



Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Serviço Público Federal
Ministério da Educação



POTENCIAIS TERAPÊUTICOS DA PEÇONHA DE SERPENTES NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Maria Clara Lima Silva

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Brasil.

Hélder Silva e Luna

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Brasil.

THERAPEUTIC POTENTIAL OF SNAKE VENOM IN ALZHEIMER'S DISEASE TREATMENT

RESUMO

A doença de Alzheimer vem fazendo mais vítimas a cada ano. Apenas no Brasil, estima-se que mais de 1 milhão de pessoas convivam com essa doença. Pesquisadores têm reunido esforços para analisar a peçonha de serpentes como potencial uso no tratamento do Alzheimer. O objetivo deste trabalho é analisar as evidências científicas sobre o uso de toxinas presentes na peçonha de serpentes para o tratamento da doença de Alzheimer. Foram feitas revisões de literatura nos seguintes bancos de dados: PubMed (National Library of Medicine), LiLACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Scopus Elsevier, utilizando os descritores: "Alzheimer", "venom" e "snake". Foram encontradas 48 publicações e 8 selecionadas. Diversas toxinas presentes na peçonha de serpentes possuem atividades bioquímicas relevantes para modulação de processos patológicos da doença, como a inibição da acetilcolinesterase, a redução da agregação do peptídeo β -amiloide e ações antioxidantes. Embora a maior parte dos estudos analisados tenha caráter *in vitro* ou *in silico*, os resultados apontam que as peçonhas de serpentes constituem uma fonte promissora de compostos bioativos com potencial para o desenvolvimento de novas terapias contra o Alzheimer.

Palavras-Chave: Biofármaco, Cobra, Doença Neurodegenerativa, Terapia, Veneno.

ABSTRACT

*Alzheimer's disease has been claiming more victims each year. In Brazil, it is estimated that more than 1 million people live with this condition. Researchers have been making efforts to analyze snake venom as a potential therapeutic resource for Alzheimer's treatment. The aim of this study is to examine the scientific evidence on the use of toxins present in snake venom for the treatment of AD. A literature review was conducted in the following databases: PubMed (National Library of Medicine), LiLACS (Latin American and Caribbean Health Sciences Literature), and Scopus Elsevier, using the descriptors: "Alzheimer", "venom" and "snake". A total of 48 publications were found, and 8 were selected. Several toxins present in snake venom have relevant biochemical activities for modulating pathological processes of the disease, such as acetylcholinesterase inhibition, reduction of β-amyloid peptide aggregation, and antioxidant effects. Although most of the analyzed studies were carried out *in vitro* or *in silico*, the findings indicate that snake venoms represent a promising source of bioactive compounds with potential for the development of new therapies against Alzheimer's disease.*

Keywords: Biopharmaceutical, Neurodegenerative Disease, Poison, Snake, Therapy.

INTRODUÇÃO

O Alzheimer é uma enfermidade neurodegenerativa progressiva, sem cura até o momento, que afeta predominantemente indivíduos acima de 65 anos. No Brasil, estima-se que mais de 1 milhão de pessoas convivam com a doença, com cerca de 100 mil novos casos diagnosticados anualmente (Agência GOV, 2023). Segundo a Organização Mundial da Saúde, em 2021 a doença de Alzheimer e outras formas de demência figuraram como a 7^a principal causa de morte no mundo (Word Heath Organization, 2024). A Doença de Alzheimer (DA) caracteriza-se pelo processamento anormal de proteínas no sistema nervoso central, especialmente o peptídeo β-amiloide (Aβ), provocando danos em regiões como o hipocampo e o córtex cerebral. Como consequência, ocorre degeneração na memória, na linguagem, no raciocínio, no humor e no desenvolvimento de atividades cotidianas (Agência GOV, 2023; Maatuk e Samson, 2024).

Animais peçonhentos têm sido objeto de estudo ao longo da história, tanto por sua relevância ecológica quanto pelo potencial biotecnológico de suas toxinas. Além de serem fundamentais para a produção de antitoxinas, suas peçonhas constituem fontes promissoras de moléculas bioativas com propriedades farmacológicas diversas. Essas substâncias têm demonstrado potencial terapêutico no tratamento de diferentes

patologias, incluindo doenças cardiovasculares, câncer e doenças neurodegenerativas (Souza et al., 2018).

