas, antiprotzoários principalmente pela atividade de serinoproteases, hialuronidases, L-aminoácido oxidases (LAO), acetilcolinesterases, dentre outras substâncias hoje já conhecidas. Assim, as peçonhas de serpentes brasileiras têm sido alvo de uma série de estudos, os quais resultam excelentes frutos, por exemplo, no desenvolvimento de vários medicamentos, como o Captopril® que é derivado de um peptídeo isolado da peçonha de *Bothrops jararaca*, e o selante de fibrina, derivado de moléculas da peçonha de *Crotalus durissus terrificus* associado ao crioprecipitado proveniente do plasma sanguíneo de bubalinos. Com a análise de biotecnologias aplicadas em diversas moléculas com capacidade de ação farmacológica, biologicamente ativa fica evidente que este campo é vasto para novas pesquisas e devido à grande diversidade de compostos nos venenos das serpentes. Certamente, com os avanços das pesquisas, novos fármacos biologicamente ativos advindos da peçonha de serpentes deverão estar disponíveis para uso e benefício da população. Assim, os estudos relacionados à composição química das peçonhas de serpentes devem ser incentivados, assim como, àqueles relacionados ao potencial biotecnológico farmacêutico.

Palavras-chave: Biofármacos, Cobras nativas, Veneno.

1 INTRODUÇÃO

As peçonhas das diversas serpentes possuem grande potencial de pesquisa e exploração na área médica por serem constituídas de secreções ricas em toxinas, sintetizadas e armazenadas em glândulas especializadas. Esse veneno é injetado por suas presas, sendo denominado assim

peçonha, para que possa exercer sua atividade biológica. No Brasil foram descritas cerca de 70 espécies de serpentes peçonhentas, representadas pelos seguintes gêneros: *Bothrops*, *Crotalus*, *Lachesis* e *Micrurus*, as quais representam grande relevância médica (TOKARNIA; PEIXOTO, 2006).

Essas substâncias secretadas pelas serpentes consistem em uma mistura complexa de proteínas, com ou sem atividade catalítica, como fosfolipases A2 (PLA2), serinoproteases, hialuronidases, L-aminoácido oxidases (LAAO), metaloproteases, acetilcolinesterases, fatores de crescimento, ativadores de proteína C, dentre outras. Ainda, fazem parte da composição das peçonhas, compostos orgânicos de baixo peso molecular, tais como, hidratos de carbono, serotonina, histamina, citrato, nucleosídeos, e íons inorgânicos, tais como cálcio, cobalto, magnésio, cobre, ferro e potássio, assim como inibidores enzimáticos. Trata-se de substâncias que apresentam atividades antimicrobianas, antivirais, antiparasitárias, antifúngicas, anticoagulantes, anti-inflamatórias e imunomoduladoras (RAMOS; SELISTRE-DE-ARAÚJO, 2006).

As propriedades terapêuticas do veneno das serpentes brasileiras apresentam-se com grande potencial para estudos envolvendo a busca por novos fármacos biologicamente ativos. No caso de *Bothrops*, frações do veneno demonstraram atividade contra o *Plasmodium falciparum*, causador da malária, e mostraram-se eficaz na inibição de protozoários do gênero *Leishmania* sp., causadores da leishmaniose. Proteínas do veneno de serpentes do gênero *Bothrops* também estão associadas ao controle da hipertensão arterial, sugerindo potencial para novos fármacos. Em relação ao gênero *Crotalus*, a crotamina exibiu atividade imunomoduladora, anti-inflamatória e potencial antifúngico contra a *Candida auris*, sendo este um fungo resistente. Ainda, para esse gênero, foram isolados peptídeos que mostraram atividade antitumoral cancerígenas. No contexto do gênero *Lachesis*, estudos evidenciaram participação na resposta inflamatória, indicando possíveis aplicações terapêuticas (SANTOS et al., 2023).

Desta forma, o objetivo dessa revisão de literatura foi descrever o potencial biotecnológico farmacêutico proveniente de peçonha de serpentes brasileiras e demonstrar a importância que essas toxinas e seus derivados farmacológicos possuem para a saúde pública.

2 METODOLOGIA

Para o desenvolvimento deste estudo de revisão de literatura, foram realizadas buscas de literatura científica com auxílio de bases de dados de pesquisa de domínio público, tais como: Pubmed/Medline, Scielo, LILACS, BIREME e Google Acadêmico, assim como, utilizados

documentos e publicações governamentais. Para tanto, os descritores e expressões utilizadas foram: biotecnologia; peçonha; serpentes brasileiras; desenvolvimento de fármacos.

