

VENENO DA *Bothrops jararacussu*: DA TOXICIDADE AO POTENCIAL FARMACOLÓGICO

Guilherme Agostinho Rodrigues¹ - Richardson dos Santos Silva¹ - Glauciano Freire Batista Filho¹
Ingrid de Andrade Santos¹ - Teresinha Cabral Alves Neta¹ - Guilherme Oliveira Diógenes¹
Francinaldo Filho Castro Monteiro¹ - Luanny Raquel Araripe Lacerda¹ - Igor Gomes de Araújo²
Arlandia Cristina Lima Nobre de Moraes³

RESUMO: A Jararacuçu (*Bothrops jararacussu*) é uma víbora bastante venenosa e perigosa, sendo a 2ª maior serpente peçonhenta do Brasil. O presente estudo tem como objetivo, realizar uma revisão sistemática sobre o mecanismo tóxico, manifestações clínicas e o potencial farmacológico do veneno da *Bothrops jararacussu*. Trata-se de um estudo de caráter descritivo, de revisão sistemática. Realizado no período de março a maio de 2022, utilizando-se as bases de dados SCIELO e PUBMED. As palavras chaves para busca foram: *Bothrops jararacussu* e jararacuçu. Incluídos artigos publicados em 2018 a 2022, nos idiomas português e inglês e excluídos artigos repetidos, *preprint* e que não tinham correlação. Após a seleção dos artigos as informações foram organizadas em tabelas. No presente estudo foram incluídos 14 artigos. Os artigos demonstram potenciais farmacológicos de substâncias isoladas do veneno da *B. jararacussu*. O veneno de serpentes envolve uma complexa mistura de substâncias orgânicas e inorgânicas. Nas espécies de jararacas, especificamente, tem-se mais de 20 peptídeos e proteínas farmacologicamente ativos e envolvidos nos sintomas tóxicos de acidentes com esses animais. Em estudos foram observadas atividades farmacológicas das substâncias isoladas do veneno da *B. jararacussu*. Concluímos que substâncias presentes no veneno da espécie *Bothrops jararacussu* apresentam potencial farmacológico para o tratamento de diversas doenças, entre elas, alguns tipos celulares de cânceres, atividade antileishmania, antimicrobiana e candidata ao tratamento para o combate a COVID-19.

Palavras-chave: *Bothrops*, *Bothrops jararacussu*, jararacuçu, veneno, Toxicologia.

Bothrops jararacussu VENOM: FROM TOXICITY TO PHARMACOLOGICAL POTENTIAL

ABSTRACT: Jararacuçu (*Bothrops jararacussu*) is a very venomous and dangerous viper, being the 2nd largest venomous snake in Brazil. The present study aims to carry out a systematic review on the toxic mechanism, clinical manifestations and pharmacological potential of the *Bothrops jararacussu* venom. This is a descriptive, systematic review study. Held from March to May 2022, using the SCIELO and PUBMED databases. The keywords for the search were: *Bothrops jararacussu* and jararacuçu. Articles published from 2018 to 2022, in Portuguese and English were included, and repeated articles, preprint and that had no correlation were excluded. After selecting the articles, the information was organized into tables. In the present study, 14 articles were included. The articles demonstrate the pharmacological potential of substances isolated from the venom of *B. jararacussu*. Snake venom involves a complex mixture of organic and inorganic substances. In the jararaca species, specifically, there are more than 20 pharmacologically active peptides and proteins involved in the toxic symptoms of accidents with these animals. In studies, pharmacological activities of substances isolated from the venom of *B. jararacussu* were observed. We conclude that substances present in the venom of the *Bothrops jararacussu* species have pharmacological potential for the treatment of several diseases, including some cell types of cancers, antileishmania, antimicrobial activity and a candidate for treatment to combat COVID-19.

Keywords: *Bothrops*, *Bothrops jararacussu*, jararacuçu, poison, Toxicology.

¹Graduando(a) em Farmácia pela Universidade de Fortaleza (UNIFOR). Membro do Grupo de Estudos em Toxicologia E-mails: guilhermeagostinho199@outlook.com; santosrichardson19@gmail.com; glaucianofilho@hotmail.com; ingridandradesantos86@gmail.com; teresinhacabral@edu.unifor.br; guilhermediogenes@gmail.com; francinaldocastrof123@gmail.com; luannyrlacerda@gmail.com

²Farmacêutico pela UNIFOR. Doutorando em Biotecnologia em Saúde pela Universidade Estadual do Ceará (UECE/RENORBIO). Orientador GETox-UNIFOR. E-mail: igorg.araujo7@gmail.com (*autor correspondente).

