

# Aspectos sistemáticos e biológicos que atuam na diversidade da composição de venenos em serpentes peçonhentas brasileiras

Maria de Fátima Domingues Furtado

## Resumo

As serpentes peçonhentas brasileiras pertencem a duas famílias: Elapidae, com o gênero *Micrurus*, e Viperidae, com os gêneros *Crotalus*, *Bothrops* e *Lachesis*. Apresenta-se breve revisão sobre os aspectos sistemáticos de cada gênero, a importância epidemiológica, os principais sintomas clínicos do envenenamento, as características fundamentais das toxinas de cada grupo e a variabilidade intraespecífica e interespecíficas, tanto em relação à procedência geográfica das serpentes, quanto à ontogenia.

**Palavras-chave:** Brasil, Serpentes Peçonhentas, Venenos, Variações Interespecíficas e Intraespecíficas

## Abstract

Brazilian venomous snakes belong to two families: Elapidae, with *Micrurus* genus, and Viperidae, with the genera *Crotalus*, *Bothrops* and *Lachesis* genus. It is presented a brief review about the systematic aspects of each genus, their epidemiological importance, principal clinical symptoms of envenomation, fundamental toxins characteristics of each group and intraespecific and interespecific variability, related to geographical distribution and ontogeny.

**Key words:** Brazil, Venomous Snakes, Venoms, Inter and Intraspecific Variations.



Na história evolutiva da subordem Ophidia, associado ao corpo flexível e longo, a ausência de membros, de pálpebras, de cintura escapular e de externo, a evolução das articulações entre as vértebras e, principalmente, a evolução osteológica craniana e dos dentes, a presença das glândulas cefálicas orais de veneno foram condições adaptativas importantes para o sucesso deste grupo animal.

As glândulas orais ou salivares capazes de elaborar secreções tóxicas são: a glândula labial

superior, a glândula de Duvernoy e a glândula de veneno (ZAGO, 1971). A glândula labial superior é característica de serpentes áglifas e sua função está relacionada com a lubrificação de presas (PHISALIX, 1914; BELLAIRS & UNDERWOOD, 1951). A glândula de Duvernoy é encontrada na maioria dos colubrídeos, sendo as secreções tóxicas para vários animais e mesmo para os humanos (VIDAL, 2002).

Nos Elapídeos e Viperídeos, observa-se a máxima especialização da glândula de veneno

*Aceito em Dezembro de 2005.*

<sup>1</sup> Laboratório de Herpetologia Instituto Butantan - Av. Vital Brazil, 1500, 05503-900, São Paulo (SP) - [fatifurtado@butantan.gov.br](mailto:fatifurtado@butantan.gov.br)

associado a mecanismo de inoculação, com o ducto desembocando diretamente no dente inoculador de veneno (SCHAEFER, 1976).

O veneno tem várias funções adaptativas para as serpentes, que são primariamente imobilizar, paralisar, matar auxiliar na digestão da presa e como defesa contra os possíveis inimigos (KARDONG, 1980, 1983; MEBS, 1999).

A evolução do veneno nas serpentes não é totalmente compreendida (KOCHVA, 1987), sendo que estudos recentes indicam que as ações dos venenos parecem estar relacionadas ao tipo de presa utilizada na alimentação (ANDRADE & ABE, 1999; DALTRY *et al.*, 1996, 1998; JORGE-DASILVA & AIRD, 2001; URDANETA *et al.*, 2004; ZELANIS, 2006).

As causas e implicações da variabilidade dos venenos são amplas e importantes, causando impacto nas pesquisas com venenos e tratamentos de acidentes em humanos, incluindo seleção de antivenenos e seleção de espécimes para a produção de antivenenos.

## Venenos

Os venenos das serpentes contem ao redor de 25% de material sólido, os quais variam de incolores a amarelados e apresentam alta viscosidade. Eles contem inúmeros componentes polipeptídicos e não polipeptídicos. Em geral, os componentes do veneno não polipeptídicos são as aminas, carboidratos, nucleosídeos, lipídeos, pequenos peptídeos e íons metálicos (BIEBER, 1979).

Em contraste, em torno de 90% do peso seco do veneno são polipeptídeos, os quais podem apresentar atividade enzimática ou não. As toxinas

enzimáticas podem ser hidrolases como as proteinases, fosfodiesterases e fosfolipases que auxiliam a digestão do alimento das serpentes. As fosfolipases clivam a membrana plasmática celular direta ou indiretamente, que é composta de fosfolipídios e converte-os em subprodutos que causam a lise celular (GUTIERREZ & LOMONTE, 1997). Toxinas com atividade hialuronidásicas estão presentes em todos os venenos conhecidos de serpentes e são enzimas que facilitam a dispersão dos componentes dos venenos pelos tecidos da presa, atuando nas cadeias do ácido hialurônico que compõe o cimento que mantém as células unidas entre si.

As proteinases podem atuar em substratos inespecíficos ou altamente especializados, tais como as serinoproteinases e metaloproteinases. As metaloproteinases são toxinas responsáveis pelos quadros hemorrágicos, edema, dor e necrose nos envenenamentos ofídicos, causando desagregação dos componentes da matriz sub-endotelial e podem atuar inibindo a agregação das plaquetas (BJARNASON & FOX, 1994; GUTIERREZ & RUCAVADO, 2000). As serinoproteinases são enzimas da família das quimiotripsinas envolvidas nos mecanismos da digestão e processos de degradação protéica, coagulação sanguínea e fibrinólise e ativação do sistema complemento na resposta imune (LESK & FORDHAM, 1996). Toxinas com atividades enzimáticas são características dos venenos da família Viperidae.

Os polipeptídeos não enzimáticos encontrados nos venenos de serpentes incluem cardiotoxinas, também chamadas citoxinas, neurotoxinas, miotoxinas, inibidores de proteinases e acetilcolinesterase, apresentando diversas função

farmacológicas, incluindo hemólise, citotoxicidade e despolarização das células musculares (DUFTON & HIDER, 1991; WU, 1998). Estas toxinas são características dos venenos de serpentes da família Elapidae.

Variações na composição química e nas atividades biológicas destas várias toxinas presentes nos venenos de serpentes podem ocorrer interfamílias, intergêneros, interespecies e intraespecies. O conhecimento destas variações pode fornecer subsídios para a terapêutica mais eficaz das vítimas acidentadas com serpentes, auxiliar nos estudos bioquímicos sendo utilizadas como ferramentas farmacológicas para pesquisas, além de auxiliar na caracterização filogenética dos diferentes grupos (CHIPPAUX *et al.*, 1991).

### Família Elapidae Gênero *Micrurus*

As serpentes corais são os únicos representantes da família Elapidae que ocorrem do sul dos Estados Unidos até o sul da América do Sul (CAMPBELL & LAMAR, 2004; ROZE, 1996). A maioria das espécies está associada a ambientes de florestas, mas algumas podem ser encontradas em desertos e regiões áridas (ROZE, 1996). Apresentam hábitos fossoriais ou semi-fossoriais (ROZE, 1996), alimentando-se primariamente de outras serpentes. A maioria das espécies apresenta padrão de coloração típica, com alternância de anéis vermelhos, amarelos (ou brancos) e pretos, com os anéis pretos dispostos isoladamente, em díades ou em tríades (CAMPBELL & LAMAR, 2004). Apresentam dentes relativamente pequenos, fixos aos ossos maxilares, situados na porção anterior da boca, caracterizando a chamada dentição do tipo proteróglifa.

### Aspectos sistemáticos

Este grupo de serpentes inclui dois gêneros nas Américas: *Leptomicrurus* Schmidt (América do Sul) e *Micrurus* Wagler (Américas do Norte, Central e do Sul), sendo este gênero composto de cerca de 57 espécies distribuídas desde o sul dos Estados Unidos até Argentina. No Brasil ocorrem cerca de 22 espécies (CAMPBELL & LAMAR, 2004).

As espécies do gênero *Micrurus* apresentam cabeça com extremidade arredondada, recoberta por grandes placas simétricas e não apresentam fossetas loreais como os viperídeos. Os olhos são pequenos e pretos com pupilas elípticas, quase sempre localizadas em uma faixa preta da cabeça. Possuem corpo cilíndrico recoberto por escamas lisas e cauda curta e roliça (ROZE, 1996). Estas espécies apresentam ampla distribuição geográfica, contínua, com extrema variação dos padrões de colorido e caracteres merísticos altamente conservativos sendo discutida a taxonomia deste grupo (JORGE-DA-SILVA & SITES, 2001). A recente revisão do complexo *frontalis* eleva para sete espécies plenas este grupo (JORGE-DA-SILVA & SITES, 1999). Sobram dúvidas na sistemática atual dos complexos *M. ibiboboca* e *M. lemniscatus* (JORGE-DA-SILVA & SITES, 2001).