Foram selecionados trabalhos científicos e documentos publicados preferencialmente dos últimos 10 anos, em inglês, português e espanhol. Os trabalhos científicos encontrados foram estudados na íntegra e selecionados pela relevância do tema da pesquisa. Foram excluídos os artigos que não abordavam especificamente o tema e que estavam escritos em outros idiomas que não os descritos acima.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em meados de 1894, o renomado médico e pesquisador Vital Brazil, devido às suas pesquisas e descobertas acerca da especificidade dos soros antiofídicos, estabeleceu os alicerces da imunologia global. O impacto significativo dessas investigações proporcionou o estabelecimento de um marco científico e biotecnológico, sendo adotados em escala mundial na produção de soros antivenenos. Além disso, esses estudos abriram novos horizontes para a pesquisa, estimulando investigações adicionais sobre o veneno de serpentes tanto em âmbito nacional quanto internacional (BORGES, 2022). Além da produção de soros antivenenos, Vital Brazil, também desencadeou uma série de pesquisas interligadas voltadas para propriedades medicinais e farmacológicas dessas substâncias. Esse legado científico não só permitiu compreensão mais profunda dos aspectos intrínsecos dos venenos, mas também viabilizou uma diversidade de aplicações práticas para fins médicos, contribuindo assim para o avanço contínuo da ciência e da saúde global (CUNHA, 2017).

Em 1975, foi desenvolvido o primeiro fármaco derivado de venenos de serpentes a chegar ao mercado farmacêutico e ser utilizado na rotina médica, sendo denominado de Captopril®. Trata-se de um peptídeo isolado do veneno da serpente da espécie *Bothrops jararaca*, o qual apresenta-se com potenciador de bradicinina (BPP). Tal característica ocorreu devido à observação do efeito desse veneno sobre a pressão arterial de pacientes acidentados por essa espécie de serpente. Trata-se de um potente inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) utilizado como anti-hipertensivo. Outro fármaco derivado de veneno de serpente é a hemocoagulase comercializada como Batroxobin®. Trata-se de uma enzima trombin-like utilizada para prevenir e tratar hemorragias, que foi isolada do veneno de *Bothrops atrox*, uma das espécies de jararaca encontrada na região norte do Brasil (KOH et al., 2006).

Embora tenha sido descoberto em 1894, o uso do soro antiofídico somente foi possível em 1901, quando foi iniciada sua produção, no Instituto Butantan, o qual tornou-se um centro

especializado para a produção de soro antiofídico no Brasil. A instituição desempenhou papel fundamental na pesquisa, desenvolvimento e produção desses soros, contribuindo significativamente para a saúde pública e a prevenção de mortes por envenenamento de serpentes. Ao longo das décadas, o Brasil continuou a aprimorar suas técnicas de produção de soros, expandindo a gama de serpentes venenosas cobertas pelo coquetel e melhorando a eficácia dos tratamentos. O país se consolidou como uma referência mundial na produção desses soros, sendo capaz de atender não apenas às necessidades internas, mas também exportando conhecimento e tecnologia para outras nações enfrentando desafios semelhantes (CUNHA, 2017).

A biotecnologia utilizada na produção do soro antiofídico é um processo complexo e envolve várias etapas. O procedimento básico possui cinco passos, sendo que, a primeira etapa, a qual se refere à obtenção de veneno, é realizada a partir de serpentes venenosas. Em muitos casos, as serpentes são mantidas em cativeiro, em condições controladas, e o veneno é extraído de maneira cuidadosa e ética. A próxima etapa é a inativação do veneno, tornando-o não tóxico. Trata-se de um processo que é geralmente realizado por meio da adição de substâncias químicas ou por aquecimento controlado, apresentando como objetivo a preservação da capacidade do veneno de desencadear resposta imunológica sem apresentar riscos à saúde. Após, o veneno inativado é administrado em pequenas doses em animais, como cavalos ou ovelhas, para que estes desenvolvam uma resposta imunológica, produzindo anticorpos contra os componentes do veneno. Na próxima etapa, observa-se a coleta de soro, sendo esta etapa realizada através da coleta de sangue dos animais imunizados. O procedimento seguinte é o fracionamento e purificação do soro para se obter os anticorpos. Trata-se de uma etapa crucial para garantir a remoção de componentes indesejados do soro. Após a produção finalizada, são realizados testes de eficiência e segurança, onde o soro resultante passa por extensos testes para avaliar sua eficácia em neutralizar o veneno e garantir que seja seguro para uso humano. Após, ocorre o envase e distribuição do soro antiofídico. É essencial que seja armazenado e transportado adequadamente para manter sua eficácia (TEIXEIRA et al., 2015).