³Farmacêutica pela Universidade Federal do Ceará (UFC). Mestre e Doutora em Farmacologia pela UFC. Orientadora GETox-UNIFOR. Docente do curso de Farmácia da UNIFOR. Fortaleza, Ceará. E-mail: arlandia@unifor.br

INTRODUÇÃO

A Jararacuçu (*Bothrops jararacussu*) é uma víbora bastante venenosa e perigosa, sendo a 2ª maior serpente peçonhenta do Brasil. Com até 2 metros de comprimento, é possível identificá-la pela coloração dorsal, variando entre as cores cinza, rosa, amarelo, marrom ou preto, com manchas triangulares marrom escuras. Pode ser encontrada na Bolívia, Paraguai, Argentina e no Brasil, nos estados da Bahia, Minas Gerais e Rio Grande do Sul (TORRENTS, 2016).

Em 2009, os acidentes ofídicos foram incluídos na lista de Doenças Tropicais Negligenciadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS), estimando-se que possa ocorrer mundialmente por ano cerca de 1.841.000 casos de acidentes, dos quais 94.000 levam a óbito. No Brasil esses acidentes representam um problema de saúde pública registrando 28.800 casos por ano e uma média de 119 óbitos demonstrando letalidade de 0,41%. De 2009 a 2019 no Ceará, foram registrados 54.867 acidentes por animais peçonhentos, sendo 8.817 (16,06%) por serpentes e 5.550 (62,94%) destes por *Bothrops sp.* (Jararaca) (CEARÁ, 2020).

As serpentes do gênero *Bothrops*, possuem toxinas com diferentes mecanismos tóxicos, esses efeitos são percebidos em nível local (área da picada) e sistêmico: atividade coagulante, atuação hemorrágica, ação proteolítica com atividade inflamatória aguda e atuação como agregador e aglutinador plaquetário. Os casos de envenenamento botrópico são caracterizados em leves, moderados e graves. Nos quadros leves da intoxicação as principais manifestações são: dor, edema, equimoses, lesões bolhosas, sangramentos no local da picada, incoagulabilidade sanguínea acompanhada de fenômenos hemorrágicos (gingivorragia, hematúria, sangramentos em ferimentos já existentes); nos quadros moderados de intoxicação as principais manifestações são: edema, equimose evidente, sangramento e distúrbios na coagulação; em casos graves de intoxicação as principais manifestações são: hemorragia grave, hipotensão, anúria, oligoanúria e/ou alterações hemodinâmicas (hipotensão arterial e choque) e ainda podem ocorrer as seguintes complicações: infecção local, necrose, síndrome compartimental e déficit funcional (BELMINO, 2015).

Porém, ao mesmo tempo em que seu veneno pode se tornar fatal, pesquisadores da UNESP (Universidade Estadual de São Paulo) investigam um Peptídeo isolado do veneno da *B. jararacussu*, capaz de inibir a reprodução do novo SARS-CoV-2 em células de macaco. Esse estudo mostra que pelo menos 70% da replicação viral pode ser diminuída. Cumpre informar, a necessidade de comprovação para saber a real eficácia e a viabilidade para desenvolvimento de um medicamento por meio dessa inesperada descoberta (FREIRE *et al.*, 2021).

O presente estudo tem como objetivo, realizar uma revisão sistemática sobre o mecanismo tóxico, manifestações clínicas e o potencial farmacológico do veneno da *Bothrops jararacussu*.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de caráter descritivo, de revisão sistemática sobre o mecanismo tóxico, manifestações clínicas e o potencial farmacológico do veneno da *B. jararacussu*.

O estudo foi realizado no período de março a maio de 2022, utilizando-se as bases de dados SCIELO e PUBMED. As palavras chaves para busca foram: *Bothrops jararacussu* e jararacuçu.

Os critérios de inclusão, foram artigos publicados em 2018 a 2022, nos idiomas português e inglês. Foram desconsiderados artigos repetidos, *preprint* e que não tinham correlação com o objetivo do nosso estudo.

Após a seleção dos artigos que ocorreu até o dia 20 de maio de 2022, às 09:00h e a leitura completa dos trabalhos, as informações foram organizadas em tabelas contendo nome dos autores, título do artigo, tipo de estudo, resultados e link de acesso.