Toxinas presentes na peçonha de serpentes têm se destacado e despertado crescente interesse científico por apresentarem compostos com atividades farmacológicas, neuro protetoras e antioxidantes (Camargo et al., 2018; Subhee et al., 2025). Um exemplo é o estudo utilizando a peçonha de *Macrovipera lebetinus obtusa* que buscou examinar seu potencial antioxidant e anti-Alzheimer através da inibição das enzimas acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BuChE), ambas envolvidas em mecanismos fisiopatológicos que contribuem para o desenvolvimento da doença (Subhee et al., 2025).

Outras pesquisas têm explorado proteínas isoladas de toxinas de serpentes com a finalidade de inibir ou desestabilizar a agregação dos fragmentos do peptídeo β -amiloide, cuja deposição no tecido cerebral é um dos principais marcadores da DA. A busca por inibidores dessas agregações representa um caminho promissor para o desenvolvimento de terapias mais eficazes diante da progressão neurodegenerativa da doença (Bhataacharjee e Bhattacharyya, 2013).

Desta forma, o presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão de literatura com intuito de identificar e analisar evidências científicas relacionadas ao uso de peçonhas de serpentes como potenciais agentes terapêuticos no tratamento da Doença de Alzheimer.

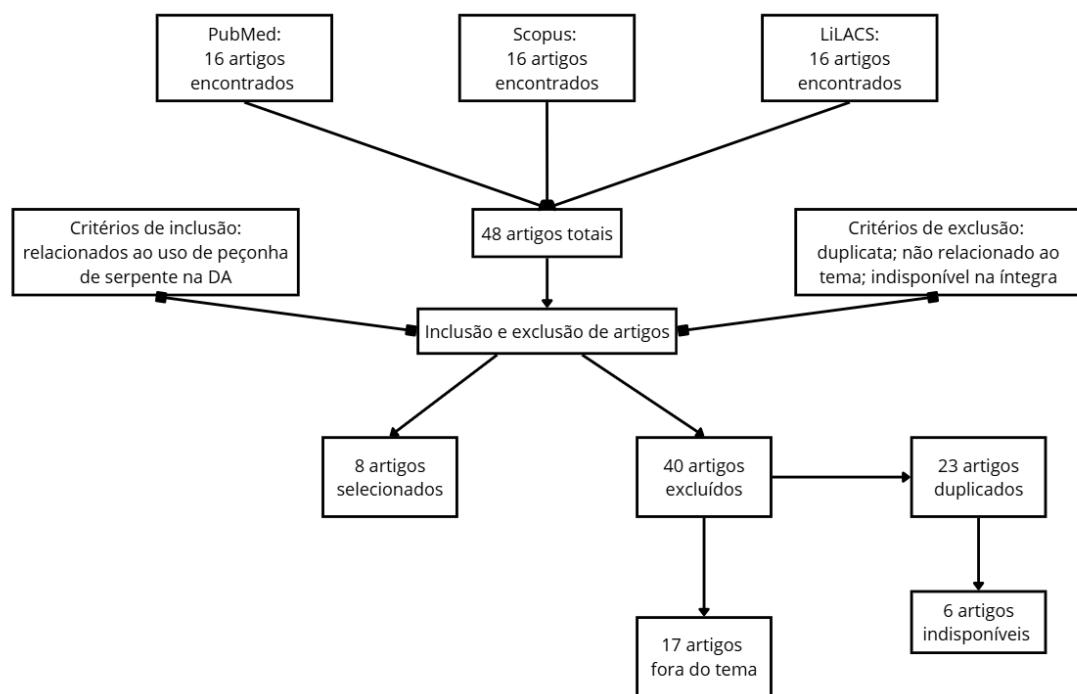
METODOLOGIA

A busca bibliográfica foi realizada nos seguintes bancos de dados científicos: PubMed (National Library of Medicine), LiLACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Scopus Elsevier. Para a identificação dos estudos, foram utilizados os descritores: “Alzheimer”, “venom” e “snake”. Não foram aplicadas restrições quanto ao ano de publicação, a fim de abranger o maior número possível de evidências disponíveis. Foram considerados como critérios de exclusão artigos duplicados, artigos cujo conteúdo não apresentava relação direta com o tema selecionado e trabalhos que não estavam disponíveis na íntegra.