### Importância epidemiológica dos acidentes

Os acidentes elapídicos (gênero *Micrurus*) no Brasil são de baixa frequência e letalidade, equivalendo a 0,4% dos acidentes ofídicos, com o coeficiente de letalidade de 0,36% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1998).

### **Características gerais da sintomatologia clínica**

Os dados clínicos relacionados a estes acidentes são escassos devido à própria raridade dos acidentes. Induzem leve reação local, com edema e dor, mas os sintomas são principalmente neurotóxicos, como ptose palpebral, oftalmoplegia (paralisia dos músculos dos olhos), paralisia das mandíbulas, músculos da laringe e faringe, sialorréia (intensa secreção salivar) e paralisia do pescoço e membros. Nos casos mais severos, pode ocorrer paralisia respiratória e morte em decorrência das ações periféricas das neurotoxinas (VITAL-BRAZIL & FONTANA, 1983/1984; VITAL-BRAZIL, 1987; BUCARETCHI, 1990).

### **Características gerais dos venenos**

Os estudos com os venenos das serpentes corais são escassos, pois há pouca disponibilidade de veneno para a pesquisa, decorrente do número baixo de animais coletados na natureza. Isto ocorre, possivelmente, devido à influência dos hábitos fossoriais destas espécies. Soma-se a isto a dificuldade de manutenção destas serpentes em cativeiro, decorrente da dificuldade de obtenção de alimento para as mesmas, e as pequenas quantidades de veneno obtidas nas extrações.

As principais ações do veneno de serpentes *Micrurus* são:

Ação neurotóxica e miotóxica - as serpentes corais apresentam como principais componentes do veneno, as neurotoxinas, que são proteínas e/ou polipeptídeos que se caracterizam em interferir na transmissão nervosa na região das junções neuro-musculares de nervos motores. Dependendo do local de atuação, são chamadas

neurotoxinas pré-sinápticas e pós-sinápticas;

Neurotoxinas pré-sinápticas - este tipo de ação foi descrita para o veneno de *Micrurus corallinus*, não foi isolada a toxina responsável (VITAL-BRAZIL & FONTANA, 1983/1984). São extremamente potentes, pois atuam nas vesículas de acetilcolina dos axônios, impedindo a liberação do neurotransmissor quando da chegada do impulso nervoso;

Neurotoxinas pós-sinápticas estas toxinas combinam-se firmemente com os receptores colinérgicos da placa motora, impedindo a fixação da acetilcolina e em consequência, a despolarização da membrana da fibra muscular e a contração muscular.

Experimentalmente, a maioria dos venenos de corais é capaz de provocar miotoxicidade e mionecrose, possui ações edematogênica e inflamatória (GUTIERREZ *et al.*, 1983, 1992; TAMBOURGI *et al.*, 1994), sendo que em *M. averyi* foi detectada ação hemorrágica local (BARROS *et al.*, 1994) e em *M. frontalis* (anteriormente *M. f. frontalis*) foi isolada uma toxina com atividade fosfolipásica e hemorrágica (FRANCIS *et al.*, 1997).

### **Variações interespecíficas**

*Micrurus corallinus* veneno apresenta neurotoxinas com ação pré e pós-sináptica (VITAL-BRAZIL & FONTANA, 1983/84), que provocam alterações na placa neuromuscular, caracterizadas pela redução do número de vesículas de acetilcolina, intumescimento e dano de mitocôndrias (CRUZ-HÖFLING *et al.*, 1983/84);

*Micrurus frontalis* estudos com o veneno do complexo *frontalis* (VITAL-BRAZIL *et al.*,

1976/77; VITAL-BRAZIL, 1987) e JORGE-DA-SILVA & SITES (1999) demonstraram que este grupo apresentava variação geográfica na composição dos venenos. Os animais procedentes do Estado de São Paulo induziram o bloqueio neuromuscular irreversível nas preparações nervo-frênico diafragma isolados de ratos, enquanto que os procedentes do sudoeste do estado do Mato Grosso promoveram bloqueio reversível [seria a *M. tricolor* de JORGE-DA-SILVA & SITES (1999)?].

*Micrurus altirostris* veneno de espécimes provenientes do Rio Grande do Sul, apresenta alta atividade edematogênica, hemolítica indireta, causa miotoxicidade com lesões musculares caracterizada por necrose, perda de fibras musculares estriadas e infiltrados inflamatório. Não apresentam ações hemorrágicas, dermonecroticas e ações sobre o sistema de coagulação (MORAES *et al.*, 2003);

*Micrurus lemniscatus* apresenta ampla distribuição geográfica, ocorrendo na Bacia Amazônica e em grandes áreas dos cerrados do Brasil Central até Mato Grosso e Paraná, ocorre também no nordeste e Minas Gerais, na extensa faixa do litoral Atlântico, desde o Rio Grande do Norte até o Rio de Janeiro (e.g., CAMPBELL & LAMAR, 2004). Estão descritas quatro subespécies: *M. l. lemniscatus*, *M. l. carvalhoi*, *M. l. diutius* e *M. l. helleri*, cuja distribuição e taxonomia são duvidosas. JORGE-DA-SILVA & SITES (2001) utilizando técnicas de sequenciamento molecular indicam um possível complexo de espécies, implicando em maiores necessidades de estudo com este grupo. Apresentam veneno neurotóxico com ação pós-sináptica, desenvolvendo bloqueio neuromuscular reversível em preparações neuromusculares em diafragma de rato (VITAL-

BRAZIL, 1963). Contudo, este autor não cita a procedência das serpentes das quais foram colhidos os venenos. CASAIS-E-SILVA (1995) identificou duas populações de *M. lemniscatus* através do estudo da composição dos venenos: uma população restrita à região do sul do Estado da Bahia e outra com ocorrência em todas as demais regiões do Estado, com exceção da região do Vale do Rio São Francisco. O veneno das serpentes da população da região sul baiana não apresentou atividade necrosante e miotóxica e baixas ações hemolítica indireta e edematogênica, as lesões musculares de forma focal com reduzido infiltrado inflamatório. Já o veneno proveniente de serpentes do centro norte e sul do Estado e região metropolitana de Salvador apresentou atividades necrosante, edematogênica, hemolítica indireta e miotóxica, com lesões musculares com perda das estrias das fibras, edema e processo inflamatório. Ambos os venenos também apresentam variações em diversas atividades enzimáticas.

### Gênero *Crotalus*

O gênero das cascavéis é composto por 28 espécies com ampla distribuição geográfica, ocorrendo do Estados Unidos à Argentina (CAMPBELL & LAMAR, 2004). Uma espécie, ou “complexo de espécies”, *Crotalus durissus*, ocorre do sul do istmo de Tehuantepec no México, ao longo da América Central e Sul, chegando ao norte da Argentina. Distribui-se em áreas abertas, relativamente secas, próximas a florestas úmidas, em florestas tropicais decíduas, no cerrado e em campos abertos de gramíneas, pinheiros e palmeiras (CAMPBELL & LAMAR, 2004), e também em áreas de atividades agrícolas e pastagens destes biomas.

A espécie *Crotalus durissus* foi dividida em cinco subespécies: *C. d. durissus*, *C. d. culminatus*, *C. d. terrificus*, *C. d. totonacus* e *C. d. tzabcan* (KLAUBER, 1972). A cascavel da América do Sul, subespécie *C. d. terrificus*, foi, por sua vez, dividida em oito subespécies: *C. d. terrificus*, *C. d. collilineatus*, *C. d. cascavela*, *C. d. ruruima*, *C. d. marajoensis*, *C. d. cumanensis*, *C. d. dryinas* e *C. d. durissus* (HOGE, 1966).

Destas, cinco são encontradas no Brasil: *C. d. cascavella*, em regiões secas do nordeste do Brasil e extremo nordeste de Minas Gerais; *C. d. collilineatus*, em Mato Grosso, Goiás, Minas Gerais, São Paulo e sul do Brasil; *C. d. marajoensis*, nos campos da Ilha de Marajó; *C. d. ruruima*, na região de lavrado de Roraima e *C. d. terrificus*, em Minas Gerais, São Paulo, Santa Catarina, Paraná, Rio Grande do Sul e Mato Grosso do Sul (HOGE & ROMANO HOGE, 1972; HOGE & ROMANO HOGE, 1981a).