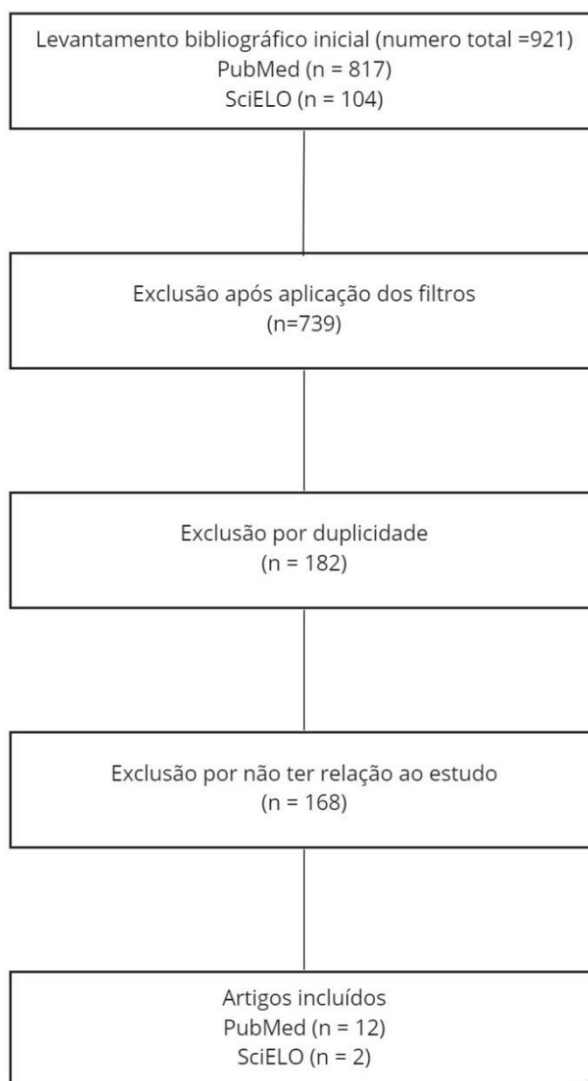


FIGURA 1 – Fluxograma do processo de busca e seleção dos artigos.
Fonte: autoria própria, 2022.

RESULTADOS

No presente estudo foram incluídos 14 artigos (tabela 1), com auxílio das bases de dados SciELO e PubMed. Os artigos demonstram potenciais farmacológicos de substâncias isoladas do veneno da *B. jararacussu*.

TABELA 1 – Caracterização dos estudos incluídos.

AUTORES	TÍTULO	TIPO DE ESTUDO	RESULTADOS	ACESSO
Carneiro-Goetten <i>et al.</i> , (2020).	Neutrófilos ativados por BJcuL, uma lectina tipo C isolada do veneno de <i>Bothrops jararacussu</i> , diminuem o potencial de invasão de células SK-N-SH de neuroblastoma <i>in vitro</i> .	<i>In vitro</i>	Os dados demonstraram que as células SK-N-SH mantêm seu potencial migratório diante da modulação de neutrófilos por BJcuL, mas sua capacidade invasiva foi significativamente reduzida.	https://www.scielo.br/j/jvatitd/a/Cnff6WjPDyG/GcGLZVDS4MnM/?lang=en#
Bezerra <i>et al.</i> , (2019).	BthTX-I de <i>Bothrops jararacussu</i> induz apoptose em linhagens celulares de câncer de mama humano e diminui a subpopulação de células-tronco cancerígenas.	<i>In vitro</i>	A BthTX-I induz apoptose e autofagia em todas as linhagens celulares de câncer de mama testadas e também reduz a subpopulação de CSCs, o que a torna uma alternativa terapêutica promissora para o câncer de mama.	https://www.scielo.br/j/jvatitd/a/MC6wrzsJ8jPn/RPMYzPcPVG/?lang=en
Caldeira <i>et al.</i> , (2021).	Peptidomas antimicrobianos dos venenos das serpentes <i>Bothrops atrox</i> e <i>Bothrops jararacussu</i> .	<i>In vitro</i>	Este estudo relata uma abordagem peptidômica para caracterizar a estrutura e ações biológicas de peptídeos presentes nos venenos de serpentes <i>B. atrox</i> e <i>B. jararacussu</i> . Este estudo aborda diferenças funcionais identificadas dos peptidomas do veneno de <i>B. atrox</i> e <i>B. jararacussu</i> quanto aos seus potenciais antimicrobianos, o que pode auxiliar na concepção de novos agentes antimicrobianos. Esses resultados estão de acordo com investigações anteriores relatando efeitos antimicrobianos.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34482475/
Aguilar <i>et al.</i> , (2019).	Efeito antibiofilme independente de carboidratos da lectina BJcuL de <i>Bothrops jararacussu</i> sobre <i>Staphylococcus aureus</i> .	<i>In vitro</i>	A comparação da atividade biológica entre BJcuL e WGA mostraram que este último não rompe o biofilme pré-formado de <i>S. aureus</i> . Os resultados sugerem que a atividade do antibiofilme é independente do domínio de reconhecimento de carboidratos de BJcuL. A lectina modula bactérias através de expressão gênica o que provavelmente interfere na adesão intercelular. Apesar da ruptura da estrutura, o efeito foi insuficiente para evitar o restabelecimento do biofilme.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31520734/