DESENVOLVIMENTO

A investigação nas três bases de dados resultou em um total de 48 publicações potencialmente relevantes. Após aplicação do critério de elegibilidade, oito artigos foram selecionados diretamente relacionados ao uso de toxinas presentes na peçonha de serpentes como alternativas terapêuticas para o tratamento da doença de Alzheimer. Dentre os 40 trabalhos excluídos, 17 foram descartados por não apresentarem relação direta com o tema, os 23 restantes corresponderam a duplicatas, e entre eles, 6 não estavam disponíveis na íntegra (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma para desenvolvimento da revisão de literatura.



Quadro 1. Características gerais dos artigos utilizados (autores, título, ano/país).

Autores	Título do artigo	Ano / País
Kowalczyk et al.	Therapeutic Promise and Biotechnological Prospects of <i>Dendroaspis polylepis</i> Venom Proteins: Mambalgins, Fasciculins, and Dendrotoxins	2025/Polônia
Subhee et al.	Blunt-Nosed Viper (<i>Macrovipera lebetinus</i>) Venom: Proteomic Composition, Antioxidant Properties, and Anti-Alzheimer Assessment	2025/Turquia
Camargo et al.	A Snake Venom Peptide and Its Derivatives Prevent A β 42 Aggregation and Eliminate Toxic A β 42 Aggregates In Vitro	2024/Brasil
Futai et al.	A Metalloproteinase Cocktail from the Venom of <i>Protobothrops flavoviridis</i> Cleaves Amyloid Beta Peptides at the-Cleavage Site	2023/Japão
Camargo et al.	Peptides isolated from animal venom as a platform for new therapeutics for the treatment of Alzheimer's disease.	2018/Alemanha
Waqar e Batool	In silico analysis of binding of neurotoxic venom ligands with acetylcholinesterase for therapeutic use in treatment of Alzheimer's disease	2015/Paquistão
Bhattacharjee e Bhattacharyya	Factor V Activator from <i>Daboia russelli russelli</i> Venom Destabilizes-Amyloid Aggregate, the Hallmark of Alzheimer Disease	2013/Índia
Rajesh et al.	High aryl acylamidase activity associated with cobra venom acetylcholinesterase: Biological significance	2009/Coreia do Sul

O Quadro 1 acima demonstra os oito artigos selecionados de acordo com o critério de inclusão e estão relacionados diretamente ao tema desta revisão: uso da peçonha de serpentes para o tratamento da doença de Alzheimer. Os artigos encontrados variam de países e datam desde 2009 até 2025.

Rajesh et al. (2009) realizaram um estudo com o objetivo de investigar e comparar a atividade da aril acilamidase (AAA) associada à acetilcolinesterase (AChE) em diferentes fontes biológicas, incluindo cérebro de cabra, órgão de enguia elétrica e a peçonha de diversas serpentes, entre elas a *Naja naja* (naja india), a *Bungarus caeruleus* (krait comum), a *Daboia russelii* (víbora-de-Russell) e a *Echis carinatus* (víbora-escama-de-serra), todas nativas do Subcontinente Indiano. Além disso, os autores também avaliaram a sensibilidade da atividade AAA a fármacos utilizados no tratamento da doença de Alzheimer.

Os resultados demonstraram que a relação AAA/AChE nas peçonhas de serpentes, especialmente em *Naja naja* e *Bungarus caeruleus*, foi significativamente mais elevada do que nas demais fontes estudadas, evidenciando uma atividade AAA excepcionalmente

alta nessas peçonhas. Assim, o estudo concluiu que a sensibilidade da AAA aos inibidores utilizados em terapias para Alzheimer sugere que a AChE presente na peçonha pode servir como um modelo biológico promissor para investigar aspectos bioquímicos da doença, sobretudo pela similaridade estrutural com as formas monoméricas da acetilcolinesterase predominantes em cérebros de pacientes com Alzheimer (Rajesh et al., 2009).