Outra importante tecnologia desenvolvida com estudo de peçonhas das serpentes brasileiras, foi o selante de fibrina, conhecida como cola de fibrina, desempenhando importante papel terapêutico. O selante de fibrina é usado para aderir e estancar sangramentos, bem como para facilitar a cicatrização de tecidos. Desta forma, é utilizado em procedimentos cirúrgicos para promover a coagulação e selar tecidos. Trata-se de uma substância composta principalmente por fibrina, uma proteína essencial no processo de coagulação do sangue. Na sua composição encontra-se serinoproteases, extraídas a partir da peçonha de serpentes da espécie *Crotalus*

durissus terrificus, associado a um crioprecipitado rico em fibrinogênio extraído de bubalinos e diluentes de cloreto de cálcio. A fibrina forma uma malha tridimensional que ajuda na coagulação, selando a área e promovendo a cicatrização. Os selantes de fibrina são usados em uma variedade de procedimentos cirúrgicos, incluindo cirurgias cardíacas, ortopédicas, neurológicas e gastrointestinais. Eles podem ser aplicados para controlar sangramentos, melhorar a adesão de tecidos e reduzir o tempo de cicatrização. Possuem várias vantagens, incluindo a capacidade de serem absorvidos pelo corpo à medida que a cicatrização ocorre, o que elimina a necessidade de remoção subsequente. Eles também são eficazes em áreas de difícil acesso durante procedimentos cirúrgicos (CONCEIÇÃO; OLIVEIRA; MARTINEZ, 2023).

Na biotecnologia de produção da cola de fibrina ocorre a partir do veneno da serpente *Crotalus durissus terrificus*, sendo extraído e processado a fração de interesse, de acordo com a dosagem proteica, seguido de liofilização. Posteriormente, o veneno é submetido às técnicas de fracionamento por intermédio da cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) e, por fim, é avaliada a pureza da serinoprotease de interesse por técnicas de sequenciamento e espectrometria de massas, a fim de se obter uma serinoprotease pura, segura e isenta de substâncias indesejáveis para o organismo humano. As demais frações presentes são: crotamina, crotapotina, fosfolipase A2, convulxina e giroxina. A giroxina pertence ao grupo das enzimas trombina símile e, também, a um grupo maior de enzimas serinoproteases, devido a sua atividade enzimática semelhante à trombina, atua sobre o fibrinogênio humano e animal clivando a cadeia alfa próxima ao N-terminal. O monômero de fibrina resultante polimeriza-se em uma rede intensa e estável, que difere da produzida tradicionalmente pela trombina. O diluente utilizado é o cloreto de cálcio é injetado no frasco contendo a serinoprotease formando o crioprecipitado de interesse (ABBADÉ et al., 2015). Segundo Amrani et al. (2001 apud BORGES et al., 2022), nesta aplicação a trombina degrada o fibrinogênio em fibrina que auxilia no selamento da ferida cirúrgica. O uso do adesivo biológico de fibrina é conhecido desde que Bergel, em 1909, documentou o efeito hemostático do pó de fibrina. Todavia, foi apenas em 1944 que pesquisadores combinaram o fibrinogênio e a trombina para o uso na fixação de enxertos de pele (SALTZ et al., 1991).

Ainda, Hayashi et al. (2004 apud RESENDE et al., 2021) foram descritos também agentes moduladores dos receptores de acetilcolina, biomoléculas farmacêuticas de peptídeos, presentes na peçonha da espécie *B. jararaca*, com função de modular e controlar receptores deste neurotransmissor visando controle de algumas enfermidades neurológicas. Ainda, Liang; Zhang; Liu (2016 apud RESENDE et al., 2021) descreveram que a peçonha da espécie *Naja sp*, apresenta ação analgésica. Os autores descreveram a toxina polipeptídica EPTX-Na1a, onde, seu efeito

analgésico ocorre através da inibição dos subtipos de canais para sódio dependentes de voltagem Nav1.8, os quais estão envolvidos nos eventos analgésicos.

Ainda, Kini; Doley (2010) descreveram e patentearam o β -antagonismo isolado de peçonhas da espécie *Ophiophagus hannah*, por apresentarem em sua formulação polipeptídios da classe das β -cardiotoxinas. Esses polipeptídios são amplamente utilizados na terapêutica de doenças cardiovasculares, visto que os receptores β - tem grande importância na função cardiovascular.