Kwasniewski <i>et al.</i> , (2022)	Lectina do veneno da serpente <i>Bothrops jararacussu</i> induz ativação de mastócitos e aumento da permeabilidade vascular em modelo animal.	<i>In vivo</i>	O estudo realizado teve como resultado a contribuição das atividades biológicas de uma lectina específica do galactosídeo tipo C isolada do veneno de <i>B. jararacussu</i> . As lectinas de veneno da cobra ativam mastócitos do tecido conjuntivo, de acordo com os achados. Essa ativação resulta na liberação de mediadores inflamatórios, que modulam significativamente o aumento da permeabilidade vascular. Embora todo o veneno de <i>B. jararacussu</i> contenham várias substâncias pró-inflamatórias, é provável que as lectinas desempenhem uma atividade anti-inflamatória na fase aguda observada nas vítimas.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34785172/
Pires <i>et al.</i> , (2019).	Lectina isolada do veneno de <i>Bothrops jararacussu</i> induz liberação de IL-10 por células TCD4 e liberação de TNF- α por monócitos e células natural killer.	<i>In vitro</i>	Os dados obtidos neste estudo destacam o efeito do BjuL na atividade modulatória das PBMCs, conforme observado por outros estudos. Em conjunto, os novos e inéditos resultados obtidos mostram o efeito do BjuL nas células, elucidando os mecanismos moleculares de ação responsáveis por seus efeitos após acidentes ofídicos e sugerindo um potencial aplicação como ferramenta imunofarmacológica e biotecnológica.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31087703/
Azevedo <i>et al.</i> , (2019).	Efeitos antitumorais e antimetastáticos do PLA 2 - BthTX-II do veneno de <i>Bothrops jararacussu</i> em células de câncer de mama humano.	<i>In vitro</i>	O trabalho esclareceu os efeitos antitumorais e antimetastáticos do BthTX-II no MDA-MB-231. A BthTX-II induziu morte celular, inibição da proliferação celular, adesão, migração, invasão e crescimento 3D, reduzindo a agressividade da linhagem celular TNBC. Além disso, o BthTX-II diminuiu a expressão de vimentina, TWIST1, CK - 5 e aumentou a expressão de E-caderina (CDH - 1) levando as células MDA-MB-231 a assumirem um fenótipo mais epitelial. Finalmente, como a BthTX-II mostrou uma notável eficácia contra os	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31128190/

			processos EMT e metastáticos, propondo que esta PLA2 pode ser um modelo potencial para o desenho de drogas que visa desenvolver terapias antitumorais inovadoras contra TNBC.	
Azevedo <i>et al.</i> , (2022).	Uma nova abordagem para inibir o câncer de mama triplo-negativo: efeito antiangiogênico in vitro, ex vivo e in vivo do BthTx-II, um PLA-Asp-49 do Veneno de <i>Bothrops jararacussu</i> .	<i>In vitro, ex vivo e in vivo</i> .	Diante dos efeitos apresentados, foi demonstrado o grande potencial da BthTx-II contra o câncer de mama e a angiogênese tumoral, mostrando que os resultados deste estudo sugerem que a BthTx-II pode se tornar um protótipo potencial para o desenvolvimento de ferramentas para o estudo de terapias antitumorais para câncer de mama triplo negativo.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35204758/
Barbosa <i>et al.</i> , (2021).	Estudo comparativo da atividade leishmanicida das L-aminoácido oxidases BjuLAAO-II e BmooLAAO-II isoladas de venenos de serpentes <i>Bothrops</i> brasileiras.	<i>In vitro</i>	Os achados indicam que os SV-LAAOs são potenciais candidatos para o desenvolvimento de agentes leishmanicidas e constituem importantes fontes terapêuticas para o tratamento de doenças negligenciadas.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33242552/
Zischler <i>et al.</i> , (2022).	Evidência de que BJcuL, uma lectina do tipo C do veneno de <i>Bothrops jararacussu</i> , influencia a atividade da deubiquitinase, resultando no acúmulo de proteínas antiapoptóticas em duas linhagens celulares de câncer colorretal.	<i>In vitro</i>	A identificação de BJcuL como um composto derivado de veneno de cobra que pode afetar UPS envolvendo atividade DUB abre novas perspectivas para a busca e desenvolvimento de novas drogas derivadas de venenos e toxinas animais e a descoberta de novos marcadores moleculares para melhorar o diagnóstico e tratamento do câncer.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35461862/
Borges <i>et al.</i> , (2018).	Efeitos antiparasitários induzidos por anticorpos policlonais IgY antifosfolipase A ₂ do veneno de <i>Bothrops pauloensis</i> .	<i>In vitro</i>	Este estudo descreve a produção de anticorpos policlonais IgY imunizados com uma PLA 2 (BnSP-7) e sua capacidade de reconhecer diferentes PLA 2 s presentes em venenos de serpentes. Além disso, anticorpos IgY anti-BnSP-7 mostraram uma ação inibitória significativa na citotoxicidade induzida por BnSP-7 para células C2C12 e demonstraram ser uma ferramenta potencial para	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29391226/