Estas subespécies correntemente assumidas apresentam ampla distribuição geográfica contínua, com pouca variação dos caracteres merísticos e padrões de coloração, sendo questionável a classificação deste grupo (KLAUBER, 1972; CAMPBELL & LAMAR, 2004). Problemas taxonômicos deste grupo são amplamente discutidos em recente revisão bibliográfica de VANZOLINI & CALLEFFO (2002).

### **Importância epidemiológica dos acidentes**

Analisando os dados epidemiológicos recentes do Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1998), observa-se que do total de acidentes ofídicos

identificados em gêneros (*Bothrops*, *Crotalus*, *Lachesis* e *Micrurus*), *Crotalus* contribui com 7,7% dos acidentes. Porém, a letalidade do gênero *Bothrops* é de 0,31%, enquanto que de *Crotalus* é de 1,87%, sendo seis vezes maior que a letalidade nos acidentes botrópicos. Com base nesses registros oficiais seria aceitável afirmar que, proporcionalmente, *Crotalus* é o gênero de serpentes que mais ocasiona óbito no país.

### **Características gerais da sintomatologia clínica**

Os acidentes com *C. durissus*, na maior parte do Brasil, manifesta-se com sintomas gerais de mal-estar, náuseas, cefaléia, prostração e sonolência. No local da picada aparece discreto edema e parestesia (perda de sensibilidade) persistente e há sintomas de envolvimento de ações neurológicas e miotóxicas, tais como “fácies miastênico” (ptose palpebral uni ou bilateral e paralisia da musculatura facial), oftalmoplegia (paralisia dos músculos dos olhos), dificuldade de acomodação visual, mialgia (dores musculares) decorrente da atividade miotóxica do veneno, com mioglobinúria (presença de mioglobina na urina) e elevação dos níveis séricos de creatina-quinase, levando à morte por insuficiência renal aguda (AZEVEDO-MARQUES *et al.*, 2003).

### **Características gerais dos venenos**

Os venenos de *Crotalus durissus* foram amplamente estudados. Vários componentes com atividades farmacológicas e tóxicas foram descritos: a crotoxina é uma importante toxina, que compõe cerca de 50 a 60% do veneno total, com ação neurotóxica nas terminações neuro-musculares

(VITAL-BRAZIL, 1980); a convulxina atua na agregação plaquetária (PRADO-FRANCESCHI & VITAL-BRAZIL, 1981); a crotamina, um polipeptídeo básico, atua nos canais de sódio da musculatura esquelética, provocando em camundongos a paralisia dos membros posteriores com contração sustentada (VITAL-BRAZIL, 1972); a giroxina, enzima do tipo trombina, interfere na coagulação do sangue (ALEXANDER *et al.*, 1988; RAW *et al.*, 1986); e componentes com propriedades analgésicas (GIORGI *et al.*, 1993).

### Variações intraespecíficas

Dada a ampla distribuição geográfica do complexo *Crotalus durissus*, importantes variações nos venenos foram detectadas, baseadas principalmente nas procedências geográficas dos espécimes.

GONÇALVES & VIEIRA (1950), analisando por eletroforese em papel, os venenos de *C. durissus* de regiões geográficas diferentes, relaciona o sintoma de paralisia e extensão dos membros posteriores de camundongos (ação tipo II) com a presença de uma proteína básica no veneno, designando-a de crotamina. Na tentativa de elucidar estas variações, SCHENBERG (1959) determinou um padrão de distribuição geográfica das serpentes *C. durissus* cujos venenos continham (crotamino positivo) ou não crotamina (crotamino negativo). A área estudada foi o estado de São Paulo, sul de Minas Gerais e norte do Paraná (SCHENBERG, 1959).

Em estudo mais recente, SANTORO *et al.* (1999) detectaram diferenças nas principais atividades biológicas (miotoxicidade, letalidade, edema, agregação plaquetária, fosfolipase A<sub>2</sub>, presença de crotamina) dos venenos das subespécies

*C. d. terrificus*, *C. d. collilineatus* e *C. d. cascavella*, identificados, conforme HOGE & ROMANO-HOGE (1978/79), como provenientes de três regiões do país, nordeste, centro-oeste e sudeste.

Variações de grande importância, principalmente em relação à clínica dos acidentes, ocorre na composição e atividades dos venenos de *Crotalus durissus*, sendo que as serpentes de distribuição geográfica mais ao norte (América Central), em direção ao sul do continente americano, o veneno se diferencia progressivamente, com as ações locais diminuindo de intensidade e as ações neurotóxicas se acentuando, de tal forma que os venenos das cascavéis do sul do Brasil e Argentina são essencialmente desencadeantes de efeitos neurotóxicos. VELLARD (1939) observou que as ações fisiopatológicas do veneno de *Crotalus durissus* se alteram completamente em função da distribuição geográfica: na Argentina e Brasil meridional, possuem baixa ação proteolítica, não causam necrose, reação local e hemorragia, são muito tóxicos e tem ações neurotóxicas; no nordeste do Brasil, possuem ações hemolíticas e pouco distúrbio de coagulação; na Venezuela e América Central (Costa Rica), apresentam forte ação proteolítica, com ações locais como edema, hemorragia e necrose local. Resultados semelhantes foram descritos por SARAVIA *et al.* (2002).

Para *C. d. ruruima*, que ocorre em áreas de lavrado no extremo norte do Brasil, foram detectados dois tipos de veneno na mesma população, sendo alguns exemplares com veneno de cor branca e outros espécimes com cor amarela. Os venenos brancos apresentam ações neurotóxicas, miotóxicas, hemolítica indireta e coagulante. Os

espécimes com venenos de cor amarelada (indicando a presença da enzima L-amino ácido oxidase) apresentam efeitos semelhantes aos venenos brancos, mas também atividade hemorrágica e necrosante com alterações fisiopatológicas locais (DOS-SANTOS *et al.*, 1993).

### Variações ontogenéticas

Nesta espécie também ocorrem importantes modificações na composição e ações dos venenos durante o desenvolvimento dos animais:

*C. d. durissus* jovens apresentam veneno com ações neurotóxicas semelhantes aos venenos de *C. d. terrificus*, enquanto que os adultos apresentam veneno similar às espécies de cascavéis norte-americanas, com baixa ação neurotóxica e intensa atividade local, com desenvolvimento de processos inflamatórios, edema e hemorragia (GUTIERREZ *et al.*, 1991; LOMONTE *et al.*, 1983);

*C. d. terrificus* - jovens apresentam veneno com intensa atividade enzimática, coagulante e miotóxica quando comparado com o veneno da mãe e de adultos (FURTADO *et al.*, 2003).

### Gênero *Bothrops*

O gênero *Bothrops* compreende várias espécies de serpentes que ocorrem no continente americano, do México até a Argentina (CAMPBELL & LAMAR, 2004). No Brasil são descritas pelo menos cerca de 25 espécies de serpentes deste gênero (*sensu lato*), que estão distribuídas por todo o território, em vários ambientes.

### Aspectos sistemáticos

Este gênero está sendo desdobrado em diferentes gêneros, *Atropoides*, *Bothriechis*, *Cerrophidion*, *Ophryacus*, *Porthidium*, todos ocorrentes na América Central e norte da América do Sul e *Bothriopsis*, *Bothrocophias* e *Bothrops sensu lato* ocorrendo no Brasil (ver WERMAN, 1992, 1997; SALOMÃO *et al.*, 1997; WÜSTER *et al.*, 1997; CAMPBELL & LAMAR, 2004) Também é recente a revisão do grupo *neuwiedi* (XAVIER, 2004) e novas espécies estão sendo descritas, como *B. muriciensis* por FERRAREZZI & FREIRE (2001) e *B. alcatraz* por MARQUES *et al.* (2002).

### Importância epidemiológica dos acidentes

As serpentes do gênero *Bothrops*, devido à ampla distribuição geográfica, alta frequência e possivelmente o comportamento agressivo de suas espécies, favorecem a ocorrência de acidentes com humanos, sendo responsável por 90% dos acidentes ofídicos peçonhentos que ocorrem no país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1998).

### Características gerais da sintomatologia clínica

Os sintomas clínicos provocados pelos venenos destas serpentes são principalmente lesões locais que incluem edema, equimose, dor, hemorragia e mionecrose, associados a alterações sistêmicas, tais como distúrbios cardiovasculares e hemodinâmicos e lesões renais (FRANÇA & MÁLAQUE, 2003).