Bhattacharjee e Bhattacharyya, (2013), investigaram a atividade proteolítica da peçonha da *Daboia russelii*, onde isolaram e identificaram uma molécula denominada ativador do fator V de coagulação (RVV-V), que demonstrou capacidade promissora de desestabilizar especificamente os agregados de β -amiloide. Essas estruturas, altamente tóxicas, representam a marca patológica da doença de Alzheimer. Estudos subsequentes, como o de Sakayanathan et al. (2019), revelaram que o peptídeo β -amiloide apresenta um aumento de toxicidade quando associado à acetilcolinesterase, uma enzima crucial na regulação da neurotransmissão colinérgica no sistema nervoso central.

Além disso, um fato curioso encontrado no trabalho de Bhattacharjee e Bhattacharyya (2013), foi o surgimento de pequenos peptídeos derivados do RVV-V. Esses peptídeos também demonstraram a capacidade de desestabilizar os agregados de β -amiloide, convertendo-os em formas monoméricas não tóxicas. Portanto, o RVV-V e seus derivados tornam-se candidatos promissores e oferecem mais possibilidades para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas direcionadas ao tratamento da DA (Bhattacharjee e Bhattacharyya, 2013).

Waqar e Bartool (2015) propuseram um estudo *in silico* para avaliar a interação da ligação de toxinas presentes em peçonhas de diversos animais com a enzima acetilcolinesterase, visando sua possível inibição. Os autores selecionaram 15 toxinas consideradas de interesse terapêutico por suas propriedades e uso no tratamento do Alzheimer, incluindo a fasciculina-2 e a dendrotoxina, ambas provenientes de serpentes do gênero *Dendroaspis* (mamba-negra) originária da África Subsaariana, e a haditoxina isolada da *Ophiophagus hannah* (cobra-real), natural do Sul e Sudeste Asiático.

As simulações realizadas por meio da ferramenta computacional AutoDock indicaram que essas toxinas apresentam elevada afinidade de ligação com a AChE, interagindo a sítios relevantes da enzima, potencialmente atuando como inibidores da mesma, o que contribuiria para aumentar a disponibilidade da acetilcolina no sistema nervoso. Embora seja um estudo exclusivamente computacional e demande validações experimentais adicionais quanto à eficácia e segurança, seus resultados fortalecem a descoberta de novas possibilidades e destacam o potencial de compostos naturais derivados de peçonhas, especialmente de serpentes, para o desenvolvimento de terapias voltadas ao Alzheimer (Waqar e Bartool, 2015).

O enfrentamento da doença de Alzheimer requer estratégias integradas que atuem em todas as etapas de sua progressão. Nesse contexto, utilizando a espécie *Protobothrops flavoviridis* (habu de Okinawa) exclusiva do Japão, Futai et al. (2023) buscaram investigar a função das metaloproteínases de peçonhas de serpentes (SVMPs) no processamento da proteína precursora de amiloide (APP), diretamente associada a doença

de Alzheimer. Os autores purificaram SVMPs de *P. flavoviridis* e as incorporaram, em concentrações não citotóxicas, em um meio de cultura de células humanas, com objetivo de avaliar seu potencial terapêutico para a doença de Alzheimer. Os resultados mostraram que as metaloproteinases da peçonha clivam A β no sítio de clivagem α da APP, reduzindo de forma significativa os níveis de A β secretado, sem interferir no processamento normal da APP. Embora as SVMPs não tenham demonstrado capacidade de degradar fibrilas de A β já formadas, análises com o corante fluorescente Thioflavina T (ThT) revelaram que elas inibem a formação de novos agregados amiloides. Assim, o estudo aponta um potencial emprego das SVMPs em etapas iniciais da formação de placas amiloides no cérebro, atuando na fase precoce da DA.