Barros <i>et al.</i> , (2018).	Lipossomas carregados com ASP49-fosfolipase A ₂ como terapia experimental em modelo de leishmaniose cutânea.	<i>In vivo</i>	inibir efeitos parasitários, por serem capazes de reconhecer proteínas de um parasita. e por exercerem citotoxicidade e ação antiproliferativa. Os resultados em conjunto sugerem que o tratamento com Asp49-PLA 2 - lipossomal pode ser um eficaz anti-Leishmania e ser uma ferramenta para o tratamento. Além disso, este estudo é útil para a continuação de pesquisas adicionais sobre formulações lipossômicas com sPLA 2, e fornece uma base para prever o perfil de liberação de lipossomas in vivo no local da infecção.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29253818/
Machado <i>et al.</i> , (2018).	A toxina BjussuLAAO-II induz estresse oxidativo e danos ao DNA, regula positivamente os genes das citocinas inflamatórias TNF e IL6 e regula negativamente os genes relacionados à apoptose BAX, BCL2 e RELA em células humanas Caco-2.	<i>In vitro</i>	BjussuLAAO-II demonstrou alta citotoxicidade para células Caco-2 e HUVEC, prejudicando funções intracelulares vitais e induzindo estresse oxidativo. Além disso, a toxina também induziu genotoxicidade e alterou a expressão de genes relacionados à proliferação celular em células Caco-2. Ao todo, os achados fornecem dados interessantes e relevantes para estudos futuros para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas novas e/ou aprimoradas para o tratamento do CCR.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29222016/
Silva <i>et al.</i> , (2022).	Ativação do inflamassoma NLRP3 em células mononucleares do sangue periférico humano induzida por venenos secretados PLA 2 s.	<i>In vitro</i>	PBMCs humanos, BthTX-I e BthTX-II isolados de <i>B. jararacussu</i> ativam o complexo inflamassoma NLRP3, resultando na liberação de IL-1 β , que contribui para os efeitos inflamatórios sistêmicos e locais observados em acidentes ofídicos.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35074331/

Fonte: dados da pesquisa, 2022.

DISCUSSÃO

O veneno de serpentes envolve uma complexa mistura de substâncias orgânicas e inorgânicas. Nas espécies de jararacas, especificamente, tem-se mais de 20 peptídeos e proteínas farmacologicamente ativos e envolvidos nos sintomas tóxicos de acidentes com esses

animais. Dentre estes compostos, destacam-se enzimas como fosfolipases A2, metaloproteinases, serinoproteinases, L-aminoácido oxidases (SANTOS *et al.*, 2016).

No geral, a ação de fosfolipases A2 presentes na peçonha de serpentes se dá mediante o potencial hidrolítico destas enzimas em membranas celulares, formados por fosfolipídios mediando a liberação de ácidos graxos e lisofosfolipídeos. Diante disso, ocorrem lesões na membrana da célula e perturbação de seu metabolismo. Estas ações são a base para o potencial antineoplásico destas enzimas (AZEVEDO *et al.*, 2019a).

Na jararacuçu, a Bothropstoxina-I (BthTX-I) é uma das miotoxinas responsáveis pelos efeitos do veneno, e considerada uma fosfolipase A2 homóloga apesar da ausência de atividade catalítica; essa enzima possui atividade tóxica, digestiva ou anticoagulante (CAPRONI, 2009). Outra enzima presente, a Bothropstoxina-II (BthTX-II) é uma fosfolipase A2 com baixa atividade catalítica, com ação miotóxica e indutora de edema; além de atuar na agregação plaquetária e regeneração tecidual (AZEVEDO *et al.*, 2019b).

Estudos acerca do potencial antitumoral de BthTX-I e BthTX-II foram realizados, a propriedade citotóxica é uma característica que decorre da classe dessas enzimas independente da capacidade catalítica. O estudo *in vitro* de Bezerra *et al.* (2019) testaram o potencial antitumoral da BthTX-I, considerando-a uma substância promissora para terapia contra tumores malignos de mama. Na mesma perspectiva, Azevedo *et al.* (2019a) em um estudo *in vitro* buscaram avaliar o potencial antitumoral e antimetastático da enzima BthTX-II, além de inibir a proliferação, adesão, migração e invasão de células malignas, além de notável eficácia contra o processo de metástase da neoplasia mamária. Ainda citando que há possibilidade de desenho de drogas para terapia antitumoral. Em um outro estudo, Azevedo *et al.* (2022) avaliaram o efeito antiangiogênico de BthTX-II, usando ensaios *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*, relatando que a enzima foi capaz de inibir a proliferação, adesão, migração e invasão celular, além de ter apresentado inibição frente a angiogênese tumoral. Dessa forma, as enzimas BthTX-I e BthTX-II presentes no veneno de *B. jararacussu* tornam-se potenciais agentes no tratamento do câncer de mama.

Em um estudo *in vitro*, Silva *et al.* (2022) avaliaram a ativação de um inflamassoma (NLRP3) por BthTX-I e BthTX-II isolados do veneno de jararacuçu, onde os mesmos foram capazes de ativar o complexo, levando a liberação de IL-1 β que corrobora os efeitos sistêmicos da inflamação causada em acidentes ofídicos, já que dentro desse contexto os inflamassomas são uma classe de complexos proteicos citosólicos que atuam como receptores de sinal imune inato citosólico, para detecção de patógenos e iniciam respostas inflamatórias sob condições fisiológicas e patológicas. Especificamente, o inflamassoma da proteína 3 contendo domínio de pirina (NLRP3) é o complexo proteico multimérico mais característico. Sua ativação desencadeia a clivagem de pró-interleucina (IL)-1 β e pró-IL-18, que são mediadas pela caspase-1, e secretam formas maduras de mediadores celulares para promover o processo inflamatório adicional e estresse oxidativo (BAI *et al.*, 2020).