Além destas biotecnologias já aplicadas e comprovadas, existem mais medicamentos já aprovados para uso humano, sendo desenvolvidos a partir de derivados de peçonha de serpentes. Dentre eles estão o Integrilin® (eptflbatlde) derivado da peçonha de *Sistrurus miliaris barbouri* atuando como inibidor da glicoproteína GPIIb-IIIa utilizado na síndrome aguda coronariana; o Aggrastat® (tirofiban) derivado da peçonha de *Echis carinatus*, que também atua inibindo a glicoproteína GPIIb-IIIa utilizado em casos de infarto do miocárdio e isquemia refrataria. Outro fármaco em teste clínico ainda não aprovado pelo FDA, o Ancrod® (vlprlnex) derivado da peçonha de *Agkistrodon rhodostoma*, que atua como inibidor de fibrinogênio, utilizado em casos de acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico agudo. Já registrado pelo FDA a Defibrase® derivada da peçonha de *Bothrops moojeni*, atuando como inibidor de trombina e protrombina, utilizada em casos de AVE, embolia pulmonar, trombose venosa profunda e infarto do miocárdio (KOH et al., 2006).

Outra molécula biologicamente ativa conhecida, o Protac®, derivado da peçonha da espécie *Agkistrodon contortix contortix*, o qual realiza a ativação da proteína C, utilizada em diagnósticos clínicos de distúrbios hemostáticos. Também conhecido e aprovado pelo FDA, Reptilase® (batroxobin), derivado da peçonha de *B. jararaca*, apresenta ação inibitória de trombina e protrombina, sendo utilizados em casos de AVE, embolia pulmonar, trombose venosa profunda e infarto do miocárdio. Ainda em teste clínico, observa-se a Alflmeprase®, substância derivada da peçonha de *Agkistrodon contortix* que realiza atividade trombolítica utilizada em casos de oclusão arterial periférica aguda. O Ecarin®, derivado da peçonha de *Echis carinatus* que atua como ativador de protrombina e geralmente utilizado em diagnóstico de doenças vasculares. Outra molécula com atividade biológica catalogada, o Exanta® (ximelagatran) derivado da peçonha de *Naja* sp. atua como anticoagulante e inibidor de trombina que segue sendo recomendado em casos de complicações tromboembólicas do átrio e em quadros de fibrilação (RESENDE et al., 2021).



Estudos relacionados as moléculas bioativas farmacológicas não param de ser publicados, como o recente estudo envolvendo a doença de Alzheimer (DA). Boldin (2023) descreveu o potencial de atividade de β e γ -secretases sobre o peptídeo precursor da produção da proteína placa amiloide (APP), as quais geram peptídeos β -amiloides ($A\beta$) que se agregam e acumulam em regiões do cérebro, causando disfunção mitocondrial, lisossomal, inflamação e apoptose. Inibidores de β -secretases têm sido estudados como alternativa ao tratamento, na tentativa de inibir a formação de peptídeos amiloides causadores da DA. Nesse contexto, os venenos animais constituem complexas composições que abrigam uma variedade significativa de peptídeos, moléculas reconhecidas por sua alta seletividade e potência, apresentando potencial terapêutico para medicamentos. Nesse estudo, um novo peptídeo com propriedades inibitórias da β -secretase foi concebido a partir de uma seleção criteriosa de peptídeos, previamente identificados tanto internamente pelo grupo de pesquisa quanto na literatura científica. Esse processo foi conduzido com o auxílio de ferramentas computacionais, como técnicas de ancoragem molecular, avaliação de absorção, distribuição, metabolismo, excreção (ADME) e considerações de toxicidade. O peptídeo resultante foi sintetizado e submetido a testes em um modelo de cinética enzimática, empregando a enzima β -secretase comercial e um substrato sintético específico para avaliar sua eficácia em animais.

4 CONCLUSÃO

Com a análise de biotecnologias aplicadas em diversas moléculas com capacidade de ação farmacológica, biologicamente ativa fica evidente que este campo é vasto para novas pesquisas e devido à grande diversidade de compostos nos venenos das serpentes. Certamente, com os avanços das pesquisas, novos fármacos biologicamente ativos advindos da peçonha de serpentes deverão estar disponíveis para uso e benefício da população, como os muitos já aprovados e em uso hoje, visto que apresentam grande farmacológico. Assim, os estudos relacionados à composição química das peçonhas de serpentes devem ser incentivados, assim como, àqueles relacionados ao potencial biotecnológico farmacêutico.