### Características gerais dos venenos

O veneno destas serpentes corresponde à



misturas complexas de componentes bioativos, como miotoxinas (MOURA-DA-SILVA *et al.*, 1990) e várias enzimas com amplo espectro de ações enzimáticas. Dentre estas, as proteases possuem especificidade para múltiplos substratos, tais como: as serinoproteases, que atuam em diferentes níveis do sistema de coagulação sanguínea, sendo os principais, tipo-trombina, ativador de Fator II e ativador de Fator X (NAHAS *et al.*, 1979); as metaloproteases, dentre outros efeitos, promovem hemorragias (MANDELBAUM *et al.*, 1984); as desintegrinas (COSTA & SANTOS, 2004); e fosfolipase A<sub>2</sub> (HOMSI-BRANDERBURG *et al.*, 1988; GUTIERREZ & LOMONTE, 1989).

### Variações interespecíficas

As toxinas serinoproteases podem variar de intensidade de ação nas diferentes espécies e mesmo, alguns venenos não contem a atividade tipo-trombina, como a *B. erythromelas* e *B. taeniata* (NAHAS *et al.*, 1979).

Em estudo comparativo dos venenos de diferentes espécies de *Bothrops* (*B. alternatus*, *B. atrox*, *B. cotiara*, *B. jararaca*, *B. jararacussu*, *B. moojeni* e *B. neuwiedi*), FURTADO *et al.* (1991a) demonstrou que todos apresentaram atividade promotora da coagulação do fibrinogênio e do plasma e foram indutores de morte, edema, hemorragia e necrose. A ação proteolítica foi pronunciada nos venenos de *B. atrox* e *B. moojeni* e baixa no de *B. cotiara*. *Bothrops neuwiedi* foi a espécie cujo veneno apresentou maior atividade hemorrágica e necrosante, e os venenos de *B. atrox*, *B. cotiara* e *B. neuwiedi* foram mais ativos na coagulação. As espécies *B. jararaca* e *B. neuwiedi* apresentaram os venenos mais tóxicos para

camundongos.

As miotoxinas, principalmente as com estruturas de fosfolipase A<sub>2</sub>, distribuem-se em quantidades diferentes nas várias espécies de *Bothrops* (MOURA-DA-SILVA *et al.*, 1990), sendo mais ativas em *B. jararacussu*, *B. moojeni*, *B. neuwiedi* e *B. pradoi*. Miotoxinas foram isoladas de *B. jararacussu* (HOMSI-BRANDENBURG *et al.*, 1988), *B. moojeni*, *B. atrox* (LOMONTE *et al.*, 1990) e *B. neuwiedi* (MAGRO *et al.*, 2003).

### Variações inter e intraespecíficas

O complexo *atrox*, utilizando alguns critérios de origem geográfica, morfológicos e características imunológicas de seus venenos, foi subdividido em cinco espécies: *B. asper*, *B. atrox*, *B. marajoensis*, *B. moojeni* e *B. pradoi* (HOGE, 1966). O estudo comparativo dos venenos de *B. marajoensis*, *B. asper* (duas populações), *B. atrox* (quatro populações) e *B. moojeni* (cinco populações), baseado em atividades enzimáticas e eletroferogramas apresentaram significativas diferenças. Os venenos de *B. asper* apresentaram-se como duas entidades distintas, os de *B. moojeni* mostraram-se com um único padrão e as amostras de *B. atrox* apresentaram cada uma um padrão diferente (ASSAKURA *et al.*, 1992), demonstrando que a diferenciação dentro esta espécie mereceria ser revista, conforme está descrito em WÜSTER *et al.* (1997).

### Variação intraespecífica

A espécie *Bothrops alternatus* tem ampla distribuição geográfica e é importante em saúde pública, pois causa acidentes principalmente no Rio Grande do Sul. Investigando 66 amostras

individuais de veneno de adultos procedentes de diferentes regiões quanto às atividades letais, coagulante sobre o plasma, proteolítica, miotóxica e os perfis eletroforéticos, determinou-se para esta espécie que a variabilidade individual prevaleceu, não sendo possível correlações com as áreas de ocorrência das serpentes (ROCHA & FURTADO, 2005).

### Variação ontogenética

Atualmente são conhecidas, de modo geral, a variação dos venenos em função da idade das serpentes de algumas espécies de *Bothrops*. Os venenos das serpentes jovens apresentam intensa atividade fibrinolítica e coagulante sobre o plasma humano, decrescendo com o aumento da idade das serpentes: *B. alternatus*, *B. cotiara*, *B. erythromelas*, *B. jararaca*, *B. jararacussu*, *B. moojeni*, *B. neuwiedi paranaensis*, *B. n. pauloensis* e *B. n. urutu* (FURTADO *et al.*, 1991b) e as ações letal, hemorrágica, edematogênica em *B. atrox* (LÓPEZ-LOZANO *et al.*, 2002; MEIER, 1986; SALDARRIAGA *et al.*, 2003) também decrescem com o aumento da idade.

### Gênero *Lachesis*

O gênero *Lachesis* ocorre da América Central, Floresta Amazônica e áreas da Mata Atlântica da Paraíba até o norte do Rio de Janeiro (MELGAREJO, 2003). Esta espécie ocorre sempre associada às florestas tropicais úmidas do continente americano. É a maior serpente peçonhenta das Américas, atingindo até 3,5m de comprimento.

### Aspectos sistemáticos

Este gênero foi durante muito tempo considerado com uma única espécie: *Lachesis muta*. Estudo recente utilizando análise filogenética de seqüências de DNA mitocondrial, identificou três linhagens distintas que passaram a ser consideradas duas espécies plenas e duas subespécies: *Lachesis stenophrys*, que ocorre na vertente atlântica da América Central; *Lachesis melanocephala*, que ocorre a sudoeste da Costa Rica; *Lachesis muta muta*, do leste da América do Sul (Amazônia) e *Lachesis muta rhombeata*, na Floresta Atlântica do Brasil (ZAMUDIO & GREENE, 1997). Os resultados obtidos no estudo dos caracteres morfológicos externos e anatomia do hemipênis, utilizando análises filogenéticas e estatísticas corroboram a revisão deste grupo e consideram uma única espécie para o Brasil, *Lachesis muta*, incluindo as serpentes da região Amazônica e Mata Atlântica no mesmo táxon (FERNANDES *et al.*, 2004).

### Importância epidemiológica dos acidentes

As notificações oficiais no Brasil sobre acidentes com as serpentes *Lachesis* são em torno de 1,4% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1998). A incidência destes acidentes é discutível, pois *L. muta* apresenta a mesma distribuição geográfica que *Bothrops atrox* na Amazônia, sendo que a sintomatologia clínica dos acidentes é similar para ambas as espécies. Alguns autores, realizando estudos imunológicos, procuraram desenvolver métodos que possibilitarão a diferenciação entre estes acidentes (CHAVEZ-OLORTEGUI *et al.*, 1993).

### **Características gerais da sintomatologia clínica**

Os relatos clínicos são escassos e pontuais. As manifestações do envenenamento laquético apresentam aspectos semelhantes ao botrópico, sendo os sintomas principalmente lesões locais que incluem edema, equimose, dor, hemorragia com sangramento digestivo e gengivorragia (MÁLAQUE & FRANÇA, 2003). Alguns autores descrevem manifestações neurológicas, com ativação do sistema nervoso autônomo parassimpático, caracterizando-se com hipotensão arterial, sudorese, náuseas, vômitos, cólicas abdominais, diarreia e bradicardia (SILVA HAAD, 1981; JORGE *et al.*, 1997).

### **Características gerais dos venenos**

São semelhantes aos venenos botrópicos, apresentando atividades hemorrágicas e edematogênicas responsáveis pelas ações locais inflamatórias intensas e ação coagulante sobre o plasma humano.

Foram isoladas metaloproteinases, chamadas LHF-I e II, responsáveis pela ação hemorrágica e intensa atividade proteolítica (SANCHEZ *et al.*, 1987; SANCHEZ *et al.*, 1991), causando lesões locais associadas com edema e degradação dos componentes da matriz extracelular (RUCAVADO *et al.*, 1999). Experimentalmente, o efeito edematogênico do veneno de *L. muta* atua sobre mediadores farmacológicos como a serotonina e ativação da síntese de óxido nítrico (MOURA *et al.*, 1998).

A fração tipo-trombina/giroxina, responsável pela ação sobre o sistema de coagulação do sangue, foi isolada de *L. stenophrys* (ARAGON-

ORTIZ & GUBENSEK, 1993), *L. muta* (região de Goiás) (JORGE-DA-SILVA *et al.*, 1989) e *L. muta* (Mata Atlântica) (AGUIAR *et al.*, 1996), apresentando entre elas grande homologia da seqüência dos aminoácidos terminais.