O potencial antiparasitário envolvendo fosfolipases presentes no veneno da jararacuçu foi analisado por Barros *et al.* (2017) em um estudo *in vivo* para avaliar especificamente a atividade anti-Leishmania de Asp49-PLA 2, uma fosfolipase A2 isolada e encapsulada em lipossomas para a liberação da toxina; o estudo conseguiu demonstrar a eficácia anti-Leishmania de Asp49-PLA 2, mostrando-a como uma ferramenta promissora para o tratamento de Leishmaniose. Também se descreveu efeitos antiparasitários por anticorpos policlonais IgY imunizados com BnSP-7, uma fosfolipase A2 presente no veneno da jararacuçu, onde esta foi relatada como uma potente ferramenta antiparasitária, por apresentar efeitos citotóxicos, ação proliferativa e ser capaz de reconhecer proteínas de determinados parasitas.

Uma outra importante classe de enzimas multifuncionais presentes no veneno de *B. jararacussu*, são as L-aminoácido oxidases (LAAOs) que se caracterizam como flavoenzimas oxidorreduzidas realizando catálise por meio de L-aminoácidos como substratos (BARBOSA, 2019). O estudo *in vitro* de Machado *et al.* (2017) avaliaram o potencial citotóxico de BjuLAAO-II frente a células tumorais de adenocarcinoma colorretal (Caco-2), encontrando resultados relevantes para novas abordagens para o tratamento do carcinoma colorretal. Outro estudo acerca da BjuLAAO-II. Barbosa *et al.* (2020) buscaram avaliar o efeito leishmanicida contra dois agentes causadores de leishmaniose entre dois tipos de LAAOs, uma delas a BjuLAAO-II isolada do veneno da jararacuçu, e como resultado constatou-se que houve atividade citotóxica, relatando que é um potencial candidato para o desenvolvimento de agentes leishmanicidas.

O veneno da jararacuçu possui uma lectina do tipo C isolada conhecida como BJcuL, estudos já relataram atividade antitumoral dessa lectina (PANUNTO *et al.*, 2006). Carneiro-Goetten *et al.* (2020) realizaram um estudo *in vitro* avaliando a atividade de neutrófilos ativados por BJcuL frente a células tumorais de neuroblastoma humano SK-N-SH, onde sua capacidade invasiva foi significativamente reduzida. Ainda avaliando a atividade modulatória do sistema imunológico, o estudo *in vitro* realizado por Pires *et al.* (2019) elucidaram mecanismos moleculares de BJcuL mediante células mononucleares do sangue periférico humano (PBMCs), evidenciando a lectina como potencial ferramenta imunofarmacológica e biotecnológica.

Nessa perspectiva, o estudo *in vivo* de Kwasniewski *et al.* (2022) analisaram em modelo animal a indução de BJcuL na ativação de mastócitos e aumento da permeabilidade animal, foi relatado que a lectina ativa mastócitos no tecido conjuntivo, levando a liberação de citocinas e aumento da permeabilidade vascular. Em outro estudo, Zischler *et al.* (2022) relataram a BJcuL como ferramenta para possíveis desenvolvimentos de marcadores moleculares visando a melhoria do diagnóstico e tratamento do câncer.

Aguilar *et al.* (2019) analisaram o efeito antibiofilme de carboidratos de BJcuL sob *Staphylococcus aureus* e evidenciou que a lectina modula bactérias através de expressão gênica, o que provavelmente interfere na adesão intercelular. Caldeira *et al.* (2021) realizaram uma abordagem peptidômica caracterizando peptídeos presentes em duas espécies de serpentes (*B. atrox* e *B. jararacussu*), estando em concordância à relatos anteriores acerca da presença de efeitos antimicrobianos.

No estudo de Freire *et al.* (2021) observaram que o peptídeo isolado do veneno da *B. jararacussu* foi capaz de bloquear a reprodução do vírus SARS-CoV-2, em células de macacos. Ademais, foi possível inibir o vírus em cerca de 75%. Este mecanismo ocorre através da interação do peptídeo isolado do veneno desta serpente, com a enzima PLPro presente no SARS-CoV-2.

A jararacuçu é uma serpente do gênero Bothrops, seu veneno possui ação proteolítica, hemorrágica e coagulante. Os mecanismos tóxicos do seu veneno causam efeitos locais como dor, edemas, bolhas, deficiências de junção derme-epiderme, necrose de tecido muscular, danos no sistema vascular e degradação de células (CAVALCANTE *et al.*, 2021).