Camargo et al. (2018) isolaram peptídeos de serpente com potencial terapêutico. Neste sentido, pesquisas com a crotamina, uma proteína isolada da peçonha da serpente *Crotalus durissus terrificus* (Cascavel-Sul-Americana) e os peptídeos derivados dela, foram testadas quanto à sua capacidade de prevenir agregação do A β 42, eliminar os agregados e possuir afinidade por ele. Os pesquisadores sintetizaram 9 peptídeos derivados da crotamina (CDPs) que foram testados quanto aos efeitos sobre agregação do β -amiloide 42 em diferentes tipos de ensaios. No ensaio ThT foi observado que quatro CDPs foram capazes de impedir a formação de fibrilas de A β 42; nos ensaios QIAD e sFIDA, alguns peptídeos apresentaram redução drástica dos agregados tóxicos; na análise por SPR, os derivados demonstraram afinidade por A β 42, com potências diferentes. Além disso, foram realizados testes de citotoxicidade em duas linhagens de células humanas, SH-SY5Y (neuroblastoma humano) e HEK293 (rim embrionário humano), onde muitos dos peptídeos mostraram baixa ou nenhuma citotoxicidade em SH-SY5Y (Camargo et al., 2024).

Subhee et al. (2025) realizaram um estudo com objetivo de examinar as atividades biológicas da peçonha de *Macrovipera lebetinus obtusa* (víbora-de-nariz-obtuso-da-Ásia-Ocidental), analisando a sua composição proteômica, bem como seu potencial antioxidante e anti-Alzheimer. A caracterização proteômica foi conduzida por meio de cromatografia líquida com espectrometria de massa, técnica que permitiu identificar 19 proteínas únicas distribuídas em 8 famílias diferentes. Os resultados do estudo também indicaram potencial anti-Alzheimer, demonstrado principalmente através da capacidade de frações da peçonha em inibir AChE, e evidenciaram atividade antioxidante relevante, mesmo que ainda não relacionadas diretamente com a ação inibitória da acetilcolinesterase.

Kowalczyk et al. (2025), em um trabalho de revisão, buscaram examinar os efeitos terapêuticos e as aplicações biotecnológicas de três proteínas derivadas da peçonha de *Dendroaspis polylepis*: as mambalginas, fasciculinas e as dentrotoxinas. O estudo destacou como essas moléculas apresentam propriedades farmacológicas promissoras, despertando interesse para o desenvolvimento de novos fármacos e estratégias terapêuticas. Entre as três proteínas analisadas, evidenciou-se que as fasciculinas se destacam como inibidoras altamente eficientes de acetilcolinesterase. Além disso, demonstram capacidade de modular interações com moléculas diferentes, incluindo o

peptídeo β -amiloide. Essas propriedades conferem as fasciculinas um potencial terapêutico de grande relevância, especialmente no âmbito do tratamento da doença de Alzheimer.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Toxinas presentes nas peçonhas de diversas espécies de serpentes demonstraram atividades bioquímicas associadas aos mecanismos patológicos da doença de Alzheimer. Essas atividades incluem a inibição de forma eficiente da acetilcolinesterase, visando restaurar a disponibilidade de acetilcolina no cérebro, além da capacidade de desagregar ou impedir a formação de fibrilas tóxicas de A β 42, um dos marcadores mais importantes da progressão da doença.

Embora seja comum associar animais peçonhentos aos acidentes que podem causar, este trabalho demonstra que esses organismos desempenham um papel muito mais amplo e valioso para a evolução da ciência e da medicina. Os compostos bioativos presentes em peçonhas de serpentes estudados nesta revisão representam um campo científico e biotecnológico altamente promissor para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos, em especial contra o Alzheimer, enfermidade esta que cresce de forma preocupante em todo o mundo.

Apesar da maioria das pesquisas se concentrar em estudos *in vitro* e *in silico*, as evidências reunidas reforçam a importância da conservação desses animais, bem como a necessidade de ampliar investimentos em estudos voltados ao uso dessas toxinas na produção de fármacos, uma vez que investir em pesquisas nessa área não apenas contribui para o avanço científico, mas também oferece esperança para melhorar a qualidade de vida de milhões de pessoas e famílias afetadas pela doença.