Várias enzimas foram isoladas e caracterizadas, tais como: L-amino ácido oxidase, enzima responsável pela cor amarela nos venenos de serpentes (SANCHEZ & MAGALHÃES, 1991b); enzimas tipo cininogenase, que cliva o cininogênio plasmático liberando peptídeos vasoativos que interferem na coagulação do sangue, fibrinólise, sistema complemento, inflamação e funções cardiovasculares (DINIZ & OLIVEIRA, 1992; GIOVANNI-DE-SIMONE *et al.*, 1997); e enzima tipo lectina, que entre várias atividades causa aglutinação de plaquetas, interferindo no sistema de coagulação (ARAGON-ORTIZ *et al.*, 1996).

### **Variações interespecíficas**

Estudo comparativo das atividades farmacológicas e bioquímicas dos venenos de cinco populações distintas de *Lachesis*, sendo duas de *L. stenophrys*, da Costa Rica e da Colômbia, e três de *L. muta*, procedentes da região norte do Mato Grosso, Pará e da Mata Atlântica (Pernambuco), mostrou que todas as amostras induzem efeitos letais, hemorrágicos, miotóxicos, coagulantes, desfibrinantes, edematogênicos e também apresentam atividades proteolíticas e hemolítica indireta. Os venenos de *L. stenophrys* e *L. muta* do Mato Grosso apresentam intensa atividade letal e hemorrágica e o veneno de *L. muta* de Pernambuco mostrou intensa atividade coagulante. As ações miotóxicas e edematogênicas foram semelhantes em todas as amostras (OTERO *et al.*, 1998)

### Variação intraespecífica

Estudo comparativo dos venenos de exemplares de serpentes *L. stenophrys* de diferentes idades mostram que ocorre aumento da intensidade das ações letais, hemorrágicas, miotóxicas, proteolíticas, edematogênicas, proteolíticas e fosfolipásicas em decorrência do aumento da idade das serpentes. Os venenos de animais de um ano de idade apresentaram intensa atividade coagulante sobre o plasma humano (GUTIERREZ *et al.*, 1990).

### Variações dos venenos e suas implicações científicas e terapêuticas

Nesta breve síntese do conhecimento sobre venenos de serpentes brasileiras aqui apresentado, destaca-se o seguinte aspecto: a complexidade sistemática da nossa fauna ofídica está distante de ser resolvida e a importância de uma sistemática bem elaborada corroborando diretamente para o estudo da diversidade e complexidade dos venenos. A relevância dos envenenamentos ofídicos é parte integrante da saúde pública, onde o único tratamento proposto é a utilização de antivenenos. O veneno de cada espécie de serpente apresenta peculiaridades próprias que devem ser conhecidas e avaliadas em relação ao poder neutralizante dos antivenenos atualmente disponíveis. Durante décadas foi indicado a utilização do antiveneno espécie-específico no tratamento de acidentes. Alguns exemplos contradizem esta recomendação: o veneno de *Bothrops jararacussu* apresenta intensa atividade fosfolipásica, sendo o antiveneno botrópico-crotálico o que melhor o neutraliza (DOS-SANTOS *et al.*, 1992); o veneno de *Crotalus durissus ruruima*, por apresentar ação hemorrágica

local diferentemente das outras subespécies brasileiras de *Crotalus*, é melhor neutralizado pelo antiveneno botrópico-crotálico (DOS-SANTOS *et al.*, 1993). Para o veneno de *Micrurus altirostris*, principal causador de acidentes elapídicos no Rio Grande do Sul, foi determinado que a ação tóxica letal é bastante potente experimentalmente e não é neutralizada pelo antiveneno elapídico produzido no Brasil (MORAES *et al.*, 2003).

As pesquisas atuais com venenos de serpentes abordam aspectos bioquímicos, farmacológicos e imunológicos através de métodos moleculares e genéticos o que torna imperiosa revisão sistemática robusta de nossas espécies. Atualmente a pesquisa científica com venenos no Brasil tende a investigar e disponibilizar novas toxinas para estudos de mecanismos de ações, bibliotecas genômicas, análise proteômica e mesmo utilizar componentes dos venenos como modelo molecular para o esboço de novos medicamentos, podendo vir a ser agentes no tratamento de doenças.

### Referências Bibliográficas

- AGUIAR, A.S.; ALVES, C.R.; MELGAREJO, A.R. & GIOVANNI-DE-SIMONE, S. Purification and partial characterization of a thrombin-like/gyroxin enzyme from bushmaster (*Lachesis muta rhombeata*) venom. *Toxicon*, v. 34: 555-565. 1996.
- ANDRADE, D.V. & ABE, A.S. Relationships of venom ontogeny and diet in *Bothrops*. *Herpetologica*, v.55: 200-204. 1999.
- ALEXANDER, G.; GROTHUSEN, J.; ZEPEDA, H. & SCHWARTZMAN, R.J. Gyroxin, a toxin from the venom of *Crotalus durissus terrificus*, is a thrombin-like enzyme. *Toxicon*, v.26: 953-960. 1988.
- ARAGON-ORTIZ, F. & GUBENSEK, F. A

- thrombin-like enzyme from bushmaster (*Lachesis muta stenophrys*) venom. *Toxicon*, v.31: 1435-1443. 1993.
- ARAGON-ORTIZ, F.; MENTELE, R. & AUERSWALD, A. Amino acid sequence of a lectin-like protein from *Lachesis muta stenophrys* venom. *Toxicon*, v.34: 763-769. 1996.
- ASSAKURA, M.T.; FURTADO, M.F.D. & MANDELBAUM, F.R. Biochemical and biological differentiation of the venoms of the lancehead vipers (*Bothrops atrox*, *Bothrops asper*, *Bothrops marajoensis* and *Bothrops moojeni*). *Comparative Biochemistry and Physiology*, v.102B: 727-732. 1992.
- AZEVEDO-MARQUES, M.M.; HERING, S.E. & CUPO, P. Acidente crotálico. In: CARDOSO, J.L.C.; FRANÇA, F.O.S.; WEN, F.H.; MÁLAQUE, C.M.S & HADDAD Jr., V. (org.) *Animais Peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes*. São Paulo: Sarvier, FAPESP, 2003. p.91-98.
- BARROS, A.C.S.; FERNANDES, D.P.; FERREIRA, L.C.L. & DOS SANTOS, M.C. Local effects induced by venoms from five species of genus *Micrurus* sp. (coral snakes). *Toxicon*, v.32: 445-452. 1994.
- BELLAIRS, A.D'A. & UNDERWOOD, G. The origin of snakes. *Biological Review*, v.26: 193-200. 1951.
- BIEBER, A.L. Metal and nonprotein constituents in snake venoms. In: LEE, C.Y. (org.) *Handbook of experimental pharmacology*, v.52. *Snake venoms*. Berlin: Springer-Verlag, 1979. cap.9, v.1, p.295-306.
- BJARNASON, J.B. & FOX, J.W. Hemorrhagic metalloproteinases from snake venoms. *Pharmacological Therapeutic*, v.62: 325-372. 1994.
- BUCARETCHI, F. Elapidic envenomation: clinical features. *Memórias do Instituto Butantan*, v.52: 33-34. 1990.
- CAMPBELL, J.A. & LAMAR, W.W. *The Venomous Reptiles of the Western Hemisphere*. Ithaca, New York, U.S.A.: Comstock Publishing Associates, Ithaca and London. 2004.
- CASAI-SILVA, L. L. *Caracterização das atividades biológicas e enzimáticas do veneno de duas espécies de Micrurus (Serpentes, Elapidae) do Estado da Bahia*. São Paulo, 1995. 98p. Dissertação (Mestrado, Fisiologia) Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo.
- CHAVEZ-OLORTEGUI, C.; LOPES, C.S.; CORDEIRO, F.D.; GRANIER, C. & DINIZ, C.R. An enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) that discriminates between *Bothrops atrox* and *Lachesis muta muta* venoms. *Toxicon*, v.31: 417-426. 1993.
- CHIPPAUX, J.P.; WILLIAMS, V. & WHITE, J. Snake venom variability: methods of study, results and interpretation. *Toxicon*, v.29: 1279-1303. 1991.
- COSTA, E.P. & SANTOS, M.F. Jararhagin, a snake venom metalloproteinase-disintegrin, stimulates epithelial cell migration in in vitro restitution model. *Toxicon*, v.44: 861-870. 2004.
- CRUZ-HOFLING, M.A.; RODRIGUES-SIMIONI, L. & VITAL-BRAZIL, O. Ultrastructural changes in neuromuscular junctions of mouse diaphragm caused by the venom of the coral snake *Micrurus corallinus*. *Memórias Instituto Butantan*, v.47/48: 95-105. 1983/84.
- DALTRY, J.C.; WUSTER, W. & THORPE, R.S. Diet and snake venom evolution. *Nature*, v.379: 537-540. 1996.
- DALTRY, J.C.; WUSTER, W. & THORPE, R.S. Intraspecific variation in the feeding ecology of the Crotaline snake *Calloselasma rhodostoma* in Southeast Asia. *Journal Herpetology*, v.32: 198-205. 1998.
- DINIZ, M.R.V. & OLIVEIRA, E.B. Purification and properties of a kininogenin from the venom of *Lachesis muta* (bushmaster). *Toxicon*, v.30: 247-258. 1992.
- DOS SANTOS, M.C.; GONÇALVES, L.R.C.; FORTES-DIAS, C.L.; CURY, Y.; GUTIERREZ, J.M. & FURTADO, M.F.D. A eficácia do antiveneno botrópico-crotálico na neutralização das principais atividades do veneno de *Bothrops jararacussu*. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v.34, n.2: 77-83. 1992.
- DOS SANTOS, M.C.; FERREIRA, L.C.L.; DIAS