REFERÊNCIAS

ABBADÉ, L. P. F.; BARRAVIERA, S. R. S.; SILVARES, M. R. C.; CARNEIRO, M. T. R.; MEDOLAGO, N. B.; FERREIRA JUNIOR, R. S.; BARRAVIEIRA, B. A new fibrin sealant derived from snake venom candidate to treat chronic venous ulcers, v. 72, n. 5, p. 222-229, 2015.

AMRANI, D. L.; DIORIO, J.P.; DELMOTTE, Y. Wound healing. Role of commercial fibrin sealants. Ann. New York Academy Sciences, v. 936, p. 566-579, 2001.

BOLDIN, R. Análise farmacocinética e farmacodinâmica in silico e experimental de um novo peptídeo inibidor de beta-secretase-1 para o tratamento da doença de Alzheimer. 43f. 2023. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências da Saúde da Universidade São Francisco, Bragança Paulista, SP, 2023. Disponível em: <<https://www.usf.edu.br/galeria/getImage/385/2604797422300308.pdf>>. Acesso em: 27 nov. 2023.

BORGES, P. M.; BOTTON, S. A.; BRUM, T. T. M.; BINI, L. L.; SIBATA, T. H.; PALMIERI, E. M.; MARTINS, J. C.; ELY, V. L.; IANISKI, L. B.; PEREIRA, D. I. B.; SANGIONI, L. A. Principais fármacos desenvolvidos a partir da extração do veneno de serpentes brasileiras e suas aplicabilidades em medicina humana e veterinária. In: Conceitos e metodologias de integração em ciências biológicas e da saúde 2. p. 1-12, 2022. Disponível em: <<https://www.atenaeditora.com.br/catalogo/post/principais-farmacos-desenvolvidos-a-partir-da-extracao-do-veneno-de-serpentes-brasileiras-e-suas-aplicabilidades-em-medicina-humana-e-veterinaria>>. Acesso em: 20 nov. 2023.

CONCEIÇÃO, M. G.; OLIVEIRA, M.; MARTINEZ, L. L. O potencial terapêutico das toxinas ofídicas brasileiras e as pesquisas clínicas para o desenvolvimento de novos medicamentos. Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, v. 68, e011, 2023. Disponível em: <<https://arquivosmedicos.fcmsantacasasp.edu.br/index.php/AMSCSP/article/view/935/1211>>. Acesso em: 27 nov. 2023.

CUNHA, L. E. R. Soros antiofídicos: história, evolução e futuro. Journal Health NPEPS, v. 2, n. 1, p. 1-4, 2017.

HAYASHI, M.A.F. et al. PI 0400192-3 A., 11 fev de 2004.

KINI, R.; DOLEY, R. Structure, function, and evolution of three-fingers toxins: mini proteins with multiple targets. Toxicon, v.56, p.855-67, 2010.

KOH, D. C.; ARMUGAN, A.; JEYASEELAN, K. Snake venom components and their applications in biomedicine. Cellular and Molecular Life Sciences, v. 63, p. 3030-3041, 2006.

LIANG, S.; ZHANG, F.; LIU, Z., CN106177909A. 07 dez. 2016.

RAMOS, O. H. P.; SELISTRE-DE-ARAÚJO, H. S. Snake venom metalloproteases — structure and function of catalytic and disintegrin domains. Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology, v. 142, n. 3-4, p. 328-346, 2006.



RESENDE, L. M.; LINHARES, T. S. T.; RAMALHO, I. G. L. S.; MATAVEL, A. C. S.; DONATO, M. F. Snakes toxins: drug design & patents. Brazilian Journal of Health Review, v. 4, n. 6, p. 23675-23691, 2021.

SANTOS, A. A. A.; THIAGO DE M N OLIVEIRA; VICTOR HUGO P GOMES; MARIA DO CARMO LACERDA NASCIMENTO. Utilização de toxinas ofídicas como mecanismos farmacológicos. Revista Multidisciplinar em Saúde, v.4, n.4,2023.

SALTZ, R.; SIERRA, D.; FELDMAN, D.; SALTZ, M.B.; DIMICK, A.; VASCONEZ, L.O. Experimental and clinical applications of fibrin glue. Plast Reconstr Surg, v. 88, n. 6, p. 1005-1015, 1991.

TEIXEIRA, L. A.; TEIXEIRA-COSTA, L.; HINGST-ZAHER, E. Vital Brazil: um pioneiro na prática da ciência cidadã. Cadernos de História da Ciência, v. 10, p. 33-55, 2015.

TOKARNIA, C. H.; PEIXOTO, P. V. A importância dos acidentes ofídicos como causa de mortes em bovinos no Brasil. Pesquisa Veterinária Brasileira, v. 26, n. 2, p. 55-68, 2006.