Portanto, de acordo com o manual de diagnósticos e tratamentos de acidentes por animais peçonhentos lançado pela Fundação Nacional de Saúde (FUNASA), os acidentes podem ser classificados em uma escala de leve, moderada ou grave. As manifestações clínicas leves podem ocasionar edemas e hemorragias leves; as moderadas ocorrem edemas evidentes e hemorragias discretas à distância; e nas manifestações clínicas graves ocorrem edemas intensos e contínuos, manifestações sistêmicas como hemorragias, choque ou anúria. As condutas clínicas realizadas para os quadros leves, moderados e graves são: soro antiofídico com dosagem de cinco, oito e dez ampolas para seus respectivos quadros. Vale ressaltar que esta

conduta deve ser utilizada por acidentes ofídicos botrópicos comprovados pelo paciente, ao chegar com o animal na unidade de saúde ou suspeitos, diante das manifestações clínicas características (FUNASA, 2001).

Nessa perspectiva, é possível observar o mecanismo tóxico do veneno, como também o potencial farmacológico de substâncias isoladas do veneno da *Bothrops jararacussu*, sendo alternativa para o desenvolvimento de medicamentos e tratamento de diversas doenças.

CONCLUSÃO

Conclui-se a partir dos achados da literatura que substâncias presentes no veneno da espécie *Bothrops jararacussu* apresentam potencial farmacológico para o tratamento de diversas doenças, entre elas, alguns tipos celulares de cânceres, atividade antileishmania, antimicrobiana e candidata ao tratamento para o combate a COVID-19.

Salienta-se a potencialidade de compostos farmacológicos ativos presentes nesta toxina, para o desenvolvimento de medicamentos de origem biotecnológica. Sugere-se a realização de novos estudos (*in vivo*) que corroborem com tais resultados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUILAR, A. P *et al.* Carbohydrate-independent antibiofilm effect of *Bothrops jararacussu* lectin BJcuL on *Staphylococcus aureus*. **Microb Pathog**, v. 137, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31520734/> Acesso em: 16 jun. 2022.

AZEVEDO, F. V. P. V *et al.* A New Approach to Inhibiting Triple-Negative Breast Cancer: In Vitro, Ex Vivo and In Vivo Antiangiogenic Effect of BthTx-II, a PLA 2-Asp-49 from *Bothrops jararacussu* Venom. **Biomolecules**, v. 12, n. 2, p. 258, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35204758/>. Acesso em: 16 jun. 2022.

AZEVEDO, F. V. P. V *et al.* Antitumor and antimetastatic effects of PLA 2-BthTX-II from *Bothrops jararacussu* venom on human breast cancer cells. **Int J Biol Macromol**, v. 135, p. 261-273, 2019a. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31128190/> Acesso em: 16 jun. 2022.

AZEVEDO, F. V. P. V. *et al.* **Efeito antitumoral e antiangiogênico de uma fosfolipase A2 da peçonha de *Bothrops jararacussu* (BthTX-II) e inibição da Transição Epitélio-Mesênquima (EMT) sob células tumorais de mama.** [Tese] - (Doutorado em Genética e Bioquímica). Instituto de Biotecnologia. Universidade Federal de Uberlândia. 2019b. Disponível em: <http://clyde.dr.ufu.br/handle/123456789/26930>. Acesso em: 01 de jun de 2022.

BAI, B *et al.* NLRP3 inflammasome in endothelial dysfunction. **Cell Death and Disease**, v. 11, n. 776, 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41419-020-02985-x>. Acesso em: 05 de jun de 2022.

BARBOSA, L. G *et al.* A comparative study on the leishmanicidal activity of the L-amino acid oxidases BjuLAAO-II and BmooLAAO-II isolated from Brazilian *Bothrops* snake venoms. **Int J Biol Macromol**, v. 167, p. 267-278, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33242552/> Acesso em: 16 jun. 2022.

BARBOSA, L. G. **Estudo comparativo do efeito leishmanicida de duas L-aminoácido oxidases isoladas de peçonhas botrópicas.** [Dissertação] - (Mestrado em Genética e Bioquímica) - Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2019.

BARROS, N. B *et al.* ASP49-phospholipase A 2-loaded liposomes as experimental therapy in cutaneous leishmaniasis model. **Int Immunopharmacol**, v. 55, p. 128-132, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29253818/> Acesso em: 16 jun. 2022.

BELMINO, J. F. B. **EPIDEMIOLOGIA DOS ACIDENTES OFÍDICOS, ESTADO DO CEARÁ, BRASIL.** [DISSERTAÇÃO MESTRADO]. Pós-Graduação em Ciências Naturais e Biotecnologia. Cuité, PB, 2015.

BEZERRA, P. H. A *et al.* BthTX-I from *Bothrops jararacussu* induces apoptosis in human breast cancer cell lines and decreases cancer stem cell subpopulation. **J. Venom. Anim. Toxins incl. Trop. Dis**, v. 25, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jvatitd/a/MC6wrzsJ8jPnRPMYzPcPVGr/> Acesso em: 16 jun. 2022.