- DA SILVA, W. & FURTADO, M.F.D. Caracterization de las actividades biologicas de los venenos "amarillo" y "blanco" de *Crotalus durissus ruruima* comparados com el veneno de *Crotalus durissus terrificus*. Poder neutralizante de los antivenenos frente a los venenos de *Crotalus durissus ruruima*. *Toxicon*, v.31: 1459-1469. 1993.
- DUFTON, M.J. & HIDER, R.C. The structure and pharmacology of Elapid cytotoxins. In: HARVEY, A.L. (ed.) *Snake Toxins*. Pergamon Press, New York, 1991. p.259-302.
- FERNANDES, D.S.; FRANCO, F.L. & FERNANDES, R. Systematic revision of the genus *Lachesis* Daudin, 1803 (Serpentes, Viperidae). *Herpetologica*, v.60: 245-260. 2004.
- FERRAREZZI, H. & FREIRE, E.M.X. New species of *Bothrops* Wagler, 1824 from the Atlantic Forest of northeastern Brazil (Serpentes, Viperidae, Crotalinae). *Boletim Museu Nacional*, v.440: 1-10. 2001.
- FRANÇA, F.O.S. & MÁLAQUE, C.M.S. Acidente botrópico. In: CARDOSO, J.L.C.; FRANÇA, F.O.S.; WEN, F.H.; MÁLAQUE, C.M.S & HADDAD Jr., V. (org.) *Animais Peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes*. São Paulo: Sarvier, FAPESP, 2003. p.72-86.
- FRANCIS, B.R.; JORGE-DA-SILVA, N.; SEEBART, C.; CASAIS-E-SILVA, L.L.; SCHMIDT, J.J. & KAISER, I.I. Toxins isolated from the venom of the brazilian coral snake (*Micrurus frontalis frontalis*) include hemorrhagic type phospholipases A<sub>2</sub> and postynaptic neurotoxins. *Toxicon*, v.35: 1193-1203. 1997.
- FURTADO, M.F.D.; COLLETO, G.M.M.D. & DIAS DA SILVA, W. Controle de qualidade dos venenos animais e dos correspondentes antivenenos. I-Padronização dos metodos de ensaio das atividades bioquímicas e farmacológicas dos venenos de algumas espécies do gênero *Bothrops* e *Crotalus* usando amostras secas a temperatura ambiente ou liofilizadas. *Memórias Instituto Butantan*, v.53, n.2: 149-159. 1991a.
- FURTADO, M.F.D.; MARUYAMA, M.; KAMIGUTI, A.S. & ANTONIO, L.C.. Comparative study of nine *Bothrops* snakes venom from adult female snakes and their offspring. *Toxicon*, v.29: 219-226. 1991b.
- FURTADO, M.F.D.; DOS-SANTOS, M.C. & KAMIGUTI, A.S. Age-related biological activity of South American rattlesnake (*Crotalus durissus terrificus*) venom. *Journal Venomous Animals and Toxins included Tropical Diseases*, v.9: 186-201. 2003.
- GIORGI, R.; BERNARDI, M.M. & CURY, Y. Analgesic effect evoked by low molecular weight substances extracted from *Crotalus durissus terrificus* venom. *Toxicon*, v.31: 1257-1265. 1993.
- GIOVANNI-DE-SIMONE, S.; AGUIAR, A.S., GIMENEZ, A.R.; NOVELLINO, K. & MOURA, R.S. Purification, properties and N-terminal amino acid sequence of a kallikrein-like enzyme from the venom of *Lachesis muta rhombeata* (Bushmaster). *Journal of Protein Chemistry*, v.16: 809-818. 1997.
- GONÇALVES, J.M. & VIEIRA, L.G. Estudos sobre venenos de serpentes brasileiras Análise eletroforética. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, v.22: 141-149. 1950.
- GUTIÉRREZ, J.M., LOMONTE, B., PORTILLA, E., CERDAS, L. & ROJAS, E. Local effects induced by coral snake venoms: evidence of myonecrosis after experimental inoculation of venoms from five species. *Toxicon*, v.21: 777-783. 1983.
- GUTIÉRREZ, J.M.; GENÉ, J.A., ROJAS, G. & CERDAS, L. Neutralization of proteolytic and hemorrhagic activities of Costa Rican snake venoms by a polyvalent antivenom. *Toxicon*, v.23: 887-893. 1985.
- GUTIÉRREZ, J.M. & LOMONTE, B. Local tissue damage induced by *Bothrops* snake venoms, a review. *Memórias Instituto Butantan*, v.51: 211-233. 1989.
- GUTIÉRREZ, J.M.; AVILA, C.; CAMACHO, Z. & LOMONTE, B. Ontogenetic changes in the venom of the snake *Lachesis muta stenophrys* (bushmaster) from Costa Rica. *Toxicon*, v.28: 419-426. 1990.
- GUTIÉRREZ, J.M.; DOS SANTOS, M.C.; FURTADO, M.F.D. & ROJAS, G. Biochemical and pharmacological similarities between the venoms of newborn *Crotalus durissus durissus* and adult *Crotalus durissus terrificus* rattlesnakes. *Toxicon*, v.29: 1273-1277. 1991.
- GUTIÉRREZ, J.M.; ROJAS, G.; JORGE DA