REFERÊNCIAS

- Agência GOV. 2023. *Alzheimer: condição afeta 1,2 milhão de pessoas no Brasil*. <https://agenciagov.ebc.com.br/noticias/202310/alzheimer-condicao-afeta-1-2-milhao-de-pessoas-no-brasil>.
- Bhattacharjee P, Bhattacharyya D. Factor V activator from *Daboia russelli russelli* venom destabilizes β -amyloid aggregate, the hallmark of Alzheimer disease. *J Biol Chem*. 2013;288(42):30559-30570. doi: 10.1074/jbc.M113.511410.
- Camargo LC, Campos GAA, Galante P, Biolchi AM, Gonçalves JC, Lopes KS, et al. Peptides isolated from animal venom as a platform for new therapeutics for the treatment of Alzheimer's disease. *Neuropeptides*. 2018;67:79-86. doi: 10.1016/j.npep.2017.11.010.

Camargo LC, Gering I, Mastalipour M, Kraemer-Schulien V, Bujnicki T, Willbold D, et al. A Snake Venom Peptide and Its Derivatives Prevent A β 42 Aggregation and Eliminate Toxic A β 42 Aggregates In Vitro. *ACS Chem Neurosci.* 2024;15(14):2600-2611. doi: 10.1021/acschemneuro.4c00089.

Futai E, Kawasaki H, Sato S, Daoudi K, Hidaka M, Tomita T, et al. A Metalloproteinase Cocktail from the Venom of *Probothrops flavoviridis* Cleaves Amyloid Beta Peptides at the α -Cleavage Site. *Toxins (Basel)*. 2023;15(8):500. doi: 10.3390/toxins15080500.

Kowalczyk T, Muskała M, Piekarski J, Kowalski M, Staszewski M, Konuklugil B, et al. Therapeutic Promise and Biotechnological Prospects of *Dendroaspis polylepis* Venom Proteins: Mambalgins, Fasciculins, and Dendrotoxins. *Int J Mol Sci.* 2025;26(20):9895. doi: 10.3390/ijms26209895.

Maatuk N, Samson AO. Modeling the binding mechanism of Alzheimer's A β 1-42 to nicotinic acetylcholine receptors based on similarity with snake α -neurotoxins. *Neurotoxicology*. 2013;34:236-42. doi: 10.1016/j.neuro.2012.09.007.

Rajesh RV, Layer PG, Boopathy R. High aryl acylamidase activity associated with cobra venom acetylcholinesterase: biological significance. *Biochimie*. 2010;91(11-12):1450-6. doi: 10.1016/j.biochi.2009.08.004.

Sakyanathan P, Loganathan C, Kandasamy S, Ramanna RV, Poomani K, Thayumanavan P. In vitro and in silico analysis of novel astaxanthin-s-allyl cysteine as an inhibitor of butyrylcholinesterase and various globular forms of acetylcholinesterases. *Int J Biol Macromol.* 2019;140:1147-1157. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.08.168.

Souza JM, Goncalves BDC, Gomez MV, Vieira LB, Ribeiro FM. Animal Toxins as Therapeutic Tools to Treat Neurodegenerative Diseases. *Front Pharmacol.* 2018;9:145. doi: 10.3389/fphar.2018.00145.

Subhee Azz-Aldeen Azz-Aldeen N, Kıyan HT, Percin Ozkorucuklu S, Yıldız MZ, İğci N, Karış M, et al. Blunt-Nosed Viper (*Macrovipera lebetinus*) Venom: Proteomic Composition, Antioxidant Properties, and Anti-Alzheimer Assessment. *ACS Omega*. 2025;10(24):25686-25696. doi: 10.1021/acsomega.5c01428.

Waqar M, Batool S. In silico analysis of binding of neurotoxic venom ligands with acetylcholinesterase for therapeutic use in treatment of Alzheimer's disease. *J Theor Biol.* 2015;372:107-17. doi: 10.1016/j.jtbi.2015.02.028.

World Health Organization (WHO). 2024. *The top 10 causes of death*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.