BORGES, I. P *et al.* Antiparasitic effects induced by polyclonal IgY antibodies anti-phospholipase A 2 from *Bothrops pauloensis* venom. **Int J Biol Macromol**, v. 112, p. 333-342, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29391226/> Acesso em: 16 jun. 2022.

CALDEIRA, C. A. S *et al.* Peptidomas antimicrobianos dos venenos das serpentes *Bothrops atrox* e *Bothrops jararacussu*. **Amino Acids**, v. 53, n. 10, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34482475/> Acesso em: 16 jun. 2022.

CAPRONI, P. **Ação da Bothrops toxina-1 do veneno total de Bothrops jararacussu irradiados sobre o sistema imune.** [DISSERTAÇÃO] - (Mestrado) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo, São Paulo 2009.

CARNEIRO-GOETTEN, J. O. L *et al.* Neutrophils activated by BJcuL, a C-type lectin isolated from *Bothrops jararacussu* venom, decrease the invasion potential of neuroblastoma SK-N-SH cells *in vitro*. **J. Venom. Anim. Toxins incl. Trop. Dis**, v. 26, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jvatitd/a/Cnff6WjPDyGGcGLZVDs4MnM/?lang=en> Acesso em: 16 jun. 2022.

CAVALCANTE, J. D. S *et al.* Pain modulated by *Bothrops* snake venoms: Mechanisms of nociceptive signaling and therapeutic perspectives. **Toxicon**, v. 201, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34425141/> Acesso em: 02 jul. 2022.

CEARA. BOLETIM ANIMAIS PECONHETOS ANO 2020. [SECRETARIA DE SAÚDE]. Ceara, Brasil, 2020. Disponível em: https://www.saude.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/9/2018/06/boletim_animais_peconhentos_27_11_2020.pdf Acesso em: 16 jun. 2022.

FREIRE, M. C. L. C *et al.* Non-Toxic Dimeric Peptides Derived from the Bothropstoxin-I Are Potent SARS-CoV-2 and Papain-like Protease Inhibitors. **Molecules**, v. 26, n. 16, p. 4896, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34443484/> Acesso em: 25 de fev de 2022.

FUNASA. Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos. 2^a ed. - Brasília: Fundação Nacional de Saúde. 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: 02 jul 2022.

KWASNIEWSKI, F. H *et al.* *Bothrops jararacussu* snake venom lectin induces mast cell activation and vascular permeability enhance in an animal model. **Toxicon**, v. 205, p. 20-23, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34785172/> Acesso em: 16 jun. 2022.

MACHADO, A. R. T *et al.* A toxina BjussuLAAO-II induz o estresse oxidativo e os danos ao DNA, regula os genes inflamatórios de citocinas TNF e IL6, e diminui os genes relacionados ao apoptótico BAX, BCL2 e RELA em células humanas de Caco-2. **Int J Biol Macromol**, v. 109, p. 212-219, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29222016/>. Acesso em: 02 jul 2022.

PANUNTO P. C *et al.* Biological activities of a lectin from *Bothrops jararacussu* snake venom. **Toxicon**, v. 47, n. 1, p. 21-31, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16309723/> Acesso em: 05 de abril de 2022.

PIRES, W. L *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. **J Leukoc Biol**, v. 106, n. 3, p. 595-605, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31087703/> Acesso em: 16 jun. 2022.

SANTOS, K. C *et al.* Revisão sistemática: as principais complicações do acidente botrópico. **Estudos, Vida e Saúde**, v. 43, p. 71-78, 2016. Disponível em: <http://seer.pucgoias.edu.br/index.php/estudos/article/view/5189> Acesso em: 16 jun. 2022.

SILVA, M. D. S *et al.* NLRP3 inflammasome activation in human peripheral blood mononuclear cells induced by venoms secreted PLA 2 s. **Int J Biol Macromol**, v. 202, p. 597-607, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35074331/> Acesso em: 16 jun. 2022.

TORRENTS, T. V. **Desempenho alimentar e aspectos reprodutivos de *Bothrops jararacussu* Lacerda, 1884 em ambiente ex-situ.** [DISSERTAÇÃO MESTRADO]. Programa de Pós Graduação em Ciências Biológicas. Rio de Janeiro, 2016. Disponível em: www2.unirio.br/unirio/ccbs/ibio/ppgbio/TaisVasquesTorrents.pdf Acesso em: 05 de abril de 2022.

ZISCHLER, L *et al.* Evidence that BJcuL, a C-type lectin from *Bothrops jararacussu* venom, influences deubiquitinase activity, resulting in the accumulation of anti-apoptotic proteins in two colorectal cancer cell lines. **Int J Biol Macromol**, v. 209, p. 1205-1210, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35461862/> Acesso em: 16 jun. 2022.