- SILVA, N.Jr. & NUÑEZ, J.. Experimental myonecrosis induced by the venoms of South American *Micrurus* (coral snake). *Toxicon*, v.30: 1299-1302. 1992.
- GUTIÉRREZ, J.M.; ROJAS, G.S. & NUÑEZ, J. Experimental myonecrosis induced by the venoms of South American *Micrurus* (coral snakes). *Toxicon*, v.30: 1299-1302. 1992.
- GUTIÉRREZ, J.M. & LOMONTE, B. Phospholipase A<sub>2</sub> myotoxins from *Bothrops* snake venoms. In: KINI, R.M. (ed.) *Venom phospholipase A<sub>2</sub> enzymes. Structure, function and mechanism*. Wiley, Chichester, 1997. p.321-352.
- GUTIÉRREZ, J.M. & RUCAVADO, A. Snake venom metalloproteinases: their role in the pathogenesis of local tissue damage. *Biochimie*, v.82: 841-850. 2000.
- HOGUE, A.R. Preliminary account on Neotropical Crotalinae (Serpentes, Viperidae). *Memórias do Instituto Butantan*, v.32: 51-64. 1966 [datado 1965].
- HOGUE, A.R. & ROMANO-HOGUE, S.A.R.W.L. Sinopse das serpentes peçonhentas do Brasil Serpentes, Elapidae e Viperidae. *Memórias do Instituto Butantan*, v.36: 109-208. 1972.
- HOGUE, A.R. & ROMANO-HOGUE, S.A.R.W.L. Poisonous snakes of the world. Part 1. Check list of the pit vipers, Viperidae, Viperidae, Crotalinae. *Memórias do Instituto Butantan*, v.42/43: 179-309. 1981b [datado 1978/79].
- HOGUE, A.R. & ROMANO-HOGUE, S.A.R.W.L. Sinopse das serpentes peçonhentas do Brasil. *Memórias do Instituto Butantan*, v.42/43: 373-496. 1981b [datado 1978/79].
- HOMSI-BRANDENBURG, M.I.; QUEIROZ, L.S.; SANTO-NETO, H.; RODRIGUES-SIMIONI, L. & GIGLIO, J.R. Fractionation of *Bothrops jararacussu* snake venom: partial chemical characterization and biological activity of bothropstoxin. *Toxicon*, v.26: 61-627. 1988.
- JORGE, M.T.; SANO-MARTINS, I.S.; TOMY, S.C.; CASTRO, S.C.B.; FERRARI, R.A.; RIBEIRO, L.A. & WARRELL, D.A. Snakebite by the bushmaster (*Lachesis muta*) in Brazil: Case report and review of the literature. *Toxicon*, v.35: 545-554. 1997.
- JORGE-DA-SILVA, N. & AIRD, S.D. Prey specificity, comparative lethality and compositional differences of coral snake venoms. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C*, v.128: 425-456. 2001.
- JORGE-DA-SILVA, N. & SITES Jr, J.W. Phylogeny of south american triad coral snakes (Elapidae: *Micrurus*) based on molecular characters. *Herpetologica*, v.57: 1-22. 2001.
- JORGE-DA-SILVA, N. & SITES Jr, J.W. Revision of the *Micrurus frontalis* complex (Serpentes: Elapidae). *Herpetological Monographs*, v.13: 142-194. 1999.
- JORGE-DA-SILVA, N.; AIRD, S.D.; SEEBART, C. & KAISER, I.I. A gyroxin analog from the venom of the bushmaster (*Lachesis muta muta*). *Toxicon*, v.27: 763-771. 1989.
- KARDONG, K.V. Evolutionary patterns in advanced snakes. *American Zoologist*, v. 20: 269-282. 1980.
- KARDONG, K.V. The evolution of the venom apparatus in snakes from colubrids to viperids and elapids. *Memórias Instituto Butantan*, v.46(1982): 105-118. 1983.
- KLAUBER, L.M. *Rattlesnakes: their habits, life histories and influence on mankind*, 2d ed. Berkeley: University of California Press, 1972.
- KOCHVA, E. The origin of snakes and evolution of the venom apparatus. *Toxicon*, v.25: 65-106. 1987.
- LESK, A.M. & FORDHAM, W.D. Conservation and variability in the structures of serine proteinases of the chymotrypsin family. *Journal Molecular Biology*, v.258: 501-537. 1996.
- LOMONTE, B.; GENE, J.A.; GUTIÉRREZ, J.M. & CERDAS, L.. Estudio comparativo de los venenos de serpiente cascavel (*Crotalus durissus durissus*) de ejemplares adultos y recién nacidos. *Toxicon*, v.21: 379-384. 1983.
- LOMONTE, B.; GENE, J.A.; GUTIÉRREZ, J.M.; FURTADO, M.F.D.; OTERO, R.; ROSSO, J.; VARGAS, O.; CARMONA, E. & ROVIRA, M.E. Isolation of basic myotoxins from *Bothrops moojeni* and *Bothrops atrox* snake venoms. *Toxicon*, v.28: 1137-1146. 1990.

- LÓPEZ-LOZANO, J.L.; SOUZA, M.V.; RICART, C.A.O.; CHÁVEZ-OLORTEGUI, C.; SANCHEZ, E.F.; MUNIZ, E.G.; BUHRNHEIM, P.F. & MORHY, L. Ontogenetic variation of metalloproteinases and plasma coagulant activity in venoms of wild *Bothrops atrox* specimens from Amazonian rain forest. *Toxicon*, v.40: 997-1006. 2002.
- MAGRO, A.J.; SOARES, A.M.; GIGLIO, J.R. & FONTES, M.R. Crystal structures of BnSP-7 and BnSP-6, two Lys49-phospholipases A<sub>2</sub>: quaternary structure and inhibition mechanism insights. *Biochemistry Biophysical Research Communication*, v.21: 713-720. 2003.
- MANDELBAUM, F.R.; ASSAKURA, M.T. & REICHL, A.P. Characterization of two hemorrhagic factors isolated from the venom of *Bothrops neuwiedi* (jararaca pintada). *Toxicon*, v.22: 193-206. 1984.
- MALAQUE, C.M.S. & FRANÇA, F.O.S. Acidente laquéutico. In: CARDOSO, J.L.C.; FRANÇA, F.O.S.; WEN, F.H.; MÁLAQUE, C.M.S. & HADDAD Jr., V. (org.) *Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes*. São Paulo: Sarvier, FAPESP, 2003. p.87-90.
- MARQUES, O.A.V.; MARTINS, M. & SAZIMA, I. A new insular species from Brazil, with comments on evolutionary biology and conservation of the *Bothrops jararaca* group (Serpentes, Viperidae). *Herpetologica*, v.58, n.3: 303-312. 2002.
- MEBS, D. Snake venom composition and evolution of Viperidae. *Kaupia*, v.8: 145-148. 1999.
- MEIER, J. Individual and age-dependent variations in the venom of the fer-de-lance (*Bothrops atrox*). *Toxicon*, v.24: 41-46. 1986.
- MELGAREJO, A.R. Serpentes Peçonhentas do Brasil. In: CARDOSO, J.L.C.; FRANÇA, F.O.S.; WEN, F.H.; MÁLAQUE, C.M.S. & HADDAD Jr., V. (org.) *Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes*. São Paulo: Sarvier, FAPESP, 2003. p.33-61.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos, Fundação Nacional de Saúde/Coordenação de Controle de Zoonoses e Animais Peçonhentos. Brasília: CENEPI, p.131. 1998.
- MORAES, F.V.; SOUSA-E-SILVA, M.C.C.; BARBARO, K.C.; LEITÃO, M.A. & FURTADO, M.F.D. Biological and immunochemical characterization of *Micrurus altirostris* venom and serum neutralization of its toxic activities. *Toxicon*, v.41: 71-79. 2003.
- MOURA, R.S.; AGUIAR, A.S.; MELGAREJO, A.R. & CARVALHO, L.C.R.M. Pharmacological aspects of mouse hind-paw oedema induced by *Lachesis muta rhombeata* venom. *Toxicon*, v.36: 771-780. 1998.
- MOURA-DA-SILVA, A.M.; CARDOSO, D.F. & TANIZAKI, M.M. Differences in distribution of myotoxic proteins in venoms from different *Bothrops* species. *Toxicon*, v.28: 1293-1301. 1990.
- NAHAS, L., KAMIGUTI, A.S. & BARROS, M.A.R.. Thrombin-like and factor X-activator components of *Bothrops* snake venoms. *Thromboses and Haemostase*, v.41: 314-328. 1979.
- OTERO, R.; FURTADO, M.F.D.; GONÇALVES, L.R.C.; NUÑEZ, V.; GARCIA, M.E.; OSORIO, R.G.; ROMERO, M. & GUTIÉRREZ, J.M.. Comparative study of the venoms of three subspecies of *Lachesis muta* (bushmaster) from Brazil, Colombia and Costa Rica. *Toxicon*, v.36: 2021-2027. 1998.
- PHISALIX, M. Signification morphologique du renflement du canal excréteur de la glande venimeuse des viperidés. *Bulletin Museum Historie Naturelle*, v.20: 408-412. 1914.
- PRADO-FRANCHESCHI, J. & VITAL-BRAZIL, O. Convulxin, a new toxin from the venom of the South American rattlesnake *Crotalus durissus terrificus*. *Toxicon*, v.19: 875-881. 1981.
- RAW, I.; ROCHA, M.C.; ESTEVES, M.I. & KAMIGUTI, A.S. Isolation and characterization of a thrombin-like enzyme from the venom of *Crotalus durissus terrificus*. *Brazilian Journal Medicine Biological Research*, v.19: 333-338. 1986.
- ROCHA, M.M.T. & FURTADO, M.F.D. Caracterização individual do veneno de *Bothrops alternatus* Duméril, Bibron et Dumeril em função da distribuição geográfica no Brasil (Serpentes, Viperidae). *Revista Brasileira de Zoologia*, v.22, n.2: 383-393. 2005.
- ROZE, J. *Coral snakes of the América*



*bibliography, identification and venoms*. Malabar, Florida: Kreiger, 1996.

RUCAVADO, A.; SANCHEZ, E.F.; FRANCESCHI, A.; MAGALHÃES, A. & GUTIERREZ, J.M. Characterization of the local tissue damage induced by LHF-II, a metalloproteinase with weak hemorrhagic activity isolated from *Lachesis muta muta* snake venom. *Toxicon*, v.37: 1297-1312. 1999.

SALDARRIAGA, M.M.; OTERO, R.; NUNEZ, V.; TORO, M.F.; DÍAZ, A. & GUTIERREZ, J.M. Ontogenetic variability of *Bothrops atrox* and *Bothrops asper* snake venoms from Colômbia. *Toxicon*, v.42: 405-411. 2003.

SALOMÃO, M.G.; WÜSTER, W.; THORPE, R.S.; PUERTO, G.; FURTADO, M.F.D.; HOGE, S.A.; THEAKSTON, R.D.G. & WARRELL, D.A. DNA evolution of South American pitvipers of the genus *Bothrops*. In: THORPE, R.S.; WÜSTER, W. & MALHOTRA, A. (ed.) *Venomous snakes: Ecology, evolution and snakebite*. Oxford: Symposia of the Zoological Society of London, n.70, Clarenton Press, 1997. p.89-98.

SANCHEZ, E.O.F.; MAGALHÃES, A. & DINIZ, C.R. Purification of a hemorrhagic factor (LHF-I) from the venom of the bushmaster snake, *Lachesis muta muta*. *Toxicon*, v.25: 611-619. 1987.

SANCHEZ, E.O.F. & MAGALHÃES, A. Purification and partial characterization of na l-amino acid oxidase from bushmaster snake (surucucu pico de jaca) *Lachesis muta muta* venom. *Brazilian Journal of Medicine and Biological Research*, v.24: 249-260. 1991.

SANCHEZ, E.O.F.; MAGALHÃES, A.; MANDELBAUM, F.R. & DINIZ, C.R. Purification and characterization of the hemorrhagic factor II from the venom of the Bushmaster snake (*Lachesis muta muta*). *Biochimica et Biophysica Acta*, v.1074: 347-356. 1991.

SANCHEZ, E.F.; FREITAS, T.V.; FERREIRA-ALVES, D.L.; VELARDE, D.T.; DINIZ, M.R.; CORDEIRO, M.N.; AGOSTINI-COSTA, G. & DINIZ, C.R. Biological activities of venom from South American snakes. *Toxicon*, v.30: 95-103. 1992.

SANTORO, M.L.; SOUSA-E-SILVA, M.C.C.;

GONÇALVES, L.R.C.; ALMEIDA-SANTOS, S.M.; CARDOSO, D.F.; LAPORTA-FERREIRA, I.L.; SAIKI, M.; PERES, C.A. & SANOMARTINS, I.S.. Comparison of the biological activities in venoms from three subspecies of the South American rattlesnake (*Crotalus durissus terrificus*, *C. durissus cascavella* and *C. durissus collilineatus*). *Comparative Biochemistry and Physiology*, v.122C: 61-73. 1999.

SARAVIA, P.; ROJAS, E.; ARCE, V.; GUEVARA, C.; LÓPEZ, J.C.; CHAVES, E.; VELÁSQUEZ, R.; ROJAS, G. & GUTIERREZ, J.M. Geographic and ontogenic variability in the venom of the neotropical rattlesnake *Crotalus durissus*: pathophysiological and therapeutic implications. *Revista de Biología Tropical*, v.50: 337-346. 2002.

SCHAEFER, N. The mechanism of venom transfer from the venom duct to the fang in snakes. *Herpetologica*, v.32: 71-76. 1976.

SCHENBERG, S.. Geographical pattern of crotoamine distribution in the same rattlesnake subspecies. *Science*, v.129: 1361-1363. 1959.

SILVA HAAD, J. Accidentes humanos por las serpientes de los Generos *Bothrops* y *Lachesis*. *Memórias do Instituto Butantan*, v.44/45: 403-423. 1981.

TAMBOURGI, D.V.; DOS-SANTOS, M.C.; FURTADO, M.F.D.; FREITAS, M.C.W.; DIAS-DASILVA, W. & KIPNIS, T.L. Pro-inflammatory activities in elapid snake venoms. *British Journal Pharmacology*, v.112: 723-727. 1994.

URDANETA, A.H.; BOLAÑOS, F. & GUTIÉRREZ, J.M. Feeding behavior and venom toxicity of coral snake *Micrurus nigrocinctus* (Serpentes: Elapidae) on its natural prey in captivity. *Comparative Biochemistry and Physiology, Part C*, v.138: 485-492. 2004.

VANZOLINI, P.E. & CALLEFFO, M.E.V. A taxonomic bibliography of the South American snakes of the *Crotalus durissus* complex (Serpentes, Viperidae). *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, v.74: 37-83. 2002.

VELLARD, J. variations géographiques du venin du serpent a sonnettes sud-américain, *Crotalus terrificus*. *Compte-rendu de l'Académie des Sciences*, v.240: 1679-1681. 1939.

- VIDAL, N. Colubroid systematics: evidence for an early appearance of the venom apparatus followed by extensive evolutionary tinkering. *Journal Toxicology-Toxin Reviews*, v.21: 21-41. 2002.
- VITAL-BRAZIL, O. *Ação neuromuscular da peçonha de Micrurus*. São Paulo, 1963. 145p. Tese (Doutorado, Fisiologia) Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
- VITAL-BRAZIL, O. Neurotoxins from the South American rattle snake venom. *Journal Formosan Medical Association*, v.71: 394-400. 1972.
- VITAL-BRAZIL, O. Venenos ofídicos neurotóxicos. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v.26: 212-218. 1980.
- VITAL-BRAZIL, O. Coral snake venoms: mode of action and pathophysiology of experimental envenomation. *Instituto Medicina Tropical São Paulo*, v.29: 119-126. 1987.
- VITAL BRAZIL, O. & FONTANA, M. D. Ações pré-juncionais e pós-juncionais da peçonha da cobra coral *Micrurus corallinus* na junção neuromuscular. *Memórias Instituto Butantan*, v.47/48: 13-26. 1983/84.
- VITAL-BRAZIL, O.; FONTANA, M.D. & PELLEGRINI FILHO, A. Physiopathologie et therapeutique de l'envenomation experimentale causee par le venin de *Micrurus frontalis*. *Memórias Instituto Butantan*, v.40/41: 13-26. 1976/77.
- XAVIER, V. The *Bothrops neuwiedi* Complex. In: CAMPBELL, J.A. & LAMAR, W.W. (eds.). *The venomous reptiles of the western hemisphere*, vol. 1. Ithaca and London: Comstock Publishing Associates, 2004. p.410-422.
- WERMAN, S.D. Phylogenetic relationships of Central and South American pitvipers of the genus *Bothrops* (*sensu lato*): cladistic analysis of biochemical and anatomical characters. In: CAMPBELL, J.A. & BRODIE, E.D. (ed.) *Biology of the pitvipers*. Tyler, Texas: Selva, 1992. p.21-40.
- WERMAN, S.D. Systematic implications of lactate dehydrogenase isozyme phenotypes in Neotropical pitvipers (Viperidae: Crotalinae). In: THORPE, R.S.; WÜSTER, W. & MALHOTRA, A. (ed.) *Venomous snakes: ecology, evolution and snakebite*. Oxford: Symposia of the Zoological Society of London, n.70, Clarenton Press, 1997. p.79-88.
- WU, W. Cobra cardiotoxin and phospholipase A<sub>2</sub> as GAG-binding toxins. On the path from structure to cardiotoxicity and inflammation. *Trends in Cardiovascular Medicine*, v.8: 270-278. 1998.
- WÜSTER, W.; GOLAY, P.; WARRELL, D.A. Synopsis of recent developments in venomous snake systematics. *Toxicon*, v.35: 319-340. 1997.
- WÜSTER, W.; SALOMÃO, M.G.; THORPE, R.S.; PUORTO, G.; FURTADO, M.F.D.; HOGE, S.A.; THEAKSTON, R.D.G. & WARRELL, D.A. Systematics of the *Bothrops atrox* complex: new insights from multivariate analysis and mitochondrial DNA sequence information. In: THORPE, R.S.; WÜSTER, W. & MALHOTRA, A. (ed.) *Venomous snakes: Ecology, evolution and snakebite*. Oxford: Symposia of the Zoological Society of London, n.70, Clarenton Press, 1997. p.99-113.
- ZAGO, D.A. Estudo morfológico e histoquímico de glândulas salivares relacionadas com a evolução venenosa nos ofídios. São Paulo, 1971. Tese (Doutorado, Histologia) Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo.
- ZAMUDIO, K.R. & GREENE, H.W. Phylogeography of the bushmaster (*Lachesis muta*: Viperidae): implications for neotropical biogeography, systematics and conservation. *Biological Journal of the Linnean Society*, v.62: 421-442. 1997.
- ZELANIS, A. Análise da variabilidade ontogenética do veneno de *Bothrops insularis* (Amaral, 1921) (Serpentes, Viperidae): implicações adaptativas aos itens alimentares. São Paulo, 2006. 97p. Dissertação (Mestrado, Fisiologia) Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo.