



Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul



**CARACTERÍSTICAS DO ENVENENAMENTO DOS PRINCIPAIS ANIMAIS
PEÇONHENTOS DO ESTADO DE MATO GROSSO DO SUL E ESTUDOS *in silico*
DAS TOXINAS**

ALYNNE COELHO RIBEIRO

Campo Grande

2025

ALYNNE COELHO RIBEIRO

**CARACTERÍSTICAS DO ENVENENAMENTO DOS PRINCIPAIS ANIMAIS
PEÇONHENTOS DO ESTADO DE MATO GROSSO DO SUL E ESTUDOS *in silico*
DAS TOXINAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
para graduação no curso de Ciências Biológicas
Bacharelado, da Universidade Federal de Mato
Grosso do Sul - UFMS.

Orientador: Prof. Dr. Malson Neilson de
Lucena.

Campo Grande

2025

Agradecimentos

Primeiramente, gostaria de agradecer à minha mãe, que, mesmo nos momentos mais difíceis, nunca largou a minha mão, mas sempre acreditou em mim. Agradeço a Santana Coelho dos Santos por ter me criado da melhor forma, me enchendo de amor, livros, brincadeiras, músicas, tudo! Nossa casa sempre será o meu lugar favorito no mundo. Eu amo você imensamente. Nunca desista de quem você é!

Agradeço com muito amor às pessoas que nunca deixaram que eu me sentisse imponente, mas que sempre me abençoaram com todo o amor do mundo, a eles que sempre me chamaram de família. Luiz dos Anjos, meu amado vô, Elaine Aparecida Carvalho dos Anjos, minha bióloga favorita, Neusa Aparecida Carvalho dos Anjos, minha vó amada, obrigada por sempre estarem comigo, obrigada por sempre me ajudarem e obrigada por sempre se preocuparem comigo, eu amo vocês e amo a nossa família. Agradeço à pessoa que me ajudou a me tornar quem eu sou hoje, José Moacir de Aquino, meu tio amado que eu nunca esquecerei.

Em especial, gostaria de agradecer à família que Deus me deu, que esteve comigo e a quem eu sempre vou ser grata por todo o amor e carinho. Vocês me mostraram a quão amada eu sou a todo momento. Nunca vou esquecer tudo que aprendi com vocês, jamais esquecerei do quanto eu amo vocês, família Meneguelli, em especial a Terezinha Meneguelli, Magda Barbosa e Mary Terezinha Meneguelli, vocês são perfeitas.

Para a pessoa que me deu uma nova família, mas que também me ensinou a amar, me tornou uma pessoa melhor e o mais importante, me amou incondicionalmente cada dia mais. Brayhan Meneguelli de Souza, meu atual namorado e meu futuro marido, eu amo você como eu nunca amei alguém, obrigada por ser o meu melhor amigo, obrigada por construir comigo um futuro. Para que você nunca se esqueça que te amar foi a melhor coisa que já me aconteceu. Cada gesto que te dedico é uma prova do meu amor por você, meu bolinho de trigo!

Para a minha Tia Adélia Guedes, ao meu irmão de coração Gustavo Martins e ao meu tio Germano Martins, eu amo vocês, amo poder ser amiga, sobrinha, afilhada e irmã, e especialmente, amo ser afilhada de uma das minhas melhores companhias, da minha melhor amiga, que sempre me levava para passar os melhores dias ao seu lado.

Agradeço aos meus amigos, Francisco Bitencourt Ottoni, pela amizade que me acompanhou desde o início da faculdade e que vou carregar comigo para a vida, afinal, você é incrível, te amo! Obrigada aos meus amigos de estágio e a todos aqueles que me acompanharam nessa jornada. Obrigada aos meus amigos de laboratório, por todos os momentos e tudo que

vocês me ensinaram! Obrigada Jéssica Carretoni, Walter Blema, Henrique Covali e Ohanna Gabriely, por tudo, vocês são minhas pessoas favoritas!

Gostaria de agradecer ao meu orientador, Prof. Dr. Malson Neilson de Lucena, por todas as oportunidades, por toda a paciência, por toda a ajuda que me proporcionou e principalmente pelo apoio que me dedicou nos meus três anos de iniciação científica, tudo isso para o meu crescimento, de coração sou muito grata por ter te conhecido e por ter aceitado me orientar nessa jornada incrível.

Gostaria de agradecer por fim a Deus, pela minha vida e pela vida de todas as pessoas que eu amo! É tudo com a sua imensa graça!

RESUMO

Animais venenosos e peçonhentos utilizam toxinas específicas como um mecanismo de defesa. O estudo dessas toxinas nos permite compreender o envenenamento causado por seus compostos, podendo-os modular de diferentes formas e utilizá-los para outros fins. A toxinologia é fundamental para a bioprospecção de novos fármacos a partir do estudo de peçonhas e venenos. O aumento da resistência antimicrobiana representa um desafio crescente e crítico para a saúde pública, o que posiciona os peptídeos antimicrobianos (PAMs) como uma alternativa terapêutica em potencial. A revisão bibliográfica abordou os principais aspectos do envenenamento por abelhas, escorpião e serpente de interesse médico no Brasil, buscando entender suas implicações. Este estudo avaliou e otimizou o potencial de PAMs derivados de toxinas animais (TsAP-1, BatxC e Melitina) para o desenvolvimento de novos agentes antibióticos. A determinação das estruturas tridimensionais dos peptídeos nativos foi realizada por meio de modelagem com AlphaFold e validada por PROCHECK. Confirmada a interação com a DNA-girase bacteriana, procedeu-se às mutações dos peptídeos. Modificações pontuais visaram ao aumento da carga líquida positiva e da anfipaticidade. Os dados preditivos *in silico* demonstram a eficácia da otimização: o peptídeo TsAP-1-M2 teve sua atividade elevada de 98%; o BatxC-M atingiu 99%; e a Melitina-M continuou obtendo enorme eficácia. Embora a Melitina-M mantenha a atividade predita máxima de 99%, a análise estrutural destaca a elevada atividade hemolítica inerente ao seu mecanismo de ação, fator que impõe uma limitação crítica à sua aplicabilidade. A abordagem computacional integrada valida a otimização das propriedades físico-químicas e estruturais para melhorar a estabilidade e a afinidade com a membrana. Contudo, a avaliação completa do potencial terapêutico exige a validação experimental *in vitro* dos peptídeos mutantes, incluindo a determinação do espectro de ação contra cepas Gram-positivas e Gram-negativas e testes rigorosos de citotoxicidade, para garantir a segurança e a viabilidade clínica dos compostos otimizados.

Palavras-chave: Toxinologia; *in silico*; envenenamento; mutação; PAM.

ABSTRACT

Toxinology is essential for the bioprospecting of new pharmaceuticals derived from the study of venoms and toxins. The rise of antimicrobial resistance poses a growing and essential challenge to public health, making antimicrobial peptides (AMPs) a promising therapeutic alternative. A literature review examined the main aspects of bee, scorpion, and snake envenomation of medical interest in Brazil, with a view to understanding their implications. This study evaluated and optimized the potential of AMPs derived from animal toxins (TsAP-1, BatxC, and Melittin) for the development of new antibiotic agents. The native peptide three-dimensional structures were determined using AlphaFold modeling and validated with PROCHECK. Following confirmation of interaction with bacterial DNA gyrase, peptide mutations were introduced to increase the net positive charge and amphipathicity. The *silico* predictive data demonstrate the efficacy of the optimization: the TsAP-1 peptide had its activity increased from 30% to 98%, and BatxC reached 99%; the mutant Melittin maintained its immense efficacy. Although Melittin-M maintains the maximum predicted activity of 99%, structural analysis highlights the high hemolytic activity inherent to its mechanism of action. This factor imposes a critical limitation on its applicability. The integrated computational approach validates the optimization of physicochemical and structural properties to improve stability and membrane affinity. However, a complete evaluation of the therapeutic potential requires rigorous *in vitro* experimental validation of the mutant peptides, including determination of the spectrum of action against both Gram-positive and Gram-negative strains and strict cytotoxicity assays, to ensure the safety and clinical viability of the optimized compounds.

Key-words: Toxinology; *in silico*; envenomation; mutation; AMP.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. <i>Protobuthus elegans</i> . Fóssil de um escorpião macho do Triássico, França.....	18
Figura 2. Télson datado do cretáceo conservado em âmbar.....	19
Figura 3. Morfologia dos escorpiões.....	21
Figura 4. Fóssil de <i>Tetrapodophis amplexusuma</i> encontrado no Ceará, Brasil.....	22
Figura 5. Dentição das serpentes.....	23
Figura 6. Fóssil da espécie <i>Apis armbrusteri</i> , espécie vivente datada de 12 milhões de ano atrás. Escala = 2 mm.....	25
Figura 7. Morfologia da abelha operária de <i>Apis mellifera</i>	27
Figura 8. Mapa epidemiológico sobre o escorpionismo no Brasil em 2013 e 2023.....	34
Figura 9. Notificação de acidentes com escorpiões no Brasil em 10 anos (2013-2023).....	34
Figura 10. Notificação de acidentes com serpentes no Brasil de 2013 a 2023.....	37
Figura 11. Notificação de acidentes ofídicos no Brasil em 2023 e seus respectivos gêneros.	39
Figura 12. Mapa epidemiológico das notificações dos acidentes botrópicos em 2013 a 2023 no Brasil.....	39
Figura 13. Notificação de acidentes ofídicos por <i>Bothrops</i> no Brasil em 10 anos (2013-2023).	40
Figura 14. Mapa epidemiológico das notificações de acidentes por <i>Crotalus</i> no ano de 2013 e 2023 no Brasil.....	40
Figura 15. Notificação de acidentes crotálicos do ano de 2013 a 2023.....	41
Figura 16. Mapa epidemiológico das notificações de acidentes por <i>Lachesis</i> no ano de 2013 e 2023 no Brasil.....	41
Figura 17. Notificação de acidentes laquéticos do ano de 2013 a 2023.....	42
Figura 18. Notificação de acidentes com cobras corais do ano de 2013 a 2023.....	43
Figura 19. Mapa epidemiológico das notificações de acidentes por <i>Micrurus</i> no ano de 2013 e 2023 no Brasil.....	43
Figura 20. Notificação de acidentes com abelhas no Brasil em 10 anos (2013-2023).....	46
Figura 21. Mapa de notificação de acidentes com abelhas no Brasil em 2013 e 2023.....	46
Figura 22. BatxC e BatxC-M	63
Figura 23. TsAP-1 e TsAP-1-M2.....	64
Figura 24. Melitina e Melitina-M.....	65
Figura 25. Docking Molecular BatxC e DNA-girase.....	66
Figura 26. Estrutura tridimensional da ligação do peptídeo BatxC e a DNA-girase.	67

Figura 27. Docking Molecular Melitina e DNA-girase.....	68
Figura 28. Estrutura tridimensional da ligação do peptídeo Melitina e a DNA-girase	68
Figura 29. Docking Molecular TsAP-01 e DNA-girase.	69
Figura 30. Estrutura tridimensional da ligação do peptídeo TsAP-01 e a DNA-girase.....	69

.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Peptídeos nativos e mutados com sua respectiva atividade prevista pelo Camp. 70

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Grau de letalidade por acidentes com escorpiões, de acordo com a sintomatologia.	35
Quadro 2. Grau de letalidade por acidentes com abelhas do gênero Apis de acordo com a sua sintomatologia.	45

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
CAPÍTULO 1: A FISIOPATOLOGIA, EPIDEMIOLOGIA, SOROTERAPIA E OUTROS TRATAMENTOS DO ENVENENAMENTO POR ANIMAIS PEÇONHENTOS EM MATO GROSSO DO SUL.....	16
1. OBJETIVOS	16
2. REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1 Animais peçonhentos e venenosos	16
2.2 Biologia dos escorpiões	17
2.3 Biologia das serpentes	21
2.4 Biologia das abelhas	24
2.5 Peçonha dos escorpiões	27
2.6 Peçonha das serpentes brasileira	28
2.7 Peçonha de abelhas	31
2.8 Epidemiologia de acidentes com escorpiões	32
2.9 Epidemiologia de acidentes com serpentes	36
2.10 Epidemiologia dos acidentes com abelhas.....	44
2.11 Origem da soroterapia.....	47
2.12 Tratamento dos acidentes com escorpiões	48
2.13 Tratamento dos acidentes com serpentes	50
2.14 Tratamento dos acidentes com abelhas	51
2.15 Plantas para tratamento dos acidentes com toxinas animais.....	52
2.16 Fisiopatologia e aspectos clínicos do envenenamento por escorpiões	54
2.17 Fisiopatologia e aspectos clínicos do envenenamento por serpentes	55
2.18 Fisiopatologia e aspectos clínicos do envenenamento por abelhas	58
3. CONCLUSÃO.....	60
CAPÍTULO 2: ANÁLISE IN SILICO DO POTENCIAL ANTIMICROBIANO DE TOXINAS DE ANIMAIS PEÇONHENTOS.	61
1. OBJETIVOS	61
2. METODOLOGIA.....	61
2.1 Modelagem Molecular	61
2.2 Docking Molecular	61
2.3 Mutações dos peptídeos	62
2.4 Predição da atividade antimicrobiana	62
3. RESULTADOS.....	62

3.1 Modelagem Molecular	62
3.2 Docking Molecular	65
3.3 Estruturas Mutantes	70
4. CONCLUSÃO.....	73
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	74

1. INTRODUÇÃO

Animais peçonhentos são caracterizados por possuírem uma glândula produtora de peçonha e um aparato inoculador, capazes de injetar sua toxina em outros organismos. A toxinologia é o estudo das toxinas sintetizadas por seres vivos, enquanto as zootoxinas são todas as toxinas produzidas exclusivamente por animais (Gupta, 2019; Dorta *et al.*, 2018).

Alguns dos principais animais peçonhentos, com relevância clínica no Brasil, pertencem a diferentes grupos filogeneticamente distantes, sendo eles: As serpentes, filo Chordata e ordem Squamata, responsáveis por uma maior mortalidade quando comparada aos demais animais peçonhentos, segundo o DATASUS; Os escorpiões, filo Arthropoda, classe Arachnida e ordem Scorpiones, estando em segundo lugar de maior taxa de mortalidade, ficando atrás apenas das serpentes, mas que provocam o maior número de acidentes; E as abelhas, filo Arthropoda, classe Insecta, ordem Hymenoptera, e família Apidae, responsáveis por casos alérgicos capazes de gerar um choque anafilático em indivíduos sensíveis (Albuquerque *et al.*, 2013; Guerra-Duarte *et al.*, 2023a; Pucca; Cerni; Oliveira; *et al.*, 2019).

O envenenamento por esses animais pode desencadear diversos processos fisiopatológicos, entre eles, inflamatórios, necróticos e hemorrágicos, capazes de levar o indivíduo ao óbito, sendo uma das causas responsáveis por aumentar a problemática. A letalidade e a mortalidade causadas por esses acidentes específicos representam um grande desafio à saúde pública (Albuquerque *et al.*, 2013; Antunes *et al.*, 2010). A incidência de acidentes com esses animais peçonhentos têm aumentado gradativamente, devido à exploração e invasão de áreas rurais, tornando o meio urbano mais propenso à incidência desses animais (Guerra-Duarte *et al.*, 2023a; Yilmaz *et al.*, 2013).

As toxinas de um animal peçonhento são coquetéis químicos ricos em componentes de origem majoritariamente proteica, mas também abrangem lipídios, nucleotídeos, aminas biogênicas, compostos heterocíclicos, sais inorgânicos, entre outros (Zhang, 2015). A composição pode variar em organismos filogeneticamente distantes, porém, também pode variar interespecificamente, intraespecificamente e ontogeneticamente, visto que a expressão de proteínas consegue se diversificar mesmo em um grupo próximo. Ademais, a variedade dos componentes pode afetar os tratamentos específicos, principalmente na aplicação de soros antiveneno quando específicos para determinados grupos (Antunes *et al.*, 2010; Cavalcante *et al.*, 2024; Jia *et al.*, 2025; Scussel *et al.*, 2025).

A epidemiologia de escorpiões, abelhas e serpentes varia muito, tanto em questão de incidência quanto de mortalidade. Regiões com maior incidência são de importância local crucial para controlar a evolução dos casos e a mortalidade associada (Chippaux, J.-P.; Goyffon, 2008).

A bioprospecção de novos fármacos por meio de toxinas animais vem trazendo novos mecanismos de tratamento com novas possibilidades de fármacos. Analisar a atuação desses compostos que possuem uma pré-disposição para atividades específicas servirá para enfrentar problemas de saúde pública, como a resistência bacteriana às vias de atuação farmacológica usuais. Em suma, gerar mutantes dos compostos anteriormente estudados aumentando a sua atividade e diminuindo efeitos nocivos é parte fundamental da síntese de novos fármacos, podendo potencializar o seu efeito e torná-lo menos tóxico (Cavalcante *et al.*, 2024; CMS Collaboration, 2024a).

A resistência bacteriana tem se tornado uma preocupação crescente nos últimos anos devido à capacidade de alguns grupos de bactérias desenvolverem resistência aos antibióticos atuais. Isso ocorre por causa do uso prolongado, inadequado ou indiscriminado de muitos desses medicamentos, o que promove mutações nos microrganismos. Essas mutações levam ao desenvolvimento de mecanismos de resistência às vias de ação dos fármacos já existentes. (Konputtar *et al.*, 2023). A resistência bacteriana é a segunda principal causa de mortes no mundo, em que milhões de óbitos são causadas por ano, sendo estimados mais de 39 milhões de mortes associadas à resistência bacteriana até 2050. Portanto, o desenvolvimento de novos fármacos que podem atuar por diferentes vias são fundamentais para a desaceleração da resistência bacteriana e para o tratamento das infecções bacterianas (CMS Collaboration, 2024b; The Lancet, 2024; Ward; Ellsworth; Nystrom, 2018).

Este trabalho de conclusão de curso está organizado em dois capítulos. No capítulo 1 será apresentada uma revisão sobre os principais animais peçonhentos que provocam acidentes e mortes no Brasil. No capítulo 2 serão apresentados os estudos *in silico* executados para otimização de moléculas com potencial antibacteriano encontradas na peçonha de animais peçonhentos.

CAPÍTULO 1: A FISIOPATOLOGIA, EPIDEMIOLOGIA, SOROTERAPIA E OUTROS TRATAMENTOS DO ENVENENAMENTO POR ANIMAIS PEÇONHENTOS EM MATO GROSSO DO SUL.

1. OBJETIVOS

Realizar uma revisão bibliográfica sobre o envenenamento por escorpiões, abelhas e serpentes, abordando suas implicações epidemiológicas e fisiopatológicas, além de analisar seus componentes, soroterapia e outros aspectos.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Animais peçonhentos e venenosos

O envenenamento é uma das principais causas de mortalidade no mundo, podendo ser causado por medicamentos ou toxinas animais e vegetais (Ghannoum; Roberts, 2023). A toxinologia é uma área da toxicologia que estuda as toxinas produzidas por seres vivos, como bactérias, animais, plantas e outros. As toxinas produzidas por animais são denominadas zootoxinas (Dorta *et al.*, 2018; Gupta, 2019).

Estudos mostram que toxinas animais advindas de uma mesma família de toxinas geralmente atingem o mesmo alvo molecular e são comuns entre espécies. A trajetória evolutiva das toxinas pode variar dependendo do alvo e de fatores ecológicos e comportamentais (Van Thiel *et al.*, 2022). A toxina, seja de um animal venenoso ou peçonhento, pode variar de acordo com a alimentação, como no caso da cobra-marmoeda, que perdeu totalmente a capacidade de síntese de sua toxina após mudanças na sua alimentação, passando de uma alimentação de animais para ovos (Li; Fry; Kini, 2005). Pesquisas apontam que a complexidade e a especificidade das toxinas se devem à evolução que estes animais passaram para adaptar a peçonha de acordo com sua presa e seus predadores. Portanto, as toxinas surgiram várias vezes em diferentes grupos filogenéticos e podem ser específicas de determinados grupos animais de acordo com a evolução que o animal sofreu (Van Thiel *et al.*, 2022).

Tanto animais venenosos quanto animais peçonhentos utilizam toxinas específicas como um mecanismo de defesa, mas usa apenas como predação em animais peçonhentos (Gupta, 2019). Vários animais podem ser venenosos e peçonhentos, eles se encontram em diferentes filos de forma independente (Zhang, 2015). Animais

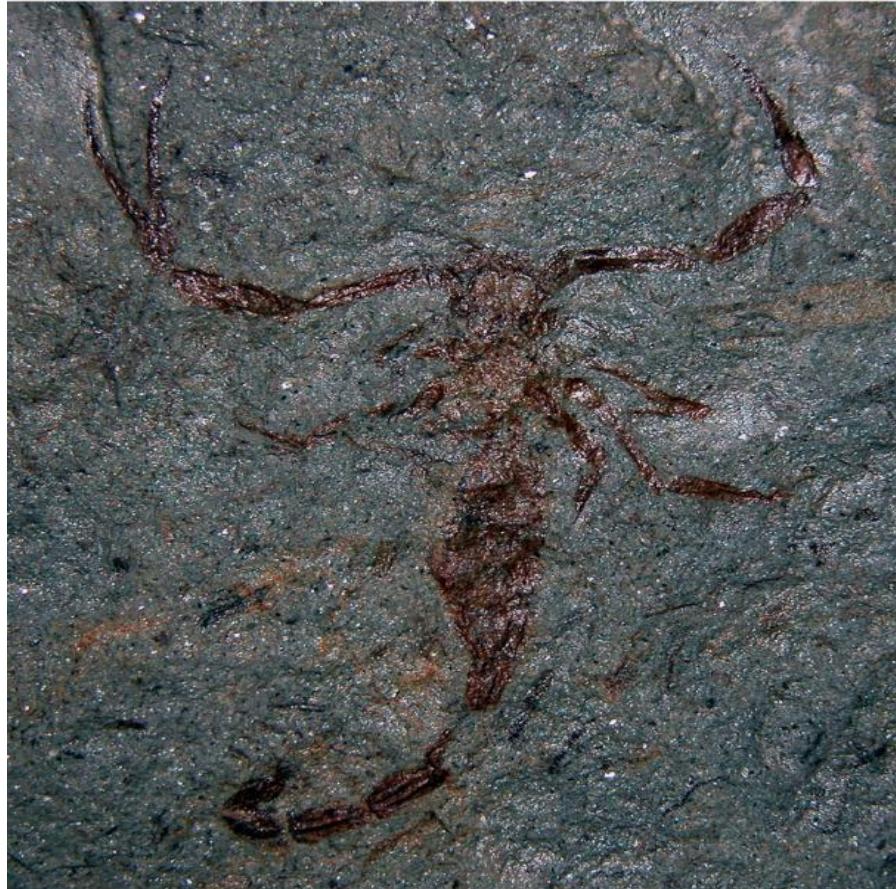
peçonhos são caracterizados por possuírem uma glândula e um aparato inoculador capaz de injetar a toxina dentro do outro organismo, como no caso das serpentes, que possuem uma dentição específica capaz de inocular a peçonha em outro indivíduo (Gupta, 2019). Além de que, toxinas de animais peçonhos possuem, em sua maioria, componentes codificados em compostos de origem proteica (Zhang, 2015). Em comparação, animais venenosos não possuem esse aparato, sendo necessário contato direto, como o consumo de seus tecidos (Gupta, 2019).

Acidentes com animais peçonhos têm se tornado cada vez mais comuns nos últimos anos. Em meio urbano, é notório o encontro com insetos, aracnídeos e répteis indesejados que podem prejudicar a saúde humana em diferentes situações. No Brasil, acidentes com abelhas, escorpiões e serpentes têm aumentado a cada ano, sendo considerado um problema de saúde pública (Braga *et al.*, 2021; Guerra-Duarte *et al.*, 2023b). No caso das serpentes, o ofidismo é considerado uma das 20 doenças tropicais negligenciadas pela OMS desde 2019 (World Health Organization, 2025). Superando esses acidentes temos que escorpionismo é o acidente mais notificado no Brasil para animais peçonhos, podendo em muitos casos levar o indivíduo a óbito (Guerra-Duarte *et al.*, 2023b). Em paralelo, os acidentes mais frequentes são causados por abelhas, que, em grande número, podem levar a óbito e, em determinados casos, causar choque anafilático, apesar de apresentarem pouca mortalidade. Portanto, esses três animais foram selecionados para revisão bibliográfica acerca do envenenamento que estes causam, sua epidemiologia, composição da peçonha, os aspectos clínicos do envenenamento e seus possíveis tratamentos.

2.2 Biologia dos escorpiões

Os escorpiões são o grupo de artrópodes mais antigos e morfologicamente conservados que conhecemos. Esses animais remontam a aproximadamente 450 milhões de anos, no final do período Ordoviciano, na era Paleozoica (Guerra-Duarte *et al.*, 2023b). Os escorpiões passaram por poucas mudanças morfológicas, possuindo estruturas morfológicas conservadas, porém, seu tamanho, hábitos e outras características se adaptaram evolutivamente (Fig. 1).

Figura 1. *Protobuthus elegans*. Fóssil de um escorpião macho do Triássico, França.

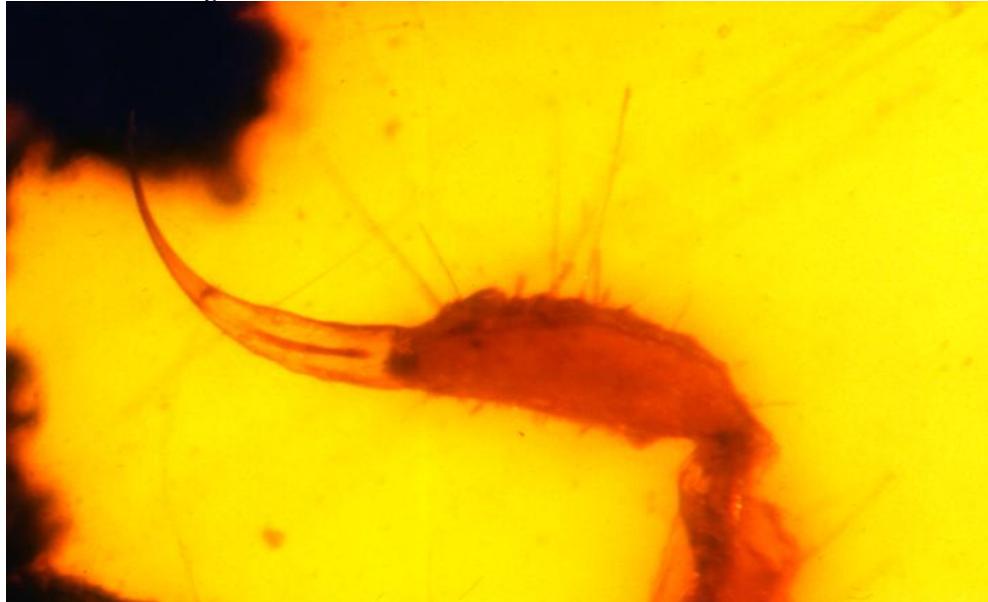


Fonte: (Lourenço, 2018).

Por esse motivo, os escorpiões não podem ser considerados fósseis vivos, visto que passaram por mudanças morfológicas, principalmente no tamanho e mudanças na composição da peçonha. É observado em espécies conservadas em âmbar e fósseis encontrados datados de mais de 200 milhões de anos que a região do télson do animal se manteve conservada (Fig. 2), sendo ainda encontrado nas espécies viventes de escorpião,

mostrando que o escorpionismo é visto desde o surgimento destes animais (Lourenço, 2018).

Figura 2. Télon datado do cretáceo conservado em âmbar.



Fonte: (Lourenço, 2018).

Esses animais surgiram como organismos aquáticos e se adaptaram no meio terrestre. Os escorpiões estão distribuídos por todas as regiões do globo, exceto nos polos. Os escorpiões são animais de hábitos noturnos, sinantrópicos, que se alimentam de pequenos invertebrados. São animais adaptados a diversos ambientes, incluindo cavernas, desertos, planícies e montanhas (Guerra-Duarte *et al.*, 2023a).

Os escorpiões de interesse médico podem ser divididos em escorpiões do Novo e do Velho Mundo. No Novo Mundo são encontradas espécies da família Buthidae dos gêneros *Tityus* e *Centruroides*, enquanto os escorpiões do Velho Mundo, pertencem aos gêneros: *Androctonus*, *Hottentotta*, *Buthus*, *Leiurus*, *Parabuthus*, *Hemiscorpius*, *Mesobuthus*, *Nebo*, *Odontobuthus*, *Orthochirus*, *Compsobuthus*, *Buthacus* e *Apistobuthus*. (Ward; Ellsworth; Nystrom, 2018).

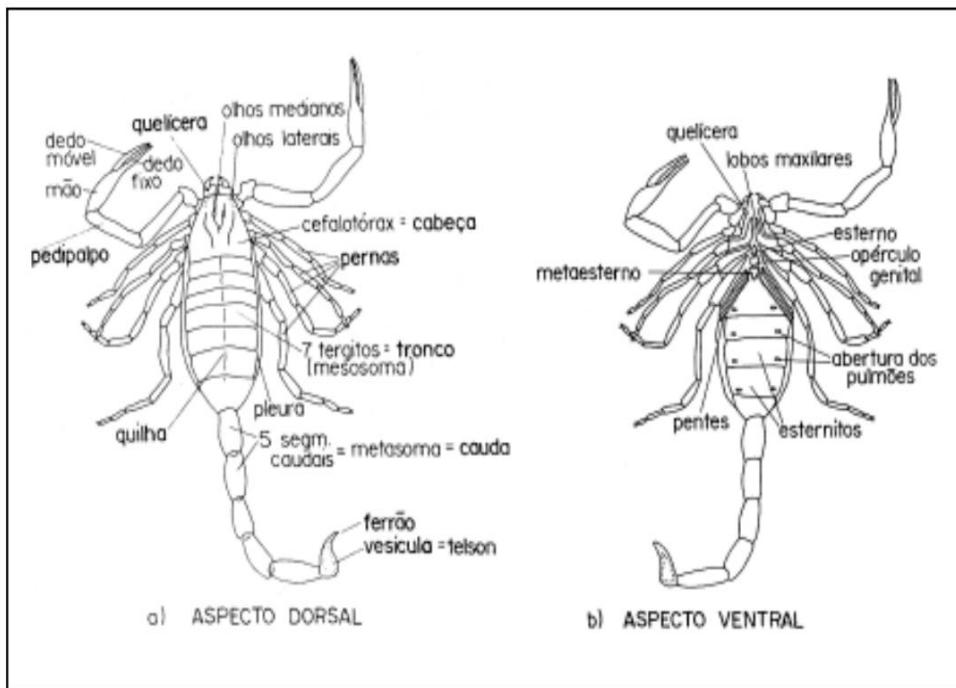
Os escorpiões são adaptados para viver de forma endêmica, em pequenas populações com mortalidade restrita dependente das condições e da pressão seletiva do local de incidência, ou podem viver em comunidades de alta densidade populacional (Guerra-Duarte *et al.*, 2023a). Esses animais conseguem sobreviver sem alimento por até 400 dias, dependendo da espécie; porém, com privação de água, esses animais conseguem sobreviver aproximadamente por 30 dias, sendo possível observar canibalismo entre as espécies em situações de privação de alimento e água (Pimenta *et al.*, 2019). Esses

artrópodes são naturalmente vivíparos e podem se reproduzir por partenogênese, sendo algumas espécies consideradas de partenogênese obrigatória, como no caso da espécie *Tityus serrulatus*, porém, populações de ambos os sexos foram identificadas (Lourenço; Cloudsley-Thompson, 1999).

Eles pertencem ao filo Arthropoda, à classe Arachnida e à Ordem Scorpiones, composta por 23 famílias, 236 gêneros e 2821 espécies, sendo ainda 97 subespécies (Rein, 2025). A família mais estudada por causa das características de sua peçonha é a Buthidae, especialmente o gênero *Tityus*, que representa quase 50% de todas as espécies descritas dessa família. A maioria das espécies que causam acidentes fatais pertence à família Buthidae, amplamente distribuída pelo mundo. (Lourenço, 2015).

Os escorpiões são morfologicamente divididos em duas regiões principais: prossoma e opistossoma, que, por sua vez, é dividido em mesossoma e metassoma (Fig. 3). O prossoma é a primeira parte, onde se encontram o par de quelíceras, o par de pedipalpos, os olhos e quatro pares de apêndices locomotores. No mesossoma, estão inseridos os apêndices locomotores, o esterno, os pentes e um par de estigmas respiratórios na parte ventral. O metassoma, conhecido popularmente como cauda, contém segmentos mais fusiformes e, na extremidade, localizam-se o ânus, o telson e o aguilhão, parte responsável pela inoculação da peçonha (Stockmann, 2015). O telson é o aparato inoculador do escorpião, responsável pela inserção das toxinas em outro indivíduo, caracterizando-o como um animal peçonhento. O telson é composto por duas glândulas responsáveis por armazenar a peçonha e por sintetizar toxinas. Essas glândulas são cercadas por músculos que, quando necessário, se contraem para inocular a peçonha em outro indivíduo (Lourenço, 2020).

Figura 3. Morfologia dos escorpiões.



Fonte: (FUNASA, 2001)

2.3 Biologia das serpentes

As serpentes pertencem ao filo Chordata e à ordem Squamata, tendo como parentes próximos o lagarto e as anfisbena. As serpentes são datadas de milhões de anos atrás, onde foram encontrados fósseis de serpentes datadas do período Crato do Cretáceo inferior, entre 145 e 100,5 milhões de anos atrás. Um desses exemplares conservados é o esqueleto ósseo da espécie *Tetrapodophis amplusuma* (Fig. 4.), que mostra uma serpente ainda com os membros posteriores vestigiais presentes, nos levando a uma discussão sobre a origem das serpentes, visto que algumas serpentes atuais ainda apresentam a cintura pélvica, sendo assim, sua morfologia evoluiu e passou por seleção natural para as espécies viventes atuais, tendo como uma das principais mudanças a perda desses membros e sua adaptação (Caldwell *et al.*, 2015).

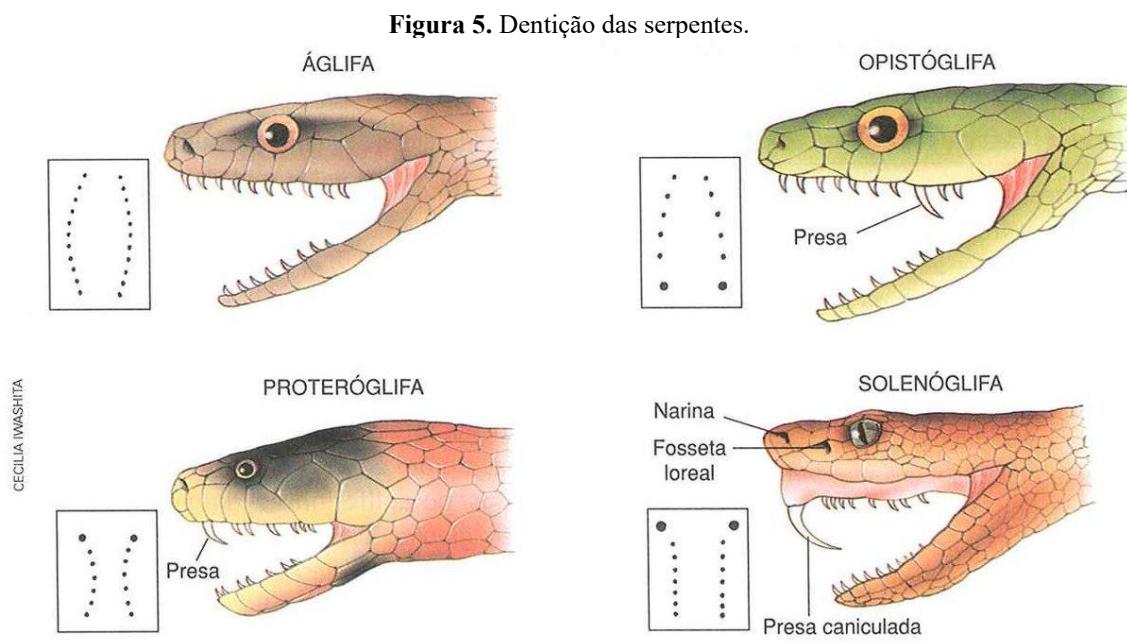
Figura 4. Fóssil de *Tetrapodophis amplexusuma* encontrado no Ceará, Brasil.



Fonte: (Martill; Tischlinger; Longrich, 2015).

As serpentes são animais carnívoros que possuem audição e uma visão fraca, em soma, apresentam órgãos sensoriais especializados para a caça e sobrevivência. Esses órgãos sensoriais abrangem a língua bífida, responsável por capturar moléculas e transferir para o órgão de Jacobson no céu da boca , além de em alguns casos existir a fosseta loreal, presente apenas em serpentes peçonhentas da família Viperidae, localizada entre os olhos e as narinas, responsável por abrigar receptores de calor (Meredith, 1988; Buning, 1983). São répteis alongados, de corpo fusiforme e cobertos por escamas, animais ectotérmicos que apresentam hábito noturno ou diurno dependendo da espécie.

São caracterizadas também pela capacidade de engolir grandes presas sem a necessidade de mastigação. Essa habilidade surgiu da perda das cavidades temporais superior e inferior, presentes em espécies extintas e em poucas espécies viventes. Além disso, a mandíbula é constituída ligada apenas à pele, permitindo maior abertura oral (Gower; Zaher, 2022). As serpentes possuem diferentes tipos de dentição, sendo elas do tipo: Áglifa, presente em serpentes não-peçonhentas, como as sucuris; Opistóglifa, presente em serpentes que produzem uma toxina específica e não letal para humanos, como a cobra-verde; Proteróglifa, pequenas presas que inoculam toxinas, como as corais; Solenóglifa, grandes presas que inoculam uma peçonha potencialmente fatal, como no caso da pico-de-jaca (Cardoso *et al.*, 2009).



Fonte: (Amabis JM; Martho GR; 2004).

As serpentes podem ser ovíparas ou vivíparas, dependendo da espécie. Sendo répteis, elas dependem de uma umidade parcial para a nidificação, isso se dá por locais naturalmente úmidos ou ninhos relativamente fechados com fendas e umidade alta, um exemplo seria tronco de árvores podres (Shine; Guillette, 1988; Pizzatto, 2012). Nas serpentes é comum o dimorfismo sexual e a competição para nidificação por parte dos machos, como no caso da *Micrurus frontalis*, ou a ausência de dimorfismo sexual e disputa pela nidificação, como na espécie de *Micrurus corallinus* (Cardoso *et al.*, 2009). As fêmeas possuem ovários difusos e dois ovidutos ligados diretamente a vagina, sendo que, os ovidutos recebem os ovos após fecundados, porém, algumas espécies podem apresentar o aparelho reprodutor diferente, com dois ovários e apenas um único oviduto. O oviduto é responsável pela síntese da casca que protege o embrião, pela síntese do albúmen, pela estocagem dos espermatozoides e pela realização da placenta (Cardoso *et al.*, 2009). Os machos possuem um hemipênis duplo, observado apenas em lagartos e serpentes. A espermatogênese de algumas espécies ocorre por sazonalidade; ou seja, mudanças na temperatura influenciam a espermatogênese mais do que o fotoperíodo. O espermatozoide é filiforme e composto por um acrossoma em forma de cone e uma longa cabeça (Cardoso *et al.*, 2009). Para que ocorra a cópula, os indivíduos precisam passar por uma nidificação, que se caracteriza pelo processo anterior da cópula para criar um ambiente próprio, é um período de alta importância a alimentação desses animais, pela

necessidade grande de energia envolvida na reprodução. A partir da nidificação, é possível acompanhar o crescimento em ovos ou na placenta.

As serpentes são desprovidas de membros locomotores; por esse motivo, sua locomoção se dá pelo movimento das escamas e pelo movimento de ondulação lateral, conhecido popularmente como “serpenteando” (Cardoso *et al.*, 2009). A locomoção das serpentes baseia-se no seu plano corporal e no ambiente em que se encontra. São classificados quatro modos de locomoção para serpentes: retilínea, ondulação lateral, enrolamento lateral e locomoção concertina. Na movimentação retilínea, a pele é movida, coberta por escamas sobrepostas capazes de estender seu comprimento sem comprometer a pele sensível abaixo delas. Essa movimentação se baseia na locomoção da pele em oposição ao esqueleto subjacente, impulsionando a serpente para frente. A locomoção do tipo ondulação lateral funciona quando todos os pontos de comprimento das serpentes se movem com a finalidade de utilizar o ambiente para se impulsionar para frente e gerar força. A ondulação lateral surgiu ainda nos primeiros vertebrados marinhos, como os peixes ósseos. A locomoção do tipo enrolamento lateral se assemelha à ondulação lateral, a menos pela parte em que nessa locomoção se tem o arqueamento das costas para elevação do tronco. A locomoção concertina ocorre em contato deslizante e estático, quando a distância da cabeça à cauda muda de acordo com a ondulação, em que, no comprimento, uma ou mais ondulações se formam, o que é especialmente útil para movimentação em lugares como túneis ou galerias. A locomoção pode variar tanto de espécie como devido ao ambiente em que a serpente se encontra, sendo alguns tipos de locomoção próprios para determinados ambientes (Jayne, 2020).

2.4 Biologia das abelhas

As abelhas são da classe Insecta, ordem Hymenoptera, superfamília Apoidea e família Apidae, os representantes da superfamília Apoidea possuem ovipositor modificado em ferrão, assim como as vespas e formigas (Peters *et al.*, 2017). As abelhas são importantes polinizadoras e contribuem de forma significativa para a variabilidade vegetal no Brasil e no mundo (Katumo *et al.*, 2022; Khalifa *et al.*, 2021). As abelhas estão distribuídas por todo o globo, exceto em regiões desérticas e nos polos.

As abelhas estão presentes no mundo desde cerca de 74 milhões de anos atrás, onde foi datado o fóssil mais antigo de abelha já descrito. Quando surgiram as flores, a polinização proporcionou uma fonte de alimento rico em açúcar e de fácil acesso, além

de favorecer a polinização de diversas espécies de plantas. O surgimento das abelhas evoluiu conforme adaptações das angiospermas, plantas que desenvolveram carpelo a partir das flores com o objetivo de proteger as sementes. Essa adaptação passou a ser também uma forma de dispersão. Sendo assim, outras adaptações, como flores com pétalas maiores e com cores mais vibrantes, passaram a ser mais uma adaptação para a sua polinização. O pólen, por ser um alimento rico em nutrientes, serviu de alimento para determinados animais, entre eles, as abelhas polinizadoras, como alimento para determinados animais, entre eles, as abelhas polinizadoras. Devido à evidência encontrada nos fósseis, pode-se afirmar que as abelhas polinizadoras surgiram a partir das vespas esfécoides, pois antes do surgimento das flores não há indícios da existência de abelhas polinizadoras, visto também que morfologicamente ambos os animais possuem placas quitinosas no tórax (pronoto e tégula) que não se encostam, demonstrando parentesco próximo.

Figura 6. Fóssil da espécie *Apis armbrusteri*, espécie vivente datada de 12 milhões de anos atrás. Escala = 2 mm.



Fonte: (Engel; Kotthoff; Wappler, 2011).

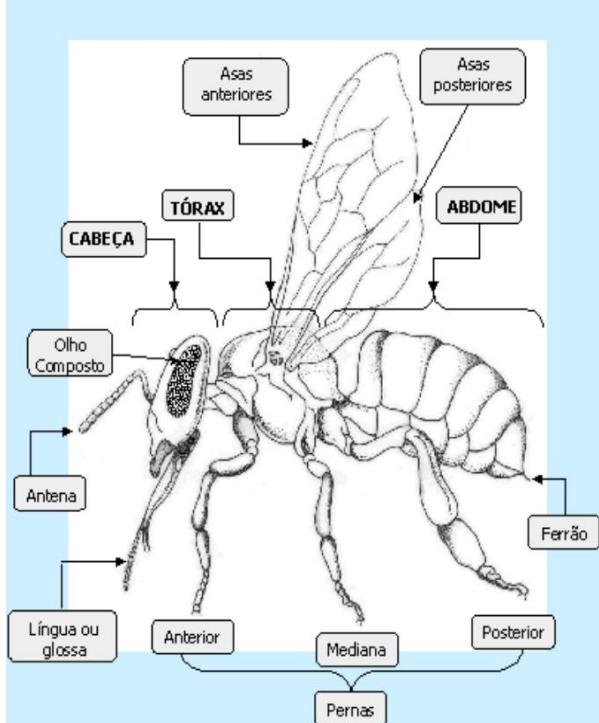
As abelhas *Apis* vivem em uma sociedade organizada composta por dezenas de milhares de indivíduos. Esses indivíduos são divididos em uma abelha rainha única, responsável pela reprodução, zangões, responsáveis também pela reprodução, as operárias são divididas pela função de acordo com a maturação comportamental. Abelhas operárias atuam em diferentes funções na colmeia, dependendo de sua idade, enquanto os zangões servem apenas para realizar o voo nupcial, para fins de reprodução. A reprodução das abelhas ocorre apenas entre o zangão e a rainha, visto que as abelhas operárias são estéreis, ou seja, possuem gônadas vestigiais controladas por feromônios secretados pela rainha, que possui grandes gônadas, assim como os zangões. A hipótese de os zangões

serem haplóides surgiu da observação de que a primeira prole das abelhas rainhas sempre eram zangões, não sendo fruto de uma fecundação, mas do desenvolvimento de células germinativas haploides.

A morfologia das abelhas alterou-se ao longo dos anos, sendo evidentes partes morfológicas conservadas, mantidas e observadas em fósseis de *Apis*. O corpo da abelha se divide em cabeça, tórax e abdômen, característica compartilhada pela família Hymenoptera. A cabeça contém por uma língua ou glossa, com aparato lambedor, além disso possuem um par de olhos compostos e 3 ocelos pequenos entre os olhos, acima se encontra um par de antenas, capacitado para captar sensações, em especial o olfato. O tórax das abelhas é composto por um par de asas anteriores maiores e um par de asas posteriores menores, além de 3 pares de apêndices locomotores inseridos na lateral inferior. O último par de apêndices possui uma corbicula, uma estrutura côncava que atua como uma “cesta” para armazenar o pólen durante a coleta. Não são todas as espécies de abelhas que possuem essa característica, obrigando algumas a carregar o pólen no palpo. O abdômen abriga órgãos importantes para a fisiologia das abelhas, como o coração e a vesícula melífera.

Na porção final do abdômen é encontrado o ferrão. O aparato inoculador da toxina das abelhas, a apitoxina, é caracterizado por ser serrilhado nas abelhas operárias, liso na abelha rainha e ausente nos zangões. A serrilha no ferrão favorece a laceração dos tecidos e sua fixação. Sendo assim, quando um indivíduo é ferroado, o ferrão da abelha se prende à vítima, que, quando puxado, tende a se manter inserido e acaba por fim deixando no indivíduo o seu ferrão, juntamente com o saco da peçonha, as glândulas da peçonha, que por estarem ligados, são puxados junto ao ferrão, composto por duas lancetas e parte dos órgãos vitais da abelha, limitando assim a vida de uma abelha operária. Porém, a glândula de peçonha funciona de forma autônoma; portanto, mesmo fora do organismo da abelha, ela continuará ejetando peçonha, o que corrobora o comportamento das serrilhas do ferrão, duas serrilhas que se movem para cima e para baixo mesmo fora do organismo, com o intuito de eliminar o máximo de peçonha.

Figura 7. Morfologia da abelha operária de *Apis mellifera*.



Fonte: (Bomfim; Oliveira; Freitas, 2017).

2.5 Peçonha dos escorpiões

A peçonha dos escorpiões é um complexo de compostos, como proteínas, lipídios, aminas biogênicas, nucleotídeos, aminoácidos livres, íons inorgânicos, sais, entre outros. Os principais compostos são de origem proteica, como enzimas e peptídeos. Os peptídeos escorpiônicos são cerca de 5% do peso seco total da toxina, porém, são moléculas que podem ser empregadas no desenvolvimento de fármacos com atividades tais como antitumoral, antibacteriano, antiviral antiparasitário e outros (Ahmadi *et al.*, 2020; Hmed; Serria; Mounir, 2013).

Esses peptídeos podem ser distinguidos de acordo com a presença ou ausência de ligação dissulfeto na proteína. Peptídeos com ligação dissulfeto (DBPs) atuam sobre canais iônicos, aumentando ou diminuindo a abertura destes, causando um desequilíbrio osmótico nas células atingidas. Esses peptídeos são amplamente estudados por sua toxicidade e pelo potencial farmacológico que possuem (Ahmadi *et al.*, 2020).

Os peptídeos reguladores de canais iônicos de sódio são classificados em α toxinas e β toxinas, que se diferenciam pela atuação no potencial do canal, sendo as α toxinas responsáveis por aumentar o influxo de sódio pelo canal iônico e inibindo a sua inativação, enquanto a β toxina torna-o mais excitável, facilitando a abertura dos canais e potencialmente aumentando o fluxo de sódio intracelular (He *et al.*, 2025). Os peptídeos

escorpiônicos sem ligação dissulfeto apresentam atividades antifúngicas, antimicrobiana, antiviral, antiparasitária, antitumoral, entre outras (Hmed; Serria; Mounir, 2013).

Além dos peptídeos, a peçonha escorpiônica possui enzimas que contribuem para a sua toxicidade, como a hialuronidase, que favorece o espalhamento das toxinas por diferentes tecidos. Além da hialuronidase, a peçonha escorpiônica possui também serino proteases, também encontrados em outros animais peçonhentos, que contribuem para processos inflamatórios e anticoagulantes (Ahmadi *et al.*, 2020; Mendoza-Tobar *et al.*, 2024; Valdez-Cruz; Batista; Possani, 2004). Ademais, existem metaloproteinases, cisteíno proteases e fosfolipases (Mendoza-Tobar *et al.*, 2024; Valdez-Cruz; Batista; Possani, 2004)). A peçonha escorpiônica também possui isoformas da fosfolipase A2, enzimas que hidrolisam fosfolipídios de membrana na posição sn-2, liberando ácido araquidônico, importantes mediadores inflamatórios. A PLA2 presente na toxina escorpiônica é do grupo III das fosfolipases, conhecida por fatores alérgenos presentes na peçonha das abelhas do gênero *Apis*. As metaloproteinases são enzimas presentes na peçonha escorpiônica responsáveis por efeitos trombóticos e hemorrágicos, porém, não muito abundantes nela (Xia *et al.*, 2013; Ahmadi *et al.*, 2020). Ademais, serotonina, um neurotransmissor, foi identificada na peçonha de *Mesobuthus tamulus*, porém não explorado em outros gêneros (Tiwari; Mandal; Deshpande, 2009). Sais inorgânicos foram descritos na peçonha dos indivíduos de *Diplocentrus melici*, em que, a princípio, foram identificados como possíveis cofatores enzimáticos (Ahmadi *et al.*, 2020).

2.6 Peçonha das serpentes brasileiras

As serpentes de importância médica no Brasil pertencem a duas famílias, Viperidae, as víboras, e Elapidae, conhecidas como corais. Entre essas serpentes, os principais gêneros são *Bothrops*, *Micrurus*, *Crotalus* e *Lachesis*. Os acidentes de cada gênero têm características distintas, pois os compostos variam de gênero para gênero. A peçonha das serpentes é de origem majoritariamente proteica, contendo enzimas e peptídeos, além de outros compostos presentes na peçonha, como íons, aminas biogênicas, lipídeos e carboidratos. A peçonha pode variar de acordo com a fase de vida da serpente e com a espécie. Serpentes juvenis possuem uma concentração diferente de determinados compostos em comparação com serpentes adultas, porém, sua capacidade de inoculação é a mesma. As serpentes são capazes de inocular determinada quantidade dependendo do tamanho e do tipo de presa, visto que, a síntese da toxina gera gasto energético, sendo necessário controle para a inoculação. A glândula de peçonha é

homóloga à glândula de Duvernoy, responsável pela síntese de saliva em serpentes não peçonhentas. A inoculação ocorre por meio da contração de músculos próximos à glândula de toxina, que conduzem a toxina até as presas sulcadas pelos canais de passagem.

A peçonha varia principalmente de gênero para gênero; os principais compostos da peçonha do gênero *Bothrops* são enzimas e peptídeos. Grande parte dos efeitos do envenenamento causado por *Bothrops* se dá pelas metaloproteinases causando hemorragias, distúrbios hemostáticos e coagulopatia, além de ocupar na maioria das espécies até 74% do peso seco total. Elas são divididas em três classes: P-I, P-II e P-III. A diferença entre elas se dá pela presença, em P-II e P-III, de um domínio Dis-like e, em P-III, de um domínio rico em cisteína. O domínio Dis-like auxilia no efeito catalisador, enquanto os resíduos de cisteína promovem a estabilidade da estrutura. Outro composto abundante é a PLA₂. A PLA₂ encontrada em serpentes é do tipo II e subtipos A e B, caracterizada por pertencer às serpentes do novo mundo. A PLA₂ tem efeito miotóxico, hemorrágico e necrosante está intrinsecamente ligada a todas as complicações no processo de envenenamento. Além destes, as jararacas possuem outros importantes compostos, como a hialuronidase, serinoprotease, CRISP (Proteína secretora rica em cisteína), L-amino oxidases e Lectina do tipo C. A grande parte dos compostos varia em porcentagem de acordo com a espécie, como por exemplo a diferença de composição entre uma *Bothrops atrox* e uma *Bothrops jararacussu* é que grande parte da peçonha de *Bothrops jararacussu* é composta por PLA₂, enquanto a espécie *B. atrox* contém a maior parte de metaloproteinases do tipo P-III.

Outro gênero de importância médica é *Crotalus*, mais especificamente a espécie *Crotalus durissus*, único presente no Brasil, popularmente conhecida como cascavel. O principal composto da peçonha das cascavéis é a crotoxina, uma molécula que corresponde a cerca de 70% do peso seco total da peçonha. A crotoxina é uma enzima responsável por causar efeitos neurotóxicos na junção neuromuscular e nefrotóxicos, ao impedir a liberação de neurotransmissores importantes, como a acetilcolina. A crotoxina é dividida em duas subunidades, a crotoxina A, uma subunidade ácida não enzimática e uma PLA₂ do grupo II dependente de Ca²⁺, definida como subunidade B, a parte enzimática. A subunidade A atua como um carregador enzimático, responsável por carregar a enzima e prolongar sua meia-vida, impedindo sua ação catalítica e levando até as junções pré-sinápticas, enquanto a subunidade B realiza a ação enzimática, impedindo a liberação de neurotransmissores. Apesar disso, a crotoxina não é o único composto

presente na peçonha de *Crotalus*. A toxina também apresenta outros componentes, entre eles, metaloproteinases do grupo P-II, crotamina, convulxina e giroxina, cardiotoxina, fator de crescimento neural, além de íons e de componentes não proteicos.

As serpentes do gênero *Lachesis* se assemelham muito ao gênero *Bothrops* quanto aos constituintes da peçonha, sendo que, em *Lachesis*, popularmente conhecidas como surucucus são observados metaloproteinases do tipo P-III, correspondendo 32%-38% do peso seco da peçonha, sendo o constituinte majoritário da toxina. Além de outros compostos encontrados, como PLA₂ do grupo II, serinoproteases, que atuam em processos hemorrágicos e coagulantes, lectina tipo C, que atua principalmente em fatores coagulantes interagindo com glicoconjugados, íons inorgânicos, CRISP e fator regulador de crescimento. As serinoproteases ocupam até 25% do peso da toxina, sendo dessemelhante às toxinas das jararacas, que as possuem em menor quantidade, sendo notório diferenças clínicas encontradas em ambos os gêneros de serpentes, mesmo que os principais compostos estejam presentes em ambos os gêneros a quantidade de cada molécula pode variar os aspectos clínicos do envenenamento. A peçonha das surucucus possui SVMP (Snake Venom Metalloproteinases) do tipo P-III e P-I, além de hialuronidase, PLA₂, PLB, CRISP, L-amino oxidase, lectina da galactose, fator de crescimento endotelial vascular e peptídeos potencializadores de bradicinina.

O gênero *Micrurus* é caracterizado por possuir componentes de origem proteica, pois, sendo um animal peçonhento, produz enzimas e peptídeos capazes de gerar um desequilíbrio no organismo de outros animais afetados. As corais possuem PLA₂ do grupo II, PLB, sendo que, em algumas espécies do gênero, a PLA₂ pode chegar a ser até 52,2% da composição da toxina, como no caso da *M. corallinus*. Outros compostos encontrados na peçonha dos corais são: metaloproteinases do grupo P-III, L-amino oxidase e peptídeo natriurético. Algumas espécies podem conter outros compostos em menor quantidade, como a lipase A, presente na peçonha de *M. altirostris*. Entretanto, o composto de maior interesse é o 3FTx, uma cardiotoxina que atua sobre canais iônicos, perturbando o equilíbrio osmótico e gerando uma paralisia flácida rápida, pois afeta os receptores nicotínicos musculares. Esse composto é conhecido como peptídeo de três dedos, sendo composta por três folhas beta estabilizada por quatro ligações dissulfeto. Esse peptídeo pertence à família de proteínas não enzimáticas e é neurotóxico, de cadeia única.

2.7 Peçonha de abelhas

A peçonha das abelhas, ou apitoxina, é utilizada há mais de 3000 anos na China, onde se utilizava por suas propriedades medicinais para tratar de doenças como artrite e reumatismo. Atualmente, a apitoxina é estudada devido às propriedades medicinais de seus compostos, na busca por novos fármacos com diferentes potenciais terapêuticos. Os possíveis potenciais terapêuticos se dividem em: anticâncer; antimutagênico; antiartrite; antimicrobiano; antitumoral; anti-hepatotóxico; radioprotetor; neuroprotetor; antinociceção; antioxidante.

O principal composto é a melitina, um peptídeo encontrado apenas no gênero *Apis* que compõe cerca de 60-64% do peso seco total da apitoxina. A melitina é um peptídeo catiônico, com 26 resíduos de aminoácidos e carga líquida de 6+ em pH 7. Ela apresenta uma estrutura x-helicoidal, ou seja, é composta por α -hélice e por poucas regiões randomizadas. Graças à estrutura da melitina, ela é capaz de interagir com a membrana plasmática e causar poros na bicamada fosfolipídica, podendo gerar apoptose, necrose ou uma cascata sinalizadora. A melitina em células bacterianas é capaz de inibir a síntese proteica por ser capaz de hidrolisar o DNA e RNA bacteriano. Esse peptídeo tem sido alvo de numerosas pesquisas para sua modificação, devido a sua alta capacidade hemolítica.

Outro composto que representa grande porcentagem na peçonha é a PLA₂, que corresponde a 10-12% do peso seco total da apitoxina. A PLA₂ presente na toxina é uma enzima pertencente ao grupo III das PLA₂, responsável por hidrolisar os fosfolipídeos da membrana celular, liberando ácido araquidônico, potentes mediadores apoptóticos. A PLA₂ é o principal agente alérgeno na peçonha da abelha e pode causar choque anafilático em casos de alergia.

A apamina é um peptídeo encontrado em menor porcentagem do que a PLA₂ e a melitina, tendo ainda um efeito dessemelhante aos de ambos. A apamina ocupa cerca de 1-3% do peso seco total, possui 18 resíduos de aminoácidos e uma massa molar de 2026 Da. Ela é responsável por bloquear canais iônicos de potássio de baixa condutância (canais SK), que contribuem para o equilíbrio osmótico e o potencial de ação neural, modulando a plasticidade sináptica. Ademais, a apamina se mostrou, em estudos recentes, possuir atividade hepatoprotetor, anti-inflamatória e auxiliar no tratamento de aterosclerose, lesão renal aguda, artrite e outros. Além destes três compostos, existem outros que se apresentam em menor quantidade, mas que fazem parte da fisiopatologia

do envenenamento por *Apis*. A hialuronidase é uma enzima que interage com o ácido hialurônico presente no tecido conjuntivo, promovendo a sua hidrólise e auxiliando a toxina a se espalhar pelo organismo do indivíduo afetado. Essa enzima está presente na apitoxina apenas em 1-3% do peso seco total, é uma enzima grande de aproximadamente 45-50 kDa. O peptídeo degranulador de mastócitos está presente em 1-2% do peso seco e atua na ocorrência de inflamações, lise celular, degranulação de mastócitos, vasodilatação pela liberação de histamina e consequentemente o recrutamento de leucócitos e células inflamatórias (HANCOCK e DIAMOND, 2000). Outros compostos, como aminoácidos, aminas fisiologicamente ativas, compostos voláteis, fosfolipídios e compostos de origem proteica ocupam aproximadamente 30% do peso seco total.

2.8 Epidemiologia de acidentes com escorpiões

Escorpionismo é a denominação dada a um acidente com escorpiões. O escorpionismo é um problema de saúde pública devido à incidência de casos que vêm aumentando nos últimos anos. Milhares de acidentes com escorpiões são notificados a cada ano no Brasil, tendo 1.497.706 casos notificados de 2013 a 2023 segundo o DATASUS.

Estes animais podem se adaptar facilmente ao ambiente urbano, sendo alguns deles denominados escorpiões oportunistas, que podem suportar ambientes não propícios, dias sem alimento, vivendo em comunidades de alta densidade e alta taxa de reprodução, permitindo que estes animais possuam grandes populações em ambientes antropizados. Além disso, o aumento de grandes centros urbanos pode ter trazido os escorpiões a conviverem mais na região urbana, devido à invasão do meio rural (Guerra-Duarte *et al.*, 2023b).

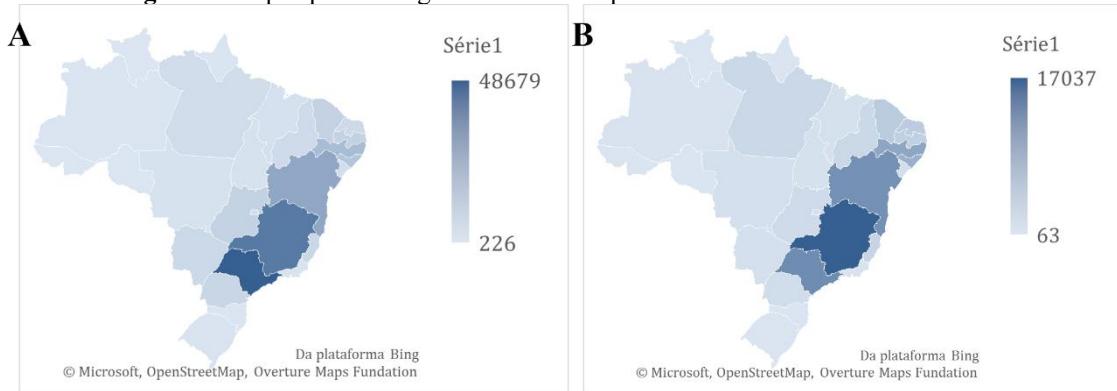
A gravidade dos incidentes, especialmente em crianças e idosos (Furtado *et al.*, 2020), torna o escorpionismo uma emergência de saúde pública. Além disso, a localização geográfica, clima e estrutura socioeconômica modifica a incidência desses animais, sendo eles mais frequentes em climas quentes, estando principalmente marcado pelo verão, regiões próximas ao Equador e em regiões pouco desenvolvidas (Yilmaz *et al.*, 2013). No Brasil, o período de maior incidência são acentuados nas regiões Sul, Centro-oeste e Sudeste, sendo maior o número no período de calor e chuva (Guerra-Duarte *et al.*, 2023b). O escorpionismo é classificado como uma doença tropical negligenciada, segundo a OMS, caracterizado por afetar pessoas de todas as idades e afetar mais crianças e idosos

pela sua letalidade. Entretanto, fatores como peso e localização anatômica da picada modificam a mortalidade, estando intrinsecamente ligados a ela (Yilmaz *et al.*, 2013).

No Brasil, a principal família de interesse médico é a família Buthidae, tendo como principal gênero de incidência, *Tityus*. As principais espécies de interesse médico no Brasil são *Tityus serrulatus*, ocorrendo nas regiões Centro-oeste, Sul, Sudeste e Nordeste; *Tityus obscurus*, próprio da região Norte; *Tityus bahiensis*, próximo do Centro-oeste e Sudeste; e *Tityus stigmurus*, localizado na região Nordeste. Outras espécies endêmicas do Brasil de menor conhecimento médico são *Tityus confluens*, originado da região Centro-oeste, *Tityus costatus*, localizado na região Sul, *Tityus fasciolatus*, da região Centro-oeste e Nordeste, *Tityus metuendus*, do Norte e *Tityus silvestres*, do Norte (Guerra-Duarte *et al.*, 2023b).

O escorpionismo é mais frequente nas regiões Sudeste e Nordeste, com ênfase no estado de Minas Gerais, onde ocorre a maioria dos casos desde 2013 (Fig. 6). O mapa epidemiológico aponta que em 2013 o estado com mais acidentes foi Minas Gerais, enquanto em 2023 a maioria ocorreu em São Paulo, seguido por Minas Gerais e Pernambuco (Fig. 6). Ainda no mapa epidemiológico, é notória a incidência menor em regiões próximas ao Norte. Apesar da incidência variar muito segundo o DATASUS os acidentes vêm crescendo nos últimos anos, sendo em 2013 o ano com o menor número de casos notificados, chegando a apenas 78.360 casos, enquanto 2023 foi registrado como o maior em 10 anos de notificação, apresentando 201.886 notificações (Fig. 7). Uma queda no número de notificações ocorreu em 2020 e 2021, aumentando apenas em 2022, sinalizando uma queda provocada pela pandemia entre o começo de 2020 e o início de 2022. Visto isso, é notório que o aumento do número de casos vem aumentando ano após ano, podendo estar ligado ao aumento populacional, à invasão do meio urbano ao meio rural ou ao retrocesso nos processos em combate a queda na incidência do escorpionismo, como políticas públicas e conscientização popular (Guerra-Duarte *et al.*, 2023b).

Figura 8. Mapa epidemiológico sobre o escorpionismo no Brasil em 2013 e 2023.



Fonte: DATASUS.

Figura 9. Notificação de acidentes com escorpiões no Brasil em 10 anos (2013-2023).



Fonte: DATASUS.

Os escorpiões são animais de hábitos noturnos, portanto, a maioria dos acidentes se concentram em período noturno, além disso, mulheres são amplamente mais afetadas que os homens, em número de casos, possivelmente devido a maioria dos incidentes serem em meio domiciliar (Castro *et al.*, 2023). Porém, outros estudos apontam que homens são amplamente mais afetados, representando 55% dos acidentes, e que a ocorrência em adultos acima dos 15 anos é mais evidente, representando cerca de 80% dos acidentes (Chippaux, J.-P.; Goyffon, 2008). Além do mais, os principais membros afetados por estes animais são os dedos, devido à manipulação incorreta dos animais e/ou à incidência desses em ambiente domiciliar (Yilmaz *et al.*, 2013).

Eles são os principais animais peçonhentos no Brasil, pois têm a maior incidência de acidentes notificados no SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação). A invasão do meio urbano para o meio rural gera maior contato da população com esses

animais, sendo muito encontrados em ambientes de zona urbana, como esgotos, terrenos abandonados e até mesmo em residências, representando que quase 80% dos acidentes ocorre em ambientes antropizados (Yilmaz *et al.*, 2013). Apesar da baixa mortalidade, quando comparados com serpentes, eles apresentam toxicidade capaz de causar dor na região local, hipertermia, sintomas cardiovasculares, sintomas respiratórios, náuseas, vômitos e lesões locais e podem levar a óbito. Os sintomas são muitos; são classificados em leve, moderado e grave dependendo dos sintomas (Quadro. 1).

Quadro 1. Grau de letalidade por acidentes com escorpiões, de acordo com a sintomatologia.

Grau de letalidade por acidente com escorpião de acordo com a sintomatologia	
Grau I	Dor local que pode ser associada a parestesia, eritema, equimoses e bolhas.
Grau II	Envenenamento sistêmico moderado, caracterizado por dor local (Grau I), hipertermia, taquicardia, arritmia, dispneia, hipertensão, hipotensão, anormalidades eletrocardiográficas, priapismo, síndrome excretora, distensão abdominal, cólicas abdominais, disfunção dos músculos esqueléticos e craniais, agitação, fasciculação, distonia, distúrbios visuais, ptose, movimentos oculares aberrantes, hiperleucocitose, hiperglicemia e acidose.
Grau III	Envenenamento sistêmico grave caracterizado por sintomas de Grau I e II somados a insuficiência multivisceral, insuficiência cardíaca, choque cardiogênico, edema pulmonar, diaforese, disfunção muscular e craniana, convulsões, paralisia, necrose celular e anomalias eletrolíticas.

Fonte: Chippaux, Jean-Philippe, 2012.

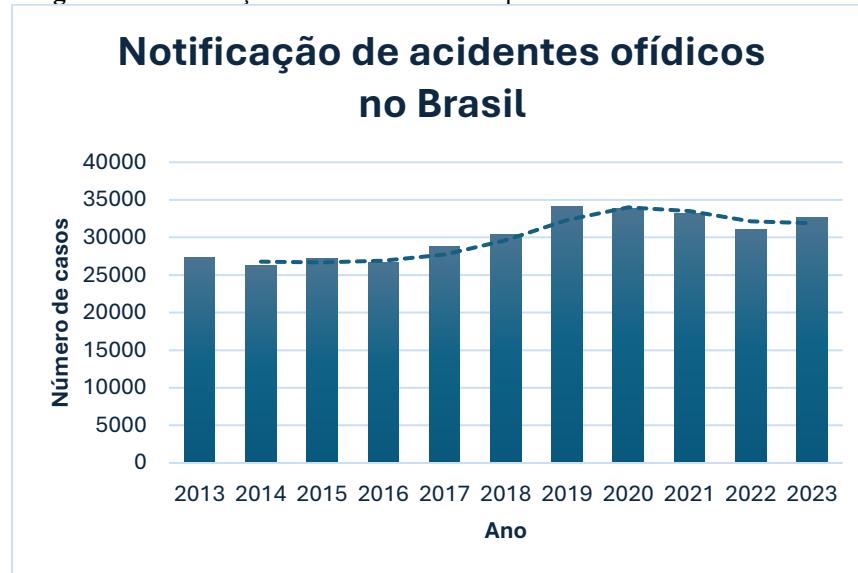
Apesar da sintomatologia, alguns dos acidentes que geram apenas uma dor local é derivada de uma “picada seca”, onde não há inoculação de nenhum composto da

peçonha, sendo mais ou menos frequentes dependendo da espécie do escorpião. A picada seca pode gerar dor que não evolui ao envenenamento sistêmico, devido à ausência dos compostos. As picadas secas estão associadas ao nível de ameaça, sendo que quanto mais baixa a ameaça, menos toxina é inoculada (Evans *et al.*, 2019). Além disso, o envenenamento sistêmico é normalmente causado pelos peptídeos, que geram principalmente disfunção cardiovascular, como hipertensão, hipotensão e edema pulmonar (Yilmaz *et al.*, 2013).

2.9 Epidemiologia de acidentes com serpentes

O ofidismo é a denominação dada a um acidente causado por serpente, sendo ele uma das 20 doenças tropicais negligenciadas reconhecidas pela OMS desde 2019 e a terceira maior notificação por acidentes com animais peçonhentos no Brasil, atrás apenas das notificações para escorpiões e aranhas (Bisneto *et al.*, 2020). O ofidismo é acompanhado de casos clínicos que comprometem o metabolismo da presa e pode levar a óbito, sendo mais comum em ambientes tropicais, favorável para as serpentes (Albuquerque *et al.*, 2013). Apenas no Brasil, mais de 32.655 casos foram notificados no ano de 2023, segundo o DATASUS. Acidentes com serpentes são letais e ocorrem em muitas áreas do globo (Squaiella-Baptistão *et al.*, 2018). No Brasil, segundo o DATASUS, de 2013 a 2023 ocorreram aproximadamente 30.000 casos de notificação de acidentes ofídicos (Figura 8.).

Figura 10. Notificação de acidentes com serpentes no Brasil de 2013 a 2023.



Fonte: DATASUS.

Como mencionado anteriormente, as serpentes de interesse médico no Brasil pertencem às famílias Viperidae e Elapidae, representadas por quatro gêneros, *Crotalus*, *Bothrops*, *Micrurus* e *Lachesis*. As serpentes possuem diferentes hábitos de caça. Algumas serpentes caçam por emboscada, familiarmente chamadas de “sit-and-wait”, ou, “senta-e-espera”, enquanto outras possuem um hábito ativo de predação (Shine; Li-Xin, 2002). As serpentes de emboscada se camuflam e permanecem no local para uma possível emboscada, economizando energia, enquanto as serpentes ativas buscam as presas ativamente, porém, também são capazes de fugir. Por esse fato, acidentes com serpentes ativas são menores, pois na ocasião de um predador, a serpente possui o principal hábito de correr, enquanto a “senta-e-espera” se mantém no local. Representantes de serpentes ativas são os animais do gênero *Micrurus*, as corais, enquanto que *Crotalus*, *Bothrops* e *Lachesis* são representantes de senta-e-espera, sendo elas as principais notificações no Brasil (Bisneto *et al.*, 2020; Pucca *et al.*, 2020; Shine; Li-Xin, 2002).

Portanto, os acidentes ofídicos são mais frequentes em áreas rurais, principalmente para trabalhadores rurais, como agricultores, lenhadores, pescadores, entre outros. Ademais, os acidentes ofídicos são mais comuns entre homens adultos, sendo que também são a maioria nos serviços rurais, além dos povos indígenas. Em especial, o Norte brasileiro é apontado como principal região de acidentes ofídicos, sendo refletido na quantidade de mata conservada, que pode em alguns casos dificultar o acesso ao tratamento, podendo aumentar os casos de mortalidade em situações em que o tratamento realizado ultrapasse 6 horas do incidente (Albuquerque *et al.*, 2013; Bisneto *et al.*, 2020; Pucca; Cerni; Janke; *et al.*, 2019). A letalidade dos acidentes depende

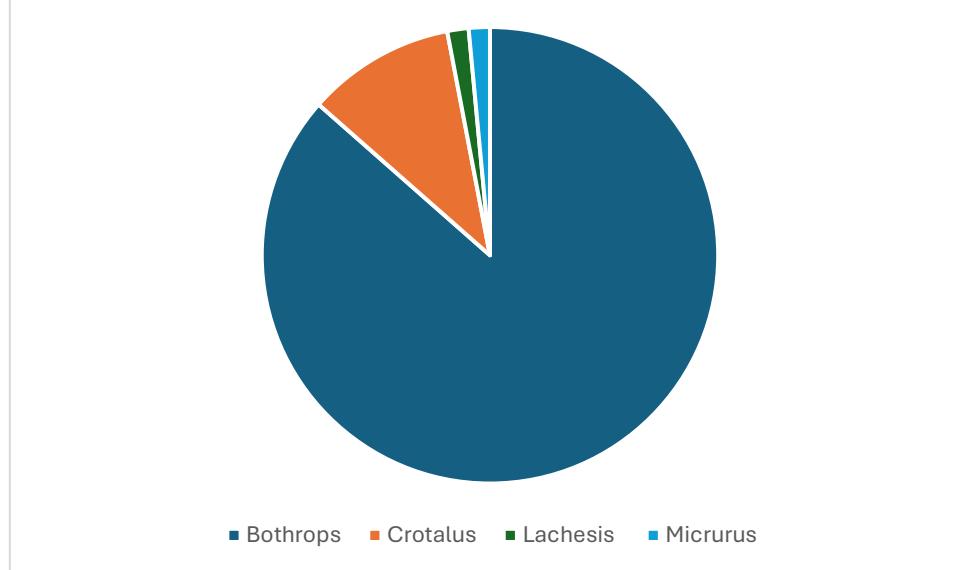
também da idade da vítima, tendo como principais grupos afetados crianças e idosos, devido a vulnerabilidade desses (Zdenek *et al.*, 2023).

As serpentes possuem um aparato inoculador capaz de inocular a peçonha, um conjunto de compostos nocivos capazes de desregular o metabolismo e gerar fisiopatologias como hemorragias, edema, necrose, rabdomiólise, lesão renal aguda, trombose, arritmias e outras (Albuquerque *et al.*, 2013; Silva De Oliveira *et al.*, 2020).

Devido ao crescimento exponencial de grandes centros urbanos, a invasão de serpentes no meio urbano acaba por acarretar mais casos de acidentes; visto isso, é notório que o crescimento também deve ser notado. Além disso, o crescimento populacional pode desempenhar um aumento no nível de casos. Em dez anos (Fig. 10) é notório um crescimento no número de notificações, começando em 2013 e terminando em 2023. Entretanto, no ano de 2019 houve um pico de notificações, seguido por uma depressão notada no gráfico, resultado da pandemia global da COVID-19, que se expandiu pelo Brasil no início de 2020, tendo reflexo direto no número de acidentes com serpentes (Bisneto *et al.*, 2024).

Os acidentes ofídicos no Brasil são causados majoritariamente por serpentes do gênero *Bothrops*, que são responsáveis pela maioria dos casos (Albuquerque *et al.*, 2013). Em comparação, os acidentes ofídicos por esse gênero representem aproximadamente 70% dos acidentes ofídicos no Brasil, sendo superior aos outros gêneros de importância, como *Lachesis*, *Micrurus* e *Crotalus*.

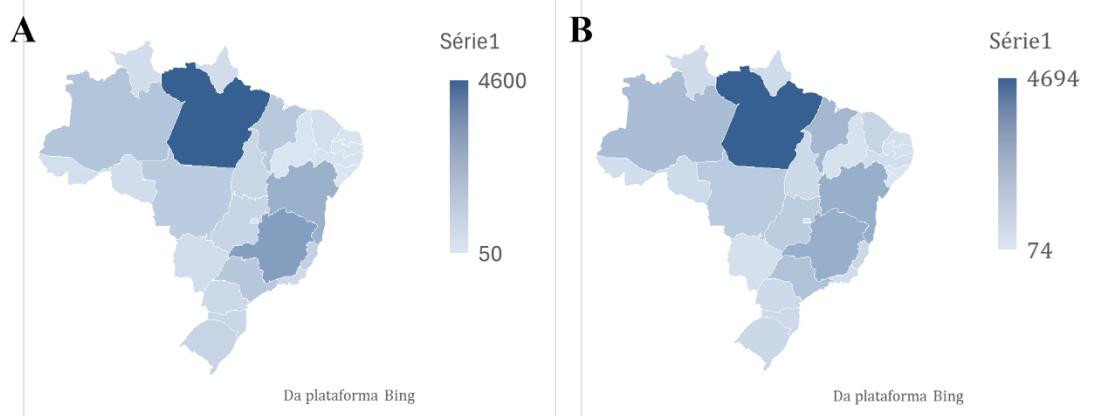
Figura 11. Notificação de acidentes ofídicos no Brasil em 2023 e seus respectivos gêneros.



Fonte: DATASUS.

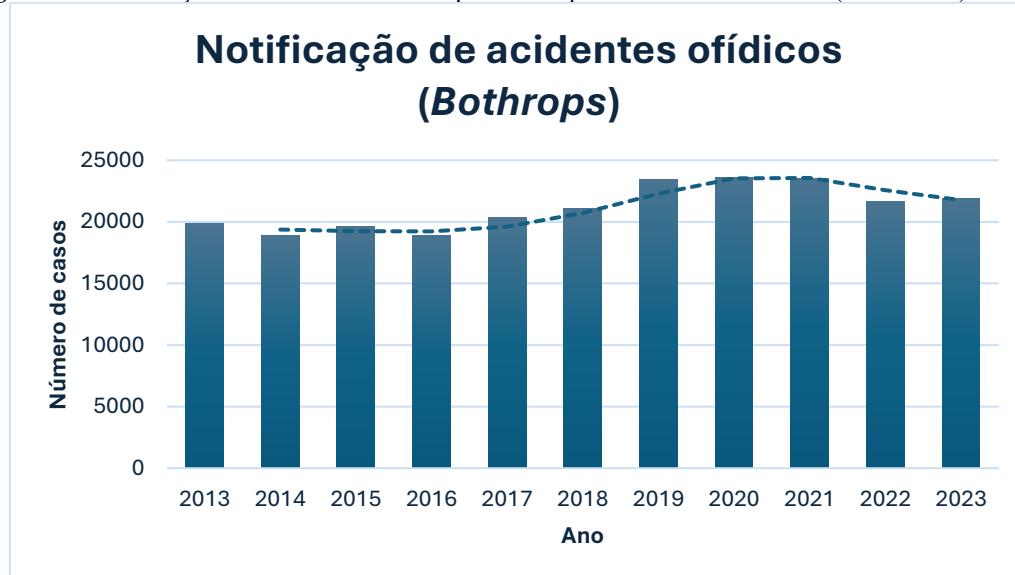
Para o gênero *Bothrops*, temos que a maioria dos acidentes ofídicos no Brasil ocorre no estado do Pará, na região Norte (Fig. 12). O Pará entre 2013 e 2023 se manteve como principal estado em notificações por acidentes com jararacas, principalmente *Bothrops atrox*, apontado como principal espécie epidemiológica na região da floresta Amazônica (Fig. 11) (Nascimento Da Costa *et al.*, 2020; Silva De Oliveira *et al.*, 2020). O mapa epidemiológico auxilia na observação da distribuição dos acidentes notificados pelo Brasil e das localizações de maiores e menores incidências ofídicas.

Figura 12. Mapa epidemiológico das notificações dos acidentes botrópicos em 2013 a 2023 no Brasil.



Fonte: DATASUS.

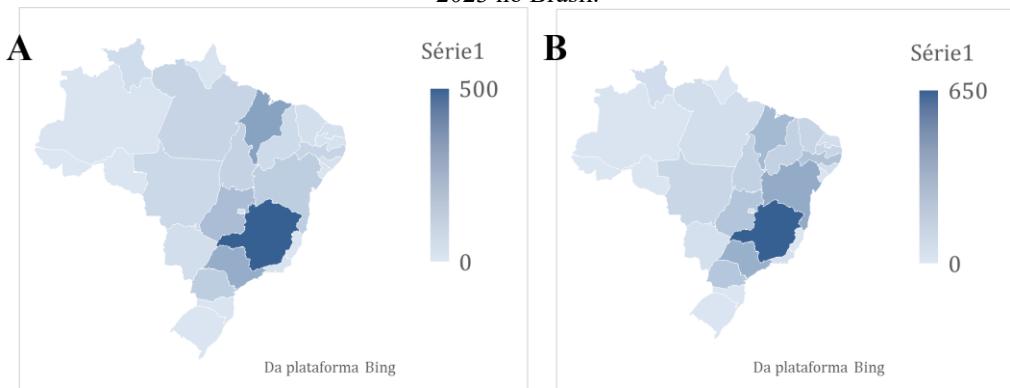
Figura 13. Notificação de acidentes ofídicos por *Bothrops* no Brasil em 10 anos (2013-2023).



Fonte: DATASUS.

Para cada gênero há uma distribuição diferente no número de casos. Os acidentes do gênero *Crotalus* ocorrem principalmente no estado de Minas Gerais, entre 2013 e 2023 (Fig. 13). Além disso, é notória a maior incidência nas regiões Sudeste e Nordeste (Fig. 13).

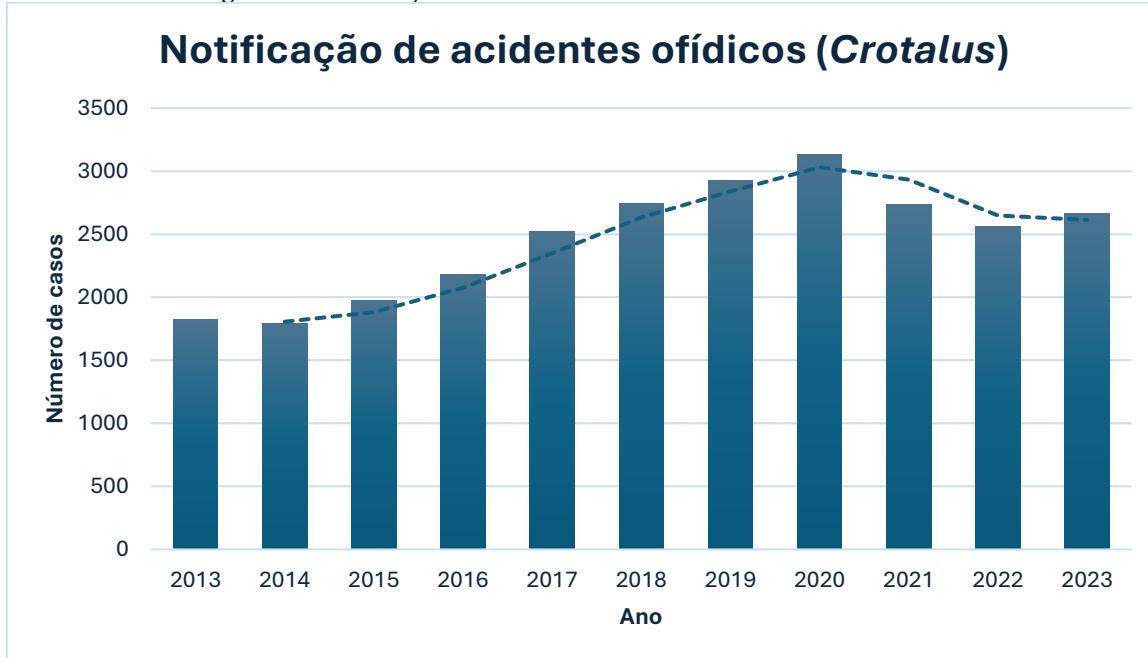
Figura 14. (A) Mapa epidemiológico das notificações de acidentes por *Crotalus* no ano de 2013 e (B) 2023 no Brasil.



Fonte: DATASUS.

O número de notificações por acidentes crotálicos no Brasil cresceu exponencialmente nos últimos anos (Fig. 14), porém, houve uma queda no ano de 2021, podendo ser gerado devido a pandemia que acometeu o Brasil nesse período, porém, ao contrário do esperado o ano de 2020, início da pandemia, obteve-se os maiores casos de notificação por acidentes crotálicos no Brasil em dez anos (Bisneto *et al.*, 2024).

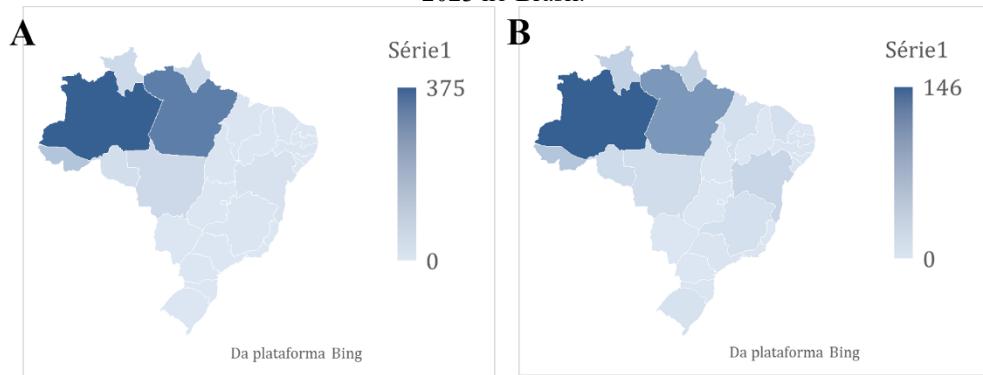
Figura 15. Notificação de acidentes crotálicos do ano de 2013 a 2023.



Fonte: DATASUS.

Para o gênero *Lachesis*, as surucucus, têm se que a maior parte dos acidentes ocorrem na floresta amazônica, mais especificamente nos estados do Amazonas e Pará, basicamente não gerando acidentes em estados da região Sul, Sudeste e Nordeste, ao nível de que não há notificação por acidentes com surucucus em alguns estados, como por exemplo no Mato Grosso do Sul no ano de 2023 e 2013 (Fig.13).

Figura 16. (A) Mapa epidemiológico das notificações de acidentes por *Lachesis* no ano de 2013 e (B) 2023 no Brasil.

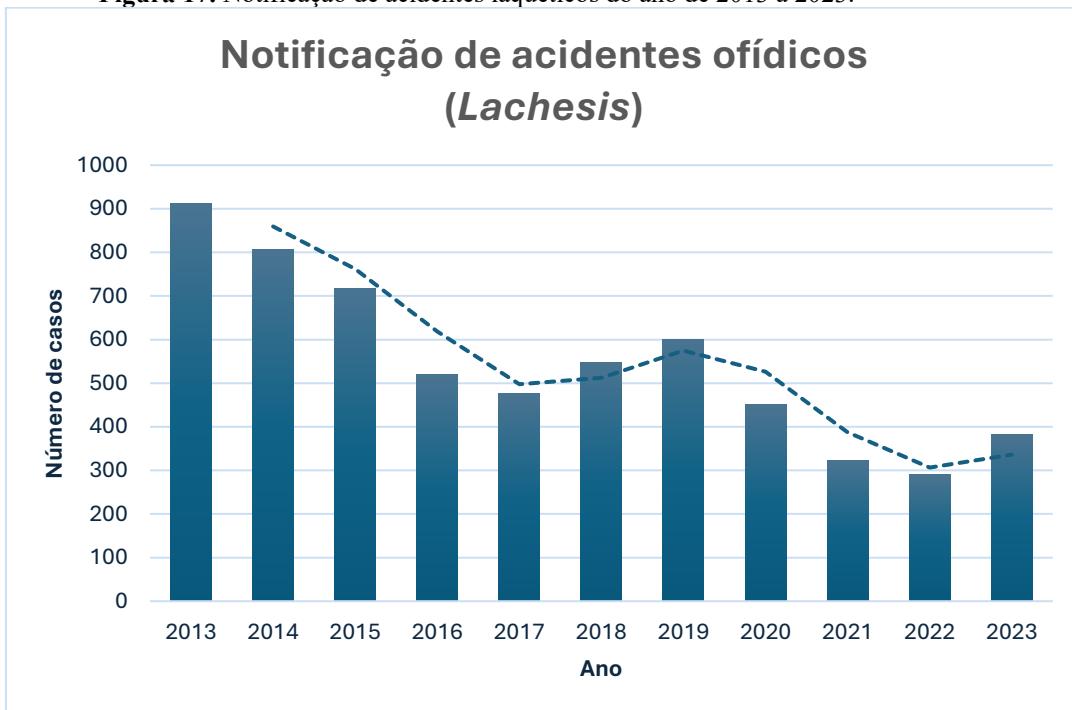


Fonte: DATASUS.

As surucucus são morfologicamente semelhantes às jararacas, até mesmo os aspectos clínicos ligados ao envenenamento de ambas as serpentes são semelhantes, podendo haver valores subestimados quanto às surucucus. Acidentes ofídicos envolvendo

essa serpente têm a tendência a diminuir, visto que em 2013 houve o maior número de notificações por esse gênero, obtendo os menores níveis em 2021 e 2022, prováveis resquícios da pandemia, já que os números voltaram a aumentar no ano de 2023 (Fig.15 e 16). Porém, como grande parte desses acidentes acontecem no Norte, a antropização pode estar ligada a diminuição dos casos , isso se dá pela distribuição dessa espécie, que ocorre apenas nas regiões mais ao norte do Brasil (Cardoso *et al.*, 2009). Outrossim, não houve migração dos acidentes para diferentes estados, o que mostra que a maioria das notificações há de permanecer na região de maiores índices.

Figura 17. Notificação de acidentes laquéticos do ano de 2013 a 2023.

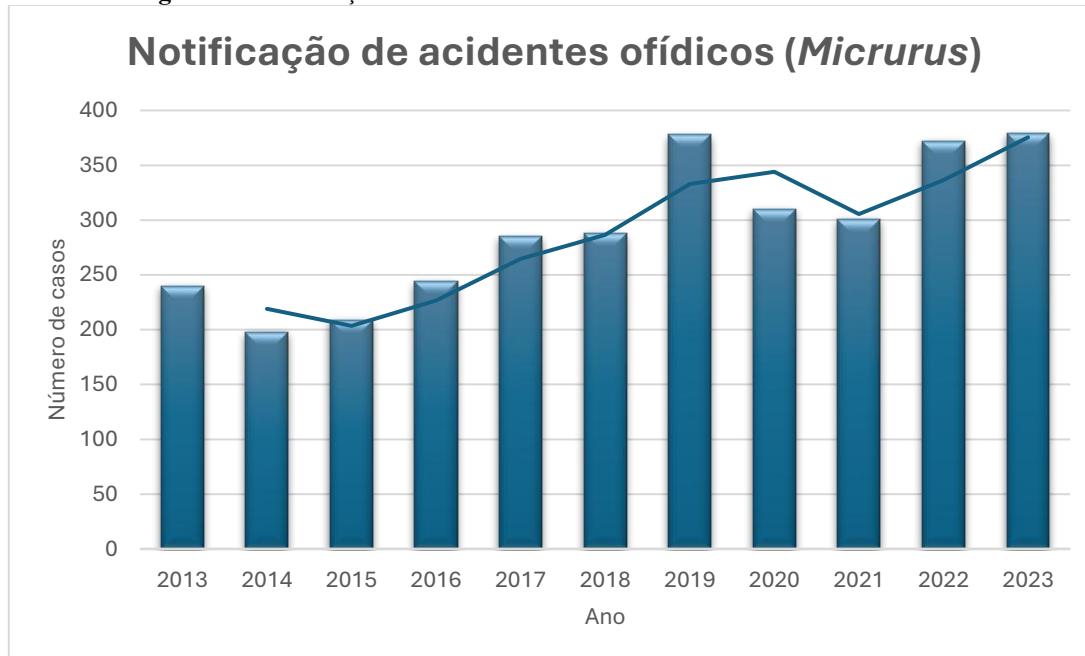


Fonte: DATASUS.

As *Micrurus* são os únicos representantes da família Elapidae no Brasil e no Novo Mundo. São famosas pela combinação de cores chamativas, que reúnem anéis vermelhos, brancos e pretos, porém também são facilmente confundidas com as falsas, que imitam o comportamento e as cores para evitar a predação. Entretanto, devido ao hábito de predação, essas serpentes raramente atacam seres humanos. Outro fator limitante é a anatomia da presa, que é pequena para uma mandíbula igualmente pequena, dificultando o ataque. Além disso, as corais possuem pouca capacidade de inoculação de peçonha, podendo acontecer picadas secas (sem a inoculação de peçonha) ou com pouca quantidade de peçonha, não sendo o suficiente para maiores danos. Os acidentes com esse

gênero no Brasil estão associados a 1% dos casos ofídicos por ano, entretanto, alguns desses acidentes ainda podem estar associados às corais falsas, podendo ainda ser menores do que o notificado (Bisneto *et al.*, 2020). De 2013 a 2023, foi observado aumento do número de casos, com uma depressão nos anos derivados da pandemia da COVID-19, entretanto, 2023 foi o ano de maior acidente com essas serpentes (Fig. 17 e 18).

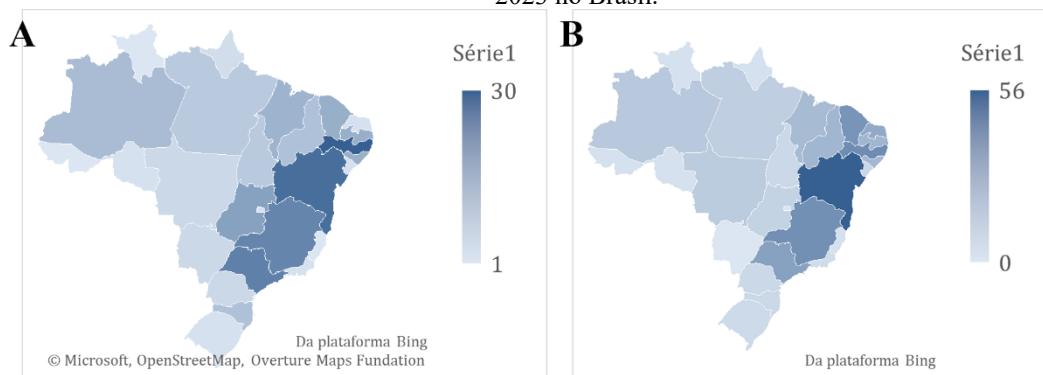
Figura 18. Notificação de acidentes com cobras corais do ano de 2013 a 2023.



Fonte: DATASUS.

O mapa epidemiológico associado aos acidentes nos mostra maior prevalência das notificações nas regiões Nordeste e Sudeste, com mais número de casos na Bahia e em Pernambuco. Embora os valores tenham aumentado, não houve migração dos casos para outras regiões ou estados, variando apenas entre os estados de maior incidência (Fig 19).

Figura 19. (A) Mapa epidemiológico das notificações de acidentes por *Micrurus* no ano de 2013 e (B) 2023 no Brasil.



Fonte: DATASUS.

Por fim, os valores epidemiológicos podem estar sendo subestimados, devido à ausência de notificações em localidades afastadas ou à notificação de serpentes não peçonhentas, como no caso das falsas corais, que facilmente são confundidas com as corais verdadeiras que são menos numerosas que as falsas corais (Bisneto *et al.*, 2020, 2024).

Para o gênero *Bothrops*, têm se que a maioria dos acidentes ofídicos no Brasil ocorre no estado do Pará, na região Norte. O Pará entre 2013 e 2023 se manteve como principal estado em notificações por acidentes com jararacas, principalmente *Bothrops atrox*, apontado como principal espécie epidemiológica na região da floresta Amazônica (Nascimento Da Costa *et al.*, 2020; Silva De Oliveira *et al.*, 2020). O mapa epidemiológico auxilia na observação da distribuição dos acidentes notificados pelo Brasil e das localizações de maiores e menores incidências ofídicas.

2.10 Epidemiologia dos acidentes com abelhas

A história das abelhas africanizadas começa com a hibridização de abelhas europeias e africanas para se adaptarem a uma maior produção e qualidade de mel, além da resistência a ambientes tropicais. Essa adaptação teve como base o cruzamento das espécies europeias (*Apis m. mellifera*) e africanas (*Apis m. scutellata*), resultando no híbrido encontrado em todas as regiões do Brasil (Ferreira *et al.*, 2012; Toledo *et al.*, 2018). Os experimentos realizados pelo pesquisador Warwick Kerr em 1956 trouxeram para o Brasil espécimes de *Apis m. scutellata*. As espécimes escaparam do laboratório e cruzaram com as espécies de *Apis m. mellifera* já introduzidas no Brasil, gerando os híbridos atuais que se adaptaram ao meio e se expandiram por quase toda a América do Sul e da América Central, a uma velocidade de 300 a 500 quilômetros por ano (Marques *et al.*, 2020; Michener, 1975). O acidente ocorreu em Rio Claro (SP) e ocasionou na invasão de uma espécie não endêmica a inúmeras regiões da América, chegando nos Estados Unidos por volta de 1990, onde as abelhas tiveram uma desaceleração na sua expansão devido ao inverno rigoroso da região (Pucca; Cerni; Oliveira; *et al.*, 2019).

As abelhas são animais peçonhentos não endêmicos do Brasil que se tornaram um problema de saúde pública (Ferreira *et al.*, 2012; Pudelka *et al.*, 2025). As abelhas apenas atacam um indivíduo quando ameaçadas (Pucca; Cerni; Oliveira; *et al.*, 2019; Toledo *et al.*, 2018). Apesar de ser um problema de saúde pública, as abelhas *Apis* representam

grande parte dos polinizadores, além de serem economicamente importantes devido à produção de mel, própolis, pólen, cera e geleia real (Ferreira *et al.*, 2012; Papa *et al.*, 2022). Todavia, as abelhas são capazes de atacar seres humanos e causar desequilíbrio fisiológico naqueles afetados por sua peçonha, podendo levar ao óbito, sendo essa a problemática envolvida (Cavalcante *et al.*, 2024; Pudelka *et al.*, 2025).

Apesar dos serviços que as abelhas proporcionam, elas também geram acidentes quando ameaçadas, devido ao seu comportamento defensivo, utilizando sua apitoxina para defender a colmeia; porém, acidentes com as abelhas africanizadas são mais frequentes (Cavalcante *et al.*, 2024). O envenenamento por abelhas gera uma série de sintomas subdivididos em quatro graus de acordo com a sintomatologia (Quadro 2).

Quadro 2. Grau de letalidade por acidentes com abelhas do gênero *Apis* de acordo com a sua sintomatologia.

Grau de letalidade por acidente com abelha de acordo com a sintomatologia	
Grau I	Reações inflamatórias locais, como dor, edema, eritema e prurido no local da picada.
Grau II	Reações de hipersensibilidade do tipo I que podem gerar urticária, prurido, angioedema, vômito e diarreia.
Grau III	Reação anafilática seguida por broncoaspiração e choque anafilático
Grau IV	Envenenamento sistêmico, fadiga, tontura, náuseas, vômito, diarreia, coma e problemas cardíacos, hepáticos e renais, juntamente com problemas hemolíticos, como rhabdomiólise e hemólise.

Fonte: Almeida, Ricardo Augusto Monteiro De Barros *et al.*, 2011; Pucca; Cerni; Oliveira; *et al.*, 2019.

Acidentes com abelhas aumentam a cada ano, sendo que alguns casos graves podem levar a óbito (Cavalcante *et al.*, 2024). Os dados epidemiológicos relacionados a *A. mellifera* mostram o aumento dos acidentes ao longo dos anos e sua letalidade (Kono *et al.*, 2021; Marques *et al.*, 2020). Em 2013 (Fig. 19) segundo o DATASUS, foram registrados 10.728 acidentes com abelhas no Brasil, enquanto em 2023 houve registro de 33.317 notificações (Fig. 18), um aumento superior a 210%. Nos últimos 10 anos (2013-2023), o aumento das notificações foi linear; porém, entre 2020 e 2021 houve uma diminuição no número de acidentes, o que pode ter sido ocasionado pela pandemia que ocorreu no Brasil nesse período. Sua incidência no Brasil em 2013 e em 2023 ocorre em maior parte no estado de São Paulo, seguido pelos estados de Pernambuco e Minas

Gerais, sendo que em 10 anos a maior parte dos acidentes se manteve concentrada em ambas as regiões (Fig. 18). A evolução dos acidentes ocasionados por essas abelhas no ano de 2023 se resume a 29.964 casos de cura, 115 óbitos pelo agravo e 10 óbitos por outra causa, enquanto em 2013 temos que de 10.648 notificações sendo que 10.050 tiveram cura, 35 foram levados a óbito e 3 óbitos foram causados por outra causa. A mortalidade envolvendo a picada de abelha tem diminuído, apesar da ausência de uma soroterapia adequada devido às complicações de síntese do antiapílico (Pucca; Cerni; Oliveira; *et al.*, 2019; Toledo *et al.*, 2018).

Figura 20. Notificação de acidentes com abelhas no Brasil em 10 anos (2013-2023).



Fonte: DATASUS.

Figura 21. (A) Mapa de notificação de acidentes com abelhas no Brasil em 2013 e (B) 2023.



Fonte: DATASUS.

A letalidade do envenenamento é também determinada pela quantidade de picadas que o indivíduo sofreu, podendo se enquadrar no Grau IV, envenenamento sistêmico independente de reações do sistema imunológico, que apenas ocorre em casos severos por múltiplas picadas (Pucca; Cerni; Oliveira; *et al.*, 2019; Pudelka *et al.*, 2025). No envenenamento sistêmico, a ativação de mediadores pró-inflamatórios, como as citocinas,

derivadas do dano tecidual e sistêmico, pode causar complicações e, em alguns casos, levar ao coma ou ao óbito, gerado por disfunção em diversos sistemas, como cardiovascular, neural e motor (Almeida *et al.*, 2011).

2.11 Origem da soroterapia

O ofidismo é um problema de saúde pública devido à sua mortalidade e frequência (Silva De Oliveira *et al.*, 2020). Apesar de as serpentes peçonhentas representarem apenas 20% das espécies de serpentes conhecidas no mundo, elas ainda representam um problema de saúde pública, reconhecido pela OMS (Organização Mundial de Saúde), além de serem consideradas uma das doenças tropicais negligenciadas (Albuquerque *et al.*, 2013; Luna; Da Silva; Pereira, 2011). O Brasil é um dos países com maior ocorrência de acidentes, possuindo 30.000 acidentes por ano, assim como o Vietnã, que ocupa o terceiro lugar. De acordo com a GSI (The Local Snake Bite Initiative), a mortalidade associada ao ofidismo equivale a mortalidade gerada pela Doença de Chagas, cólera, leishmaniose, dengue e esquistossomose (Luna; Da Silva; Pereira, 2011).

A primeira linha de defesa contra o ofidismo é a soroterapia (Menegucci *et al.*, 2019; Silva De Oliveira *et al.*, 2020). O soro antiofídico é um soro produzido e extraído de cavalos hiperimunizados a toxinas de serpentes, sendo o único tratamento específico para o ofidismo. O soro ainda pode ser produzido em outros animais imunizados, como ovelhas, burros ou camelos, porém o mais comum é que sejam utilizados cavalos (Pucca; Cerni; Janke; *et al.*, 2019). No início do século XX, Vital Brasil descreveu pela primeira vez a terapia específica, ou seja, a produção de um soro monovalente para tratamentos ofídicos específicos, sendo apenas em 1889 os primeiros testes com cavalos hiperimunizados por peçonha de *Bothrops jararaca* (Squaiella-Baptistão *et al.*, 2018).

O soro antiofídico foi descrito pela primeira vez em 1895; porém, o uso de anticorpos começou em 1890, quando Emil von Behring e Shibasaburo Kitasato desenvolveram um tratamento para induzir imunidade ao tétano (*Clostridium tetani*). Tendo sucesso, o tratamento experimental surgiu a partir da imunização de ratos com sangue de coelhos imunizados com uma cultura inativada. Depois que o sangue foi inoculado nos coelhos, foi injetada a cultura de células ativas de *C. tetani*, comprovando a imunidade. O mesmo foi realizado com cepas de *Corynebacterium diphtheriae*, causador da difteria, mas desta vez, ao invés de ratos foram usados porquinhos-da-índia (Pucca; Cerni; Janke; *et al.*, 2019). Com o sucesso do tratamento, Albert Calmette foi convidado por Louis Pasteur para trabalhar consigo no Instituto Pasteur, com o objetivo

de proteger a população contra as enfermidades da época, a raiva e a varíola. Calmette tentou em seus experimentos produzir uma resistência inata às toxinas de serpentes, porém seu primeiro sucesso foi em 1984, ao produzir um soro antiofídico a partir de coelhos, que era capaz de neutralizar as toxinas da espécie *in vitro* e *in vivo*. Na época, ainda se acreditava que o soro era eficaz contra todas as espécies de serpentes, porém outros estudiosos comprovaram sua ineficácia contra diferentes espécies (Pucca; Cerni; Janke; *et al.*, 2019; Squaiella-Baptistão *et al.*, 2018). Graças ao pesquisador Vital Brazil que o soro específico e o polivalente foi criado. Vital Brazil, desde 1895, comprovou a ineficácia do soro antiofídico para diferentes espécies de serpentes, ele produziu o primeiro soro antibotrópico e anticrotálico, transformando a fazenda Butantan em Instituto soroterápico em 1901. Ele foi o primeiro pesquisador a criar um soro polivalente e a registrar o primeiro caso de cura de um indivíduo picado por uma jararaca (Figura X.) (Squaiella-Baptistão *et al.*, 2018).

No Brasil, o Instituto Butantan, Instituto Vital Brasil e a Fundação Ezequiel Dias são os principais responsáveis pela produção e distribuição do soro específico. O processo de síntese do soro permanece um problema, pois a produção em larga escala é de alto custo (Jenkins; Laustsen, 2020). Além disso, a quantidade de soro utilizada para imunização é elevada, o que exige trabalho recorrente e eleva o custo de sua síntese (Jenkins; Laustsen, 2020; Pucca; Cerni; Janke; *et al.*, 2019). Ademais, além do custo de produção em larga escala, o tempo de síntese de uma ampola de soro antiofídico ainda é um obstáculo a ser superado, assim como o teste de qualidade, que em alguns países se mostrou inexistente ou questionável (Jenkins; Laustsen, 2020).

Os soros antiofídicos distribuídos no Brasil são específicos para os gêneros de interesse médico, sendo eles: *Bothrops*, *Lachesis*, *Micrurus* e *Crotalus*. O soro antiofídico para *Bothrops* integra os anticorpos de *B. jararaca*, que corresponde a 50% do soro, *B. moojeni*, *B. jararacuçu*, *B. neuweidi* e *B. alternatus*, todos sendo 12,5% da composição total do soro antiofídico. Alguns soros antiofídicos podem ser polivalentes, ou seja, contêm os anticorpos de mais de uma espécie, ou mais de um gênero de serpente, como no caso do soro antibotrópico e anticrotálico, sendo útil em casos emergentes em que não se há conhecimento sobre o tipo de serpente que gerou o acidente (Bernarde *et al.*, 2021).

2.12 Tratamento dos acidentes com escorpiões

O escorpionismo é a denominação clínica para o envenenamento por algum escorpião peçonhento (Scussel *et al.*, 2025). O envenenamento de grau I está presente em

aproximadamente 97% dos acidentes notificados. Grau II apresenta febre, calafrios, suor excessivo, náuseas e vômitos, além de diarreia, priapismo e hipertensão. Em Grau III os sintomas cardiovasculares, respiratórios e neurológicos vão estar presentes, sendo casos de envenenamento sistêmico grave presente em apenas 3% dos acidentes (Aksel *et al.*, 2015; Yilmaz *et al.*, 2013).

O escorpionismo é um problema de saúde pública, principalmente em países tropicais e subtropicais, que apresentam as condições ideais para esses artrópodes (Dehghani; Arani, 2015). Nas regiões do Norte da África, América Latina, Índia e Oriente Médio os escorpiões são uma problemática a ser resolvida, pois, além de mais ocorrências, o escorpionismo varia de acordo com variações geográficas e infligem mudanças de gravidade e incidência (Aksel *et al.*, 2015). Áreas rurais são as regiões de maior impacto, pois, em regiões de grande atividade agrícola, os incidentes se mostram com maior frequência, além da dificuldade de acesso a unidades de saúde, provocando o agravamento dos casos de envenenamento sistêmico (Alahyane *et al.*, 2024).

O tratamento para escorpiões varia, sendo comum em algumas regiões, como o Irã, apresentarem tratamentos utilizando como base a medicina tradicional, como a sangria, para a retirada da peçonha do organismo retirando também parte do sangue, realizado por sucção ou cortes próximos ao local afetado (Dehghani; Arani, 2015). Além disso, outros tratamentos pouco invasivos são realizados, como a queima da pele afetada, com o objetivo de comprometer os componentes nocivos com calor, contudo, o uso de compressa fria tem se mostrado útil como efeito analgésico local, visto que a dor representa 97% dos acidentes notificados, porém, apenas a utilização de soro antiescorpiônico é comprovado como método de tratamento fundamental para acidentes escorpiônicos (Aksel *et al.*, 2015; Dehghani; Arani, 2015). Porém, o uso do soro antiescorpiônico é a via de tratamento primária contra o escorpionismo.

O soro antiescorpiônico deve ser aplicado como primeira via de tratamento no escorpionismo. O soro é aplicado de acordo com a gravidade do envenenamento, podendo ser re aplicado se a dose for permitida pela idade e peso da vítima. O soro antiescorpiônico, porém, atua principalmente sobre compostos de maior massa molecular, não afetando grande parte dos peptídeos, os principais responsáveis pelo envenenamento sistêmico (Rein, 2025; Rocha Soares *et al.*, 2012).

Além do soro antiescorpiônico, outros fármacos são amplamente estudados e recomendados, como o paracetamol, para efeito analgésico, além de compressa fria e lidocaína, que se mostrou mais eficiente do que o paracetamol (Aksel *et al.*, 2015).

2.13 Tratamento dos acidentes com serpentes

As serpentes são animais peçonhentos que, há muitos anos, são vistos como a personificação do mal (Albuquerque *et al.*, 2013). Os acidentes ofídicos afetam pessoas no mundo inteiro, sendo variável o tratamento, dependendo da espécie de serpente (Silva De Oliveira *et al.*, 2020).

O tratamento por acidentes ofídicos deve ser iniciado logo depois da picada, como manter o indivíduo em repouso e com a área lesionada sem mobilidade (Menegucci *et al.*, 2019). O uso de torniquete, prática muito utilizada no passado, não é recomendado, visto que a toxina deve ser diluída no corpo e não concentrada, podendo haver perda do membro em casos de uso prolongado. O local, se possível, deve ser higienizado com o intuito de diminuir ou impedir a proliferação de micro-organismos que podem causar infecção secundária, além de manter o membro afetado elevado, de preferência na altura do coração (Albuquerque *et al.*, 2013). Apesar de todos os cuidados, o único tratamento amplamente eficaz e conhecido é utilizar o soro antiofídico específico (Squaiella-Baptistão *et al.*, 2018).

A aplicação do soro é feita de acordo com a gravidade do envenenamento e com o peso da pessoa afetada (Pucca; Cerni; Janke; *et al.*, 2019). Na maioria dos casos, como o principal sintoma é associado a mudanças na coagulação sanguínea, é aplicada uma vacina antitetânica, além de medicamentos para dor e soluções isotônicas. Em alguns casos são utilizados antibióticos indicados para infecção e o uso de diuréticos e natriuréticos é discutido para avaliar o benefício para controle da LRA (Lesão Renal Aguda), porém pouco utilizado (Albuquerque *et al.*, 2013). Anti-histamínicos foram utilizados no tratamento do envenenamento de *Erythrolamprus aesculapii*, uma cobra coral, para o tratamento de casos alérgenos (Menegucci *et al.*, 2019). Algumas plantas de interesse são estudadas com o intuito de serem utilizadas como tratamento antiofídico, como a *Casearia mariquitensis*, porém, nenhum fármaco foi produzido (Panfoli *et al.*, 2010).

Os tratamentos podem variar de acordo com o gênero da serpente, sendo mais comum em espécies do gênero *Bothrops* e *Lachesis* medicamentos que regulam a coagulação sanguínea e a inflamação sistêmica, podendo causar rabdomiólise e LRA em ambos os casos, além de efeitos neurotóxicos, mais comuns no gênero *Crotalus*, devido a presença da crotoxina, uma potente neurotoxina (Albuquerque *et al.*, 2013; Bernarde *et al.*, 2021; Santos Barreto *et al.*, 2017). Do gênero *Micrurus*, seus principais componentes

se destacam pela cardiototoxicidade, inflamação e edema. Em alguns casos, anti-histamínicos e anti-inflamatórios são amplamente utilizados para reduzir os sinais de inflamação e alergia. (Menegucci *et al.*, 2019).

2.14 Tratamento dos acidentes com abelhas

Os acidentes apílicos no Brasil causaram 117 mortes no país no ano de 2023, segundo o DATASUS. As abelhas são animais peçonhentos não endêmicos do Brasil, introduzidas durante os anos de 1950, quando se formaram os híbridos atuais, cujas propriedades da peçonha são semelhantes, porém, com um comportamento defensivo mais alto que as abelhas europeias, antes já citadas. Por esse motivo, essas abelhas estão frequentemente envolvidas em casos de envenenamento em humanos, podendo causar, nos piores casos, alergias, anafilaxia ou morte (Guzman-Novoa *et al.*, 2020).

As abelhas são animais sociais capazes de atacar individualmente ou em grupo para proteger a colmeia, onde estão armazenados a comida, as larvas e, principalmente, a abelha rainha. As abelhas híbridas possuem esse comportamento semelhante as abelhas africanas, mostrando um comportamento mais defensivo e agressivo. Apenas a abelha-rainha, por possuir um ferrão liso, é capaz de ferroar inúmeras vezes. Sendo assim, casos de múltiplas ferroadas ocorrem somente em casos de numerosas abelhas em ataque, sendo o agravo notificado devido ao agravo do envenenamento individual ou ao agravo causado por múltiplas ferroadas, que ocorre geralmente próximo à colmeia ou quando há um enxame de abelhas próximo (Guzman-Novoa *et al.*, 2020).

O principal tratamento para casos por envenenamento por serpentes, escorpiões e lagartas possuem como cuidado primário a soroterapia, que consiste em anticorpos de cavalos hiper imunizados pelas toxinas decorrentes do seu envenenamento. Essa característica não é aplicável a picadas com abelhas, visto que uma soroterapia ainda não é comercializada e, portanto, não é aplicável. Porém, um soro antiapílico está em desenvolvimento desde o começo dos anos 2000, criado para inibir os principais compostos da peçonha de *Apis*, a melitina e a PLA2, responsáveis pelos fatores alérgenos (Barbosa *et al.*, 2021; Marques *et al.*, 2020).

O tratamento é baseado nos sintomas decorrentes do envenenamento. No caso de um choque anafilático medicamentos como adrenalina são utilizados, para controle do sistema imunológico mas também para tratamento de disfunções cardíacas graves (Toledo *et al.*, 2018). Atualmente, o tratamento ainda se resume à aplicação de anti-histamínicos, corticoides e epinefrina, sendo que para envenenamento sistêmico são utilizados

medicamentos para combater os aspectos clínicos observados, enquanto que o tratamento para casos alérgicos é principalmente anti-histamínico e epinefrina (Barbosa *et al.*, 2021). Ademais, a síntese de um soro ou de um tratamento específico para inibir os fatores alérgicos é de suma importância para evitar óbito em casos de agravo por envenenamento.

2.15 Plantas para tratamento dos acidentes com toxinas animais

A soroterapia é o único tratamento viável contra a picada de serpentes peçonhetas, sendo o soro antiofídico um tratamento imunoterápico específico. Apesar de ser o tratamento mais utilizado, a soroterapia possui determinadas limitações acerca do tratamento, sendo elas reações adversas, como o choque anafilático, doença do soro e reação pirogênica, podendo levar o indivíduo à sensibilização devido à quantidade de proteínas não imunoglobulinas altamente concentradas em toxinas animais. Em suma, vários estudos demonstraram o uso de substâncias extraídas de extratos vegetais no tratamento de acidentes ofídicos, destacando metabólitos bioativos produzidos por plantas com propriedades medicinais. Esses componentes atuam inativando ou neutralizando as atividades da peçonha das serpentes. (Kumar *et al.*, 2025).

As plantas de interesse médico com propriedade antiofídicas podem ser específicas para determinados sintomas ou mesmo determinados compostos, como no caso dos extratos capazes de inibir a ação da enzima PLA2 (Carvalho *et al.*, 2013) ou mesmo para efeitos secundários derivados do envenenamento, como infecção secundária (Vasudev *et al.*, 2021).

Do ponto de vista econômico é notório que o uso da medicina tradicional surge do conhecimento comum, porém ela é enraizada principalmente na necessidade. Visto que a maioria dos acidentes ofídicos são gerados em áreas rurais mais afastadas de centros urbanos é notório os principais afetados são trabalhadores, parte da população mais carente de infraestrutura e de condições básicas de saúde, sendo perceptível que o uso do soro antiofídico por vezes é mais difícil para determinadas áreas, tanto sua distribuição como sua localização, surgindo disso a necessidade de métodos tradicionais (Mogha *et al.*, 2022). Grande parte da prática com plantas utilizadas na medicina tradicional é derivada do conhecimento indígena, sendo estimado pela OMS que ainda 80% da população mundial depende de plantas para o tratamento de enfermidades, devido à falta de serviços públicos de saúde (Kumar *et al.*, 2025; Upasani *et al.*, 2017).

Parte da metodologia que inclui fitoterapia para o tratamento de picadas de serpentes é a aplicação de folhas, sucos da planta, pastas, além da mastigação de partes das plantas, aplicação de folhas aquecidas, decocção, entre outros. Além disso, o tratamento pode incluir mais de um componente principal, não se limitando a uma espécie orgânica (Upasani *et al.*, 2017).

O conhecimento sobre extratos vegetais remonta a tempos antigos. Nesse contexto, vários grupos de plantas são exploradas devido a riqueza de compostos secundários, como flavonóides, polissacarídeos e outros, sendo exploradas desde extratos produzidos pelas raízes, folhas e tronco, assim como látex, sementes, bulbos, rizoma e frutos (Carrera-Fernández *et al.*, 2023; De Souza *et al.*, 2024; Félix-Silva *et al.*, 2017). Os métodos de utilização desses compostos variam, sendo mais comuns maceração, infusão, decocção e cataplasma, com administração principalmente oral e local, principalmente para pomadas caseiras (Carrera-Fernández *et al.*, 2023)

É de sabedoria que raízes de *Ophiorrhiza mungo*, *Gymnema sylvestre*, *Peristrophe bicalyculata*, *Cucumis colosynthis*, *Gloriosa Superba*, *Alangiumsi salvifolium*, *Enicostemma axillare* e *Aristolochia indica* são aplicadas em diferentes áreas do mundo em picadas de espécies de serpentes, além de que algumas são aplicadas em acidentes envolvidos com espécies específicas, como a *Azadirachta indica* utilizada contra picadas de víboras. Em 1921, foi publicado um antídoto com base vegetal, que foi testado sem comprovação de sua eficácia. Algumas espécies são conhecidas por inativar neurotoxinas pós-sinápticas, como no caso de uma espécie de cúrcuma para tratamento de picada de *Naja naja siamensis*. Extratos de origem alcoólica de *Mimosa pudica* inibem a miotoxicidade e os efeitos letais causados pelas enzimas de *Naja kaouthia*.

No Brasil, têm se como representantes as espécies das famílias Euphorbiaceae, Asteraceae, Apiaceae, Rubiaceae, Fabaceae e outras (De Souza *et al.*, 2024; Saravia-Otten *et al.*, 2022). O gênero *Jatropa*, da família Euphorbiacea é conhecido por seu uso popular em tratamentos específicos de envenenamento, principalmente com picadas de escorpião, mas também para picadas de serpentes e aranhas, mostrando um efeito potente contra a inflamação (De Souza *et al.*, 2024). A *Aristolochia elegans* da família Aristochiaceae, *Bouvardia ternifolia*, da família Rubiaceae e *Mimosa tenuiflora*, da família Fabaceae demonstraram efeito *in vivo* e *in vitro* capaz de aumentar o valor de DL₅₀ e controlar a contração do íleo (Carrera-Fernández *et al.*, 2023).

Entretanto, o uso de plantas medicinais para o tratamento de envenenamento de animais peçonhentos, sendo serpentes, escorpiões, aranhas, lagartas e outros, ainda é limitado e pouco conhecido sobre as propriedades específicas dos extratos.

2.16 Fisiopatologia e aspectos clínicos do envenenamento por escorpiões

Acidentes com escorpiões eventualmente podem levar a casos severos (Mohammed; Herrera; Kioka, 2025). A lesão local por escorpiões é pequena, levando em consideração a presença de acidentes gerados por picadas secas, mas também a ausência de componentes na peçonha que tenham grande efeito necrosante. Diferentemente de picadas de serpentes, como as jararacas ou pico-de-jaca, que apresentam grande lesão local gerada pelas presas, os escorpiões não possuem um efeito local imediato tão persistente ou notório, sendo devido ao tamanho de seu aguilhão e às diferenças claras na sua peçonha.

A peçonha de escorpiões é um coquetel químico que gera uma cascata bioquímica sinalizadora inflamatória, gerada por perturbações fisiológicas. A picada de escorpião libera muitas toxinas moduladoras de canais, como α e β toxinas que afetam os canais iônicos, como os de K^+ , Na^+ e Cl^- , importantes para a regularização da polaridade celular e para a bioatividade celular. As toxinas moduladoras de canais iônicos podem prolongar o tempo de despolarização, com efeitos neurotóxicos potentes, como na sinapse neural, na produção de GABA (ácido gama-aminobutírico) e de óxido nítrico, endotelina e neuropeptídeo Y, com todos esses fatores favorecendo cascatas inflamatórias, podendo gerar paralisia e ativar síndromes neuromusculares (Godoy *et al.*, 2021). As demais toxinas são, em sua maioria, toxinas não específicas, mas possuem efeitos hemolíticos, que ativam fatores inflamatórios e apoptóticos (Evans *et al.*, 2019).

Manifestações cardiorespiratórias, choque cardiogênico e edema pulmonar são frequentemente as causas mais comuns associadas à morte por envenenamento por escorpião, enquanto a sintomatologia mais comum se resume à dor local e sensação de queimação, ocorrente em 95,1% dos envenenamentos, sendo o primeiro e principal sintoma analisado e podendo persistir por até 15 horas após o acidente. Manifestações gastrintestinais, como diarreia, vômito, náuseas e dor abdominal, fazem parte do envenenamento sistêmico, sendo a dor abdominal associada à ação das toxinas no pâncreas (Aksel *et al.*, 2015; Cardoso *et al.*, 2009).

Grande parte da gravidade das picadas de escorpiões vem dos componentes neurotóxicos liberados, que atuam em diferentes sistemas do organismo. Como esses

componentes atuam em receptores variados, um indivíduo afetado pode apresentar variações nos sintomas, pois, ora atuam nos receptores de acetilcolina, ora nos dá adrenalina e outros, estando relacionado aos efeitos adrenérgicos e colinérgicos. Por esse motivo, a variação da PA (pressão arterial) pode ser um fator constante. (Cardoso *et al.*, 2009; Godoy *et al.*, 2021).

2.17 Fisiopatologia e aspectos clínicos do envenenamento por serpentes

O mecanismo de ação da peçonha de serpentes brasileiras alternam de acordo com o gênero, podendo variar interespecificamente, intraespecificamente e ontogeneticamente (Jia *et al.*, 2025). Os aspectos clínicos e parte da análise fisiopatológica é separada de acordo com os principais gêneros de ocorrência, sendo eles anteriormente citados. Para início, em basicamente todos os casos de envenenamento com serpentes há dor local e dano tecidual devido a inserção das presas no indivíduo, tendo em primeiro momento a ação dos mecanorreceptores e agentes inflamatórios como os mastócitos, liberando histamina e serotonina para aumentar o fluxo sanguíneo na área afetada e a ação de citocinas, como a IL-1 e a IL-6. Sendo assim, no primeiro momento o dano tecidual pode gerar uma leve inflamação, reação que pode ocorrer em todos os casos ofídicos (Albuquerque *et al.*, 2013). Em um segundo momento há ação dos compostos presentes na toxina, sendo eles variáveis.

Em acidentes botrópicos, há uma variedade de compostos inflamatórios, que de uma vez podem causar uma atividade inflamatória aguda, gerada por compostos como PLA2s, esterases, proteases, lectinas e outros. Em *Bothrops* há principalmente atividade hemorrágica, sendo associadas a compostos como hemorraginas e metaloproteinases, onde se concentra a maioria dos compostos, como anteriormente citado, as metaloproteinases ocupam grande parte dos componentes da peçonha, sendo elas principalmente do grupo P-III, que degradam o tecido conjuntivo e rompem vasos sanguíneos causando uma hemorragia, além de terem ação contra as protrombinas, evitando a coagulação num primeiro momento. Porém, estudos apontam que, além da hemorragia, pode ocorrer trombose, podendo levar o indivíduo a problemas graves, como o AVC, onde ocorre coagulação do sangue em diferentes partes do corpo no envenenamento sistêmico. Isso se dá pela composição da peçonha, que possui componentes capazes de ativar o Fator X, a protrombina e o fibrinogênio. No entanto, mais pesquisas indicam que os efeitos hemorrágicos e trombólicos ocorrem em momentos

diferentes, tornando o tratamento ainda mais difícil quando realizado após horas do envenenamento.

O quadro clínico característico de acidentes botrópicos são: sangramento no local lesionado na maioria dos acidentes, edema e equimose que podem se desenvolver para outras partes anteriormente não afetadas, em caso de demora do tratamento, bolhas, linfonodomegalia, hemorragia, podendo se apresentar no caso de envenenamento sistêmico por muitas partes do corpo, incluindo cérebro, inflamação, hematúria, lesão renal aguda, necrose, abscesso, síndrome compartimental e déficit funcional. O envenenamento sistêmica se expande não apenas ao local lesionado, mas também a outras frações do corpo, podendo levar ao óbito e retardar a recuperação do indivíduo.

Em acidentes crotálicos há principalmente a atuação da crotoxina, visto que, no Brasil apenas há casos epidemiológicos de uma espécie, *Crotalus durissus*, e seu principal composto é a crotoxina, um composto capaz de gerar efeitos neurotóxicos que podem levar a paralisia e problemas respiratórios, visto que é um composto capaz de inibir a liberação de acetilcolina em receptores nervosos, gerando uma ação neurotóxica. Apesar disso, outros compostos como a crotamina e até mesmo a crotoxina se mostraram capazes de causar danos no músculo, uma atividade miotóxica presente em grande proporção próximo ao local de lesão. Encontrada em aproximadamente 40% dos acidentes, uma ação coagulante semelhante a acidentes botrópicos é notável em acidentes crotálicos, em quase a maioria dos acidentes, podendo evoluir também a uma lesão renal aguda, característica também do acidente crotálico.

As manifestações clínicas de *Crotalus* são caracterizada por: lesão tecidual, náuseas, cefaleia, vômitos, fácies miastênica, flacidez na musculatura da face, gerada principalmente pela crotoxina, dor muscular, hematúria, lesão renal aguda e incoagulabilidade sanguínea. Os sintomas neurotóxicos aparecem nas primeiras 6 horas do envenenamento e podem evoluir a um envenenamento sistêmico característico, em que há persistência dos sintomas que podem levar a complicações fisiológicas.

Os acidentes laquéticos se assemelham muito aos acidentes botrópicos, pois a composição da peçonha de ambos os gêneros se assemelha em proporção, levando a parte da sintomatologia analisada sendo presente em ambos os envenenamentos. Foi identificada uma ação proteolítica, produzindo uma lesão tecidual, além da lesão gerada pela mordida em si, pois nos constituintes da peçonha foram encontradas proteases, cuja ação foi confirmada in vitro, tanto em *Bothrops* quanto em *Lachesis*. Além disso, a ação das proteases pode levar a uma resposta inflamatória aguda, decorrentes também da

hidrólise das proteínas celulares, além de bolhas e, em alguns casos, necrose. Hemorragias são comumente encontradas nesses acidentes, assim como em acidentes botrópicos, gerado pela metaloproteinases, principalmente do tipo P-III com uma atividade *trombina-like*, que impede a coagulação sanguínea, podendo gerar uma hemorragia mais comumente encontrada no trato gastrointestinal e em poucos casos acontece uma hemorragia intracraniana. A peçonha também apresenta atividade coagulante gerada pela ativação do Fator X, o que pode originar patologias como a LRA ou AVC. Os efeitos antagônicos, no entanto, podem não acontecer em um mesmo momento, tendo como primeira ação a incoagulação sanguínea, para depois evoluir para um caso de formação de trombos devido à coagulação sistêmica. A problemática envolvida é a administração de fármacos que podem piorar o quadro clínico, pois os efeitos são antagonistas (Ferrareis *et al.*, 2024).

A atividade miotóxica foi analisada pela presença de compostos como a PLA₂, hialuronidases e proteases. Ação neurotóxica foi descrita como um dos aspectos dos envenenamentos, pois os pacientes sofrem de bradicardia, hipotensão arterial sistêmica, tonturas, escurecimento da visão, hiper salivação, cólicas abdominais e alterações na sensibilidade local a lesão e nos sentidos ligados a gustação e olfato, porém, nenhuma fração da peçonha foi caracterizada. Na análise dos sintomas de dois pacientes foi analisado estado de torpor nas primeiras horas após o envenenamento, porém, não há um estudo sobre a ação dos componentes de *Lachesis*.

Acidentes com *Micrurus* têm como característica quase que exclusiva uma ação neurotóxica potente capaz de gerar imobilização, parada respiratória ou falha cardíaca. Esses componentes podem ser classificados em dois tipos: NTX (neurotoxinas) pré-sinápticas, que impedem a liberação de acetilcolina, e NTXs pós-sinápticas, que atuam como inibidores competitivos dos receptores colinérgicos. Um exemplo de NTX é o 3FTx, uma proteína muito comum na peçonha do gênero, capaz de interagir com receptores nicotínicos de acetilcolina, podendo atuar como competidor ou modulando a estrutura do receptor. A ação da peçonha também pode gerar mionecroses, ligadas também as neurotoxinas como um efeito somatório da ação dos componentes, além disso ação hemorrágica é encontrada em algumas espécies, sendo uma PLA2 isolada e caracterizada como um dos componentes miotóxicos.

A lesão local por *Micrurus* não apresenta hemorragia e, no geral, apresenta um edema pequeno característico da inflamação gerada pela inoculação e lesão tecidual. Porém, em poucos casos, não são observadas marcas de predação, o que não

indica que não houve inoculação; isso pode ser atribuído ao pequeno tamanho da serpente e de suas presas. O envenenamento sistêmico é caracterizado principalmente pela atividade neurotóxica dos componentes, gerando ptose palpebral bilateral, dificuldade na acomodação visual, visão turva, oftalmoplegia, dispneia restritiva, dificuldade na execução de reflexos e outros. Alguns estudos mostraram rabdomiólise induzida por algumas espécies do gênero, não comprovada histologicamente. Porém, apesar de pouca inflamação local alguns sintomas podem aparecer em casos graves ou que houve demora no tratamento.

2.18 Fisiopatologia e aspectos clínicos do envenenamento por abelhas

As abelhas do gênero *Apis* causam diversos efeitos sistêmicos quando afetam um indivíduo, ligados a fatores alérgenos que podem levar a um choque anafilático ou ao envenenamento sistêmico, geralmente causado quando o indivíduo é acometido por múltiplas ferroadas de abelhas peçonhentas, que podem levar à falência múltipla dos órgãos. As manifestações clínicas após a ferroada podem variar, no começo a inflamação local é um dos únicos sintomas evidentes, porém ao decorrer manifestações alérgicas e choque anafilático para indivíduos sensíveis se torna um fator fundamental (Toledo *et al.*, 2018).

Como anteriormente analisado, o principal fator alérgeno é a PLA2, que hidrolisa fosfolipídeos de membrana na posição sn-2, liberando ácido araquidônico, um fator pró-inflamatório e pró-apoptótico, que em grande concentração ativam o sistema imune e geram cascatas bioquímicas que levam ao envenenamento de grau III, associado a fatores alérgenos, ativando a formação de citocinas. Além disso, a PLA2 é o segundo composto mais encontrado na peçonha de *Apis*, levando a uma concentração maior desse componente (Cavalcante *et al.*, 2024; Toledo *et al.*, 2018).

A melitina, principal componente da apitoxina, ainda sugere aumentar a atividade da PLA2, tornando-a mais ativa na presença do peptídeo. Analisando assim, sabemos que a melitina é capaz de gerar poros na membrana plasmática, afetando principalmente o meu intracelular, quando degrada elementos fundamentais que ativam cascatas apoptóticas, como a degradação da mitocôndria e a liberação de citocromo C, criando uma cascata que levará à apoptose celular (Cavalcante *et al.*, 2024; Toledo *et al.*, 2018). Sozinha, a PLA2 pode ser considerada uma proteína não tóxica (Pucca; Cerni; Oliveira; *et al.*, 2019). A melitina individualmente é um composto extremamente hemolítico, sendo ela o composto mais tóxico da apitoxina. Ademais, a melitina, por meio da formação de

poros, promove a liberação de fatores que induzem dor, como prótons H⁺, adenosina trifosfato (ATP) e 5-hidroxitriptamina (5-HT), gerando também uma forte lesão tecidual pela ativação de receptores de dor. Em soma, a melitina induz a fosforilação indireta de PLC (fosfolipase C), que gera a degradação de DAG (fosfatidilinositol 4,5-bisfosfatodiacilglicerol) e Inositol 1,4,5-trifosfato (IP3), segundos mensageiros importantes que afetam vias de sinalização, sensibilizando-as (Pucca; Cerni; Oliveira; *et al.*, 2019).

Outros compostos, como a apamina, inibem canais de Ca⁺ dependentes de canais de K⁺ (SK channels), gerando respostas de sensibilidade celular. Os peptídeos degranuladores de mastócitos (PDMs) são complexos proteicos responsáveis pela liberação de mastócitos e basófilos, ou outros fatores apoptóticos, como o ácido araquidônico. As aminas biogênicas, como a histamina, são importantes para classificar um quadro de envenenamento por abelhas, pois ocasionam vasodilatação e aumento da permeabilidade capilar, ativando também a liberação de adrenalina, ocasionando intoxicação adrenérgica no início do envenenamento, porém, não se mostram em quantidade suficiente para explicar mais vias de intoxicação. Por fim, fatores de relevância para os casos de envenenamento por abelhas dependem principalmente da sensibilidade individual, da quantidade de ferroadas, do peso e da idade da vítima (Cardoso *et al.*, 2009; Pucca; Cerni; Oliveira; *et al.*, 2019).

3. CONCLUSÃO

Este estudo examinou diversos aspectos que caracterizam a peçonha e o envenenamento por diferentes animais, filogeneticamente distantes. Concluímos que o estudo das toxinas específicas, suas propriedades e seu funcionamento no organismo são fundamentais para identificar tratamentos eficazes e avaliar os impactos dessas toxinas. Além disso, a variação na composição proteica das toxinas indica que os soros antiveneno primários nem sempre atuam de forma completa em diferentes espécies, especialmente devido à menor especificidade dos componentes para cada espécie. Por outro lado, tratamentos inovadores, como os fitoterápicos, estão sendo desenvolvidos para ampliar as opções terapêuticas.

CAPÍTULO 2: ANÁLISE IN SILICO DO POTENCIAL ANTIMICROBIANO DE TOXINAS DE ANIMAIS PEÇONHENTOS.

1. OBJETIVOS

Selecionar e modificar toxinas com atividade antimicrobiana da peçonha de animais peçonhentos que interajam com a via da girase do DNA, visando à futura síntese de novos fármacos.

2. METODOLOGIA

2.1 Modelagem Molecular

As toxinas selecionadas de serpentes (*Bothrops atrox*), abelha (*Apis mellifera*) e escorpião (*Tityus serrulatus*) foram, respectivamente: BatxC (Oguiura et al., 2021), melitina e TsAP-1 (Guo et al., 2013). Todos os compostos nativos já possuem na literatura estudos que afirmam atividade antimicrobiana, porém, nenhuma pesquisa foi realizada utilizando-se da via da DNA-girase. Esses compostos foram obtidos do banco de dados de proteínas UniProt (<https://www.uniprot.org/>) com os números de acesso U5KJC9, P01501 e S6CWV8. As sequências primárias foram submetidas à modelagem molecular com o AlphaFold, acessado pelo servidor (<https://alphafoldserver.com/>). Após modificações pontuais nos peptídeos nativos substituindo, adicionando ou eliminando determinados aminoácidos para conservar características fundamentais de peptídeos com atividade antimicrobiana eles também foram submetidos ao mesmo processo de modelagem. O AlphaFold é uma ferramenta baseada em inteligência artificial desenvolvida pelo DeepMind, que emprega redes neurais para prever a estrutura tridimensional de uma proteína a partir de sua sequência primária, utilizando inteligência artificial.

2.2 Docking Molecular

As ligações proteína-proteína entre a DNA-girase, complexo proteico essencial para o organismo bacteriano, e os compostos selecionados de *Bothrops atrox*, *Apis mellifera* e *Tityus serrulatus* foram analisadas por Docking Molecular, com o intuito de prever as possíveis ligações e a força dessas em um complexo proteína-proteína. O docking molecular foi realizado na plataforma HADDOCK

(<https://wenmr.science.uu.nl/haddock2.4/>). Para a análise dos dados, utilizou-se o HADDOCK score para avaliar a estabilidade do complexo proteína-proteína, com base na soma ponderada de diferentes componentes energéticos. O PyMol foi utilizado para visualizar o docking molecular em 3D e o LigPot+ para analisar quais resíduos interagem no docking, além de permitir definir qual tipo de interação ocorre entre cada aminoácido do complexo proteína-proteína e uma visualização tridimensional predita.

2.3 Mutações dos peptídeos

As mutações visam melhorar as propriedades físico-químicas e estruturais de certos compostos para aumentar, inibir ou especificar suas funções atividade. As mutações foram feitas para aumentar a carga positiva e ampliar sua capacidade de interação com compostos mais hidrofílicos e hidrofóbicos, aumentando a sua anfipacidade. Assim, resíduos específicos de aminoácidos são substituídos por outros que aprimoram suas características, visando obter compostos mais estáveis e com maior atividade específica.

2.4 Predição da atividade antimicrobiana

O Collection of Anti-Microbial Peptides (Camp) (<https://camp3.bicnirrh.res.in/prediction.php>) é um banco de dados de PAMs (Peptídeos Antimicrobianos) que faz a previsão de peptídeos com possíveis atividades antimicrobianas, calculando sua homologia de acordo com os compostos depositados, prevendo sua possível porcentagem (%) de atuação. As sequências foram adicionadas ao servidor para que calculasse a % estimada da atividade antimicrobiana de cada molécula e de suas respectivas formas mutadas.

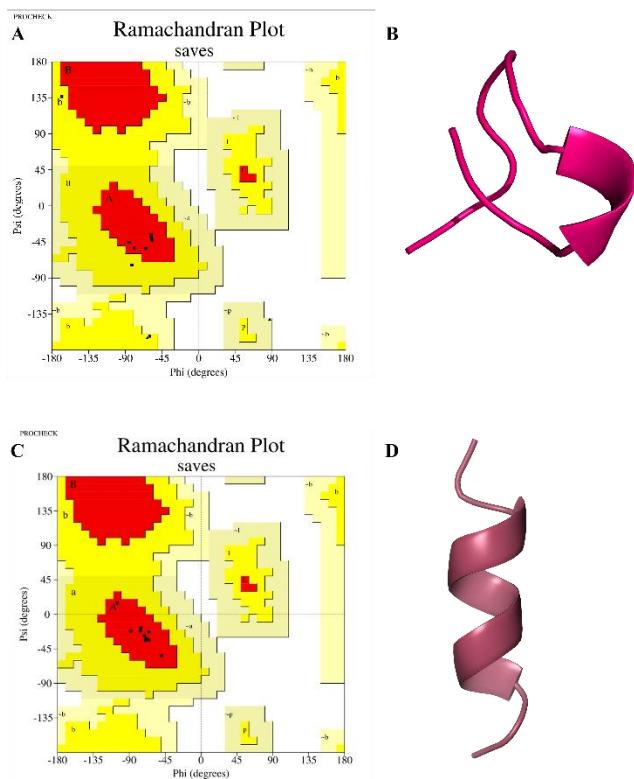
3. RESULTADOS

3.1 Modelagem Molecular

Os compostos BatxC, TsAP-1, Melitina e seus respectivos mutantes foram submetidos a modelagem molecular para obtenção do formato .pdb, a serem empregados nas etapas metodológicas subsequentes. As estruturas tridimensionais dos compostos foram determinadas por meio da plataforma AlphaFold e mostraram qualidade estereoquímica favorável quando analisadas no gráfico de Ramachandran gerado no

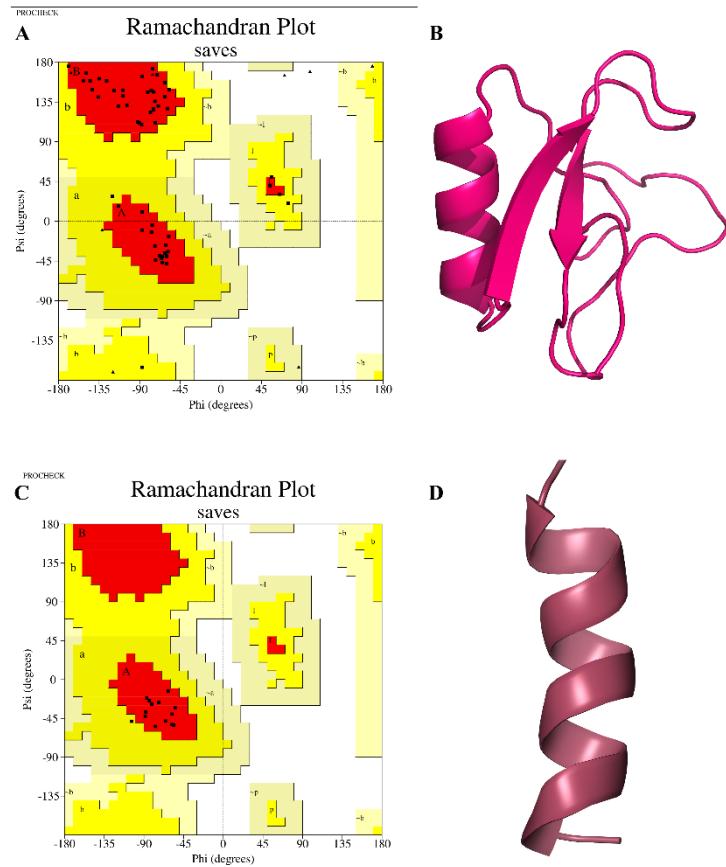
PROCHECK (Fig. 20). A estrutura do peptídeo TsAP-1 gerou um modelo com 92,5% dos resíduos de aminoácidos da cadeia principal em regiões espaciais permitidas, enquanto a forma mutante TsAP-1-M2 gerou um modelo com 81,8% em regiões mais favoráveis (Fig. 20). O composto BatxC, por sua vez, apresentou 75% dos resíduos em regiões espaciais mais favoráveis, contendo 25% dos resíduos em regiões adicionalmente favoráveis, já a sua forma mutante BatxC-M gerou 90% dos resíduos em regiões favoráveis (Fig. 21). O mutante da Melitina-M apresentou 95,7% dos resíduos em regiões permitidas. A ausência de resíduos em regiões não permitidas confirma a segurança na modelagem molecular, indicando que ambos os modelos são estereoquimicamente confiáveis para o estudo subsequente.

Figura 22. BatxC e BatxC-M



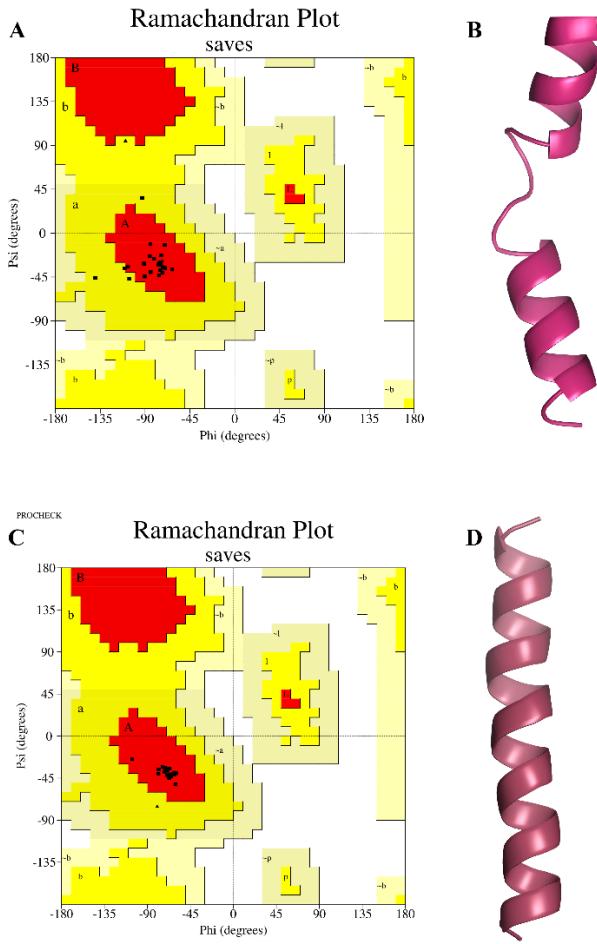
Legenda: (A) Gráfico de Ramachandran referente ao modelo do composto BatxC. (B) Modelo tridimensional do composto BatxC realizado no Pymol. (C) Gráfico de Ramachandran referente ao mutante BatxC-M. (D) Modelo tridimensional do mutante BatxC-M.

Figura 23. TsAP-1 e TsAP-1-M2



Legenda: (A) Gráfico de Ramachandran referente ao modelo do composto TsAP-1. (B) Modelo tridimensional do composto TsAP-1 realizado no Pymol. (C) Gráfico de Ramachandran referente ao mutante TsAP-1-M2. (D) Modelo tridimensional do mutante TsAP-1-M2.

Figura 24. Melitina e Melitina-M



Legenda: (A) Gráfico de Ramachandran referente a melitina. (B) Modelo tridimensional do peptídeo melitina (C) Gráfico de Ramachandran referente ao modelo do peptídeo Melitina-M, o mutante da Melitina (B) Modelo tridimensional do peptídeo Melitina-M, o mutante da Melitina.

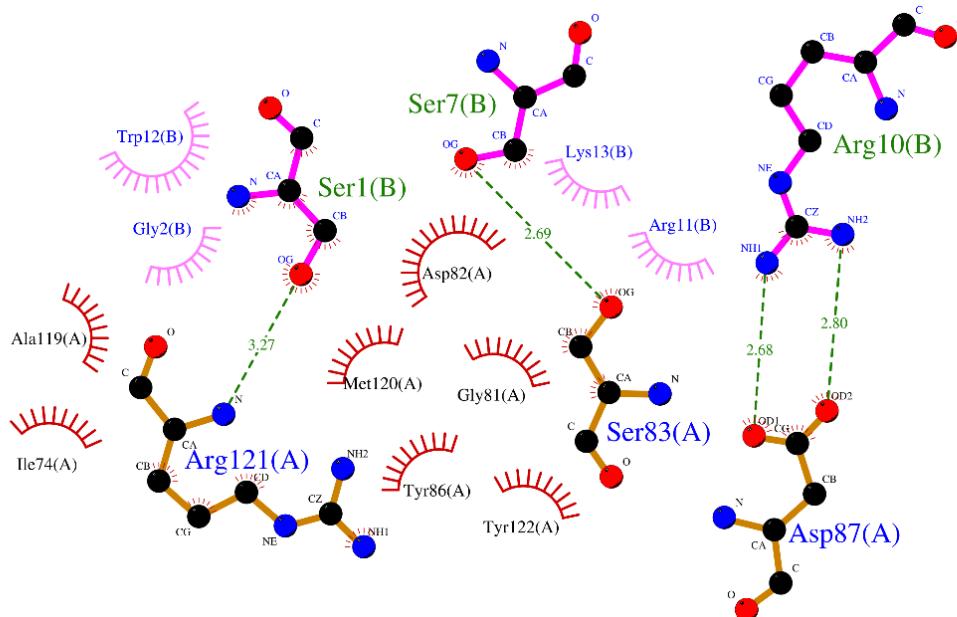
A modelagem molecular apontou que os peptídeos de interesse apresentam estrutura principal em α -hélice, a mais comum em peptídeos com atividade antibacteriana (Huang; Huang; Chen, 2010; Islam *et al.*, 2023). Além disso, a estrutura apresenta resíduos de aminoácidos compatíveis, o que prediz um composto estereoioquimicamente plausível, seja o mutante ou o nativo.

3.2 Docking Molecular

Os resultados da predição por Docking Molecular mostraram diferentes clusters para cada um dos compostos. Os clusters foram escolhidos conforme o valor do

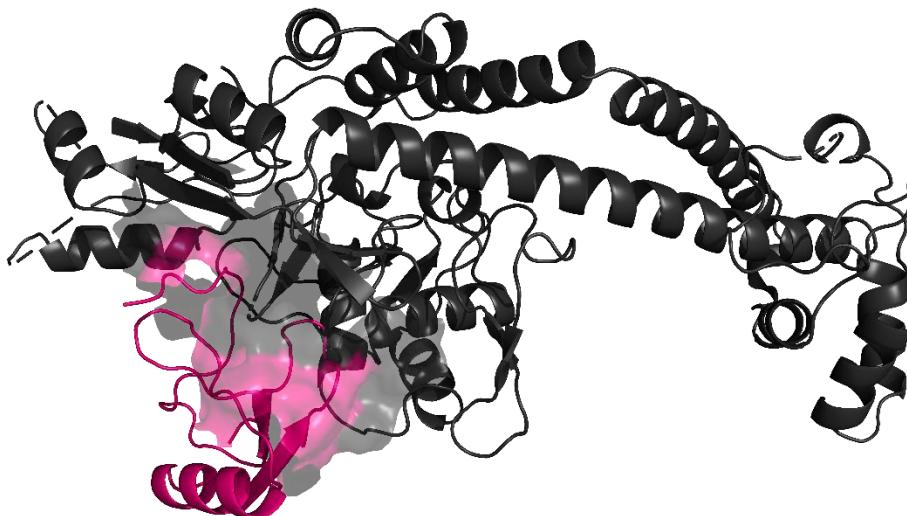
HADDOCK score e do RMSD. A análise por Docking Molecular de BatxC, originário de *B. atrox*, deu origem a 7 clusters, em que o melhor avaliado apresentou valores do HADDOCK score $-44.2+/-3.6$ e RMSD de $4.7+/-0.0$. Os resultados do LigPlot+ revelaram quatro ligações de hidrogênio (H-bonds) com a DNA-girase. Destacando as ligações dos resíduos Ser7-Ser83 (3.27 Å) e Ser1-Arg121 (2.69 Å), sendo esta última próxima ao resíduo Tyr122, do sítio ativo da enzima. A ocupação espacial no bolso de ligação e a indução de alterações conformacionais sugere um mecanismo de inibição enzimática, pois altera a capacidade catalítica da enzima, promovendo ao composto uma atividade antibacteriana. Arg10-Asp87 possui duas ligações de hidrogênio, simultâneas, para um mesmo resíduo de aminoácido. Todas as ligações de hidrogênio vistas possuem distância favorável para a estabilidade que varia de 2,68 Å a 3,27 Å. Outras interações foram identificadas, sendo onze ligações hidrofóbicas, que, apesar de serem forças de interação comparativamente fracas contribuem em seu efeito somatório para a estabilidade das interações.

Figura 25. Docking Molecular BatxC e DNA-girase.



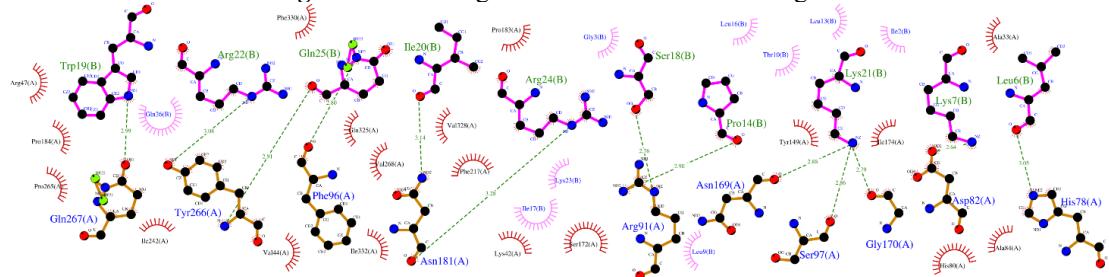
Legenda: Representação 2D da interação entre (A) DNA girase e (B) BatxC, feita com o LigPlot+. As ligações em verde são ligações de hidrogênio; de coloração rosa e vermelha estão as ligações hidrofóbicas.

Figura 26. Estrutura tridimensional da ligação do peptídeo BatxC e a DNA-girase.

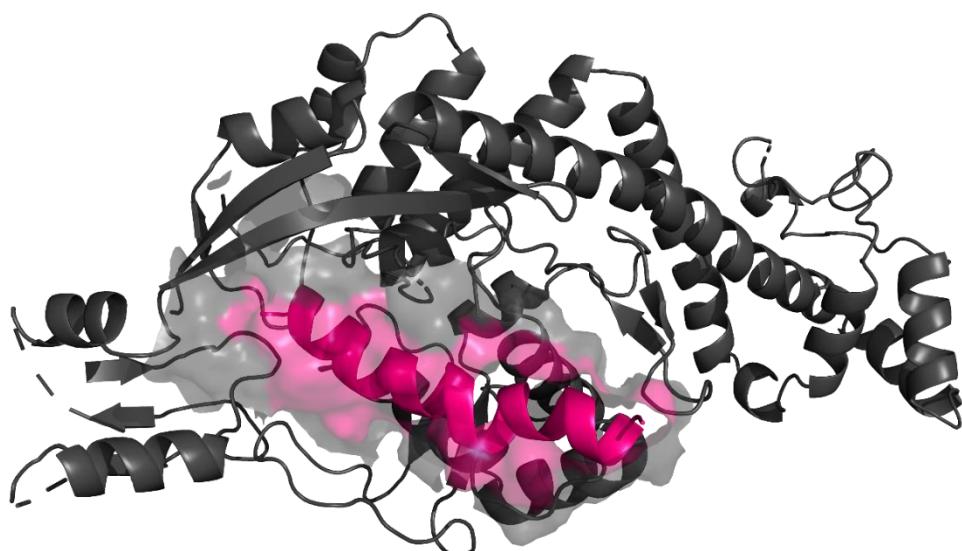


Legenda: Estrutura tridimensional da ligação da DNA-Girase e BatxC feita no PyMol. Em rosa está a BatxC e em cinza-escuro a DNA-girase.

A análise das interações da melitina, originária de *A. melifera*, deram origem a 9 clusters, em que o melhor avaliado apresentou valores do HADDOCK score -122.7 +/- 15.5 e RMSD de 1.9 +/- 0.2. Os resultados do LigPlot+ revelaram treze encaixes de ligações de hidrogênio, sendo elas: Trp19-Gln267; Arg22-Tyr266; Gln25-Tyr266; Phe96; Ile20-Asn181; Arg24-Asn181; Ser18-Arg91; Pro14-Arg91; Lys21-Asn169; Ser97; Gly170; Lys7-Asp8; Leu6-His78. Além dessas, observa-se quase trinta ligações hidrofóbicas. A melitina foi o composto que mais apresentou ligações com a DNA-girase, formando ligações de hidrogênio de pouca distância, mostrando maior estabilidade. Além disso, o resíduo His-78 é próximo ao sítio ativo da enzima, sendo uma região-chave para a modulação da atividade. Ademais, muitas ligações de hidrogênio, mesmo sendo consideradas mais fracas, somadas, são mais estáveis e podem modular o formato da enzima, fazendo-a perder a atividade catalítica. Assim como o bloqueio físico pode dificultar a ligação do ligante à enzima, impossibilitando a sua atividade (Fig. 23 e 24). LigPlot+. As ligações em verde são ligações de hidrogênio; de coloração rosa e vermelha estão as ligações hidrofóbicas.

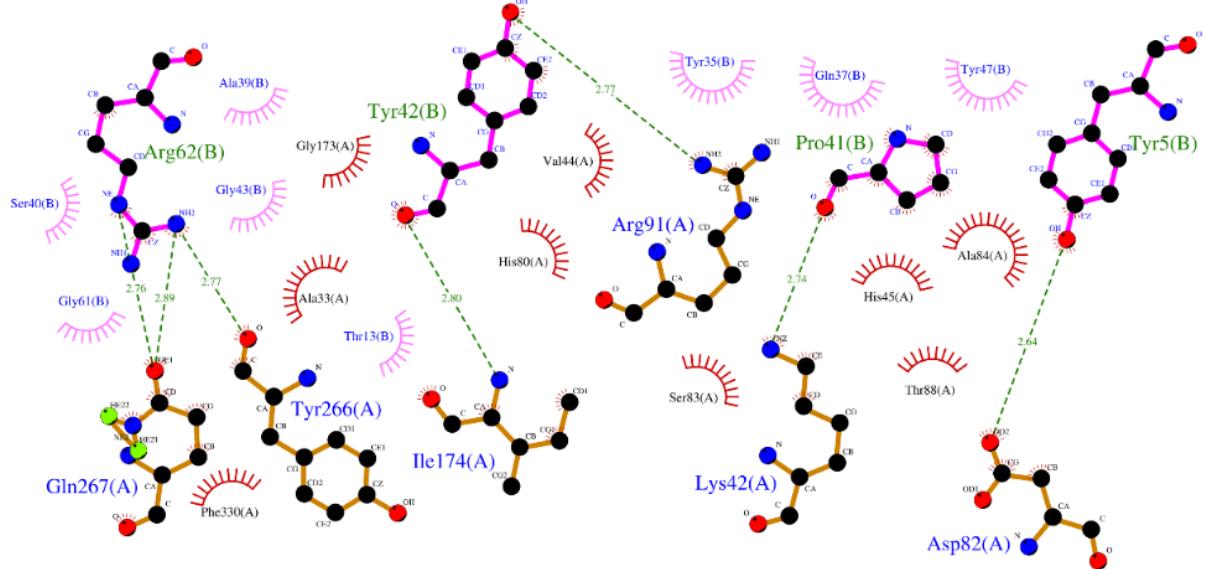
Figura 27. Docking Molecular Melitina e DNA-girase

Legenda: Estrutura tridimensional da ligação da (A) DNA-Girase e (B) Melitina feita no PyMol. Em rosa está a BatxC e em cinza-escuro a DNA-girase.

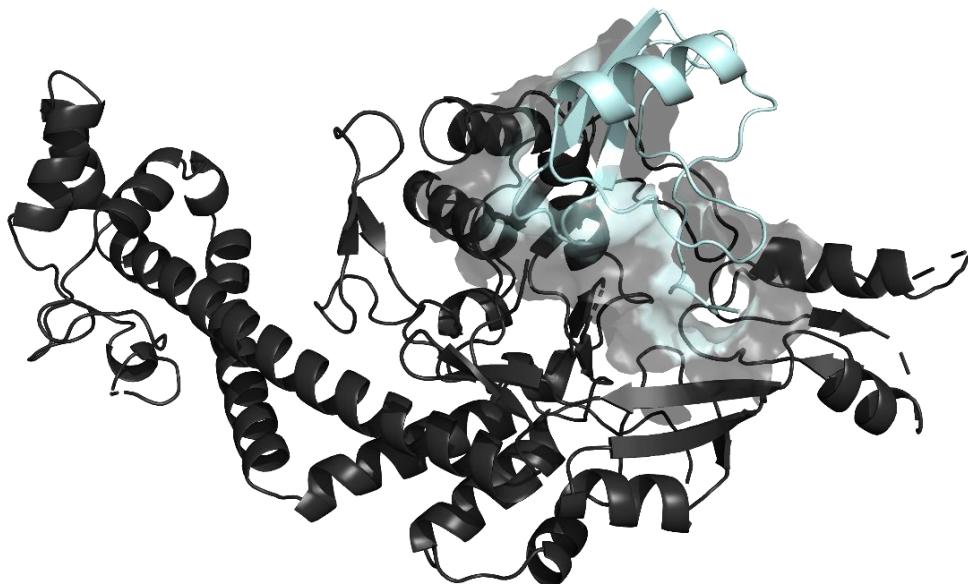
Figura 28. Estrutura tridimensional da ligação do peptídeo Melitina e a DNA-girase

Legenda: Estrutura tridimensional da ligação da DNA-Girase e Melitina feita no PyMol. Em rosa está a Melitina e em cinza-escuro a DNA-girase.

A análise do peptídeo TsAP-1, originário da peçonha de *T. serrulatus*, gerou 5 clusters, em que o melhor avaliado apresentou valores do HADDOCK score -77.5 ± 1.4 e RMSD de 0.1 ± 0.1 . Os resultados do LigPlot+ revelaram sete ligações de hidrogênio (H-bonds), sendo elas: Arg62-Gln267, Tyr266; Tyr42-Ile174, Arg91; Pro41-Lys42; Tyr5-Asp82 (Figura X e X). Além dessas, é possível observar dezessete ligações hidrofóbicas, que, somadas às ligações de hidrogênio anteriormente citadas, irão conferir uma estabilidade estrutural ao complexo (TsAP1-Dnagirase).

Figura 29. Docking Molecular TsAP-01 e DNA-girase.

Legenda: Representação 2D da interação entre (A) DNA girase e o (B) TsAP-1, feita com o LigPlot+. As ligações em verde são ligações de hidrogênio; de coloração rosa e vermelha estão as ligações hidrofóbicas.

Figura 30. Estrutura tridimensional da ligação do peptídeo TsAP-01 e a DNA-girase

Legenda: Forma tridimensional da ligação da DNA-Girase e TsAP-1 feito no PyMol. Em azul está o TsAP-1 e em cinza-escuro a DNA-girase.

O Docking Molecular apontou que os compostos escolhidos possuem interações favoráveis, capazes de inibir a enzima, seja em pontos de ligação importantes para a catálise ou por inibição física, onde a ocupação do composto selecionado impede que a enzima se ligue ao seu ligante específico.

3.3 Estruturas Mutantes

As mutações foram pontuais e específicas para cada um dos compostos, visando melhorar suas propriedades físico-químicas e estruturais, dando origem a três variantes sintéticas:

Tabela 1. Peptídeos nativos e mutados com sua respectiva atividade prevista pelo Camp.

Proteína	Sequência	% de atividade prevista no Camp
TsAP-1 nativo	VKDGYIVDDVNCTYFCGRNA <ins>YCNEECTKLK</ins> GESGYCQ WASPYGNACYCYKLPDHVRTKGPGRCRCHGR	79%
TsAP-1-M1	RNA <ins>YCNEECTKLK</ins>	30%
TsAP-1-M2	RWA <ins>F</ins> CWKKCTKLKWRW	98%
BatxC nativo	S <ins>G</ins> PGRRSS <ins>RR</ins> RWK	65%
Batxc-M	SFWKKSSK <ins>I</ins> RWK	99%
Melitina nativo	GIGAVLKVLTT <ins>GLP</ins> A <ins>LIS</ins> WIKRKR <ins>QQ</ins>	99%
Metilina-M	GIGAVLKVLTT <ins>KL</ins> KALISWIKRKR <ins>WK</ins>	99%

Legenda: Em roxo está marcada a sequência que foi utilizada no processamento. Em amarelo estão marcadas as sequências substituídas. Em azul estão marcadas as sequências que foram deletadas.

As mutações foram distintas para cada peptídeo nativo. As mutações para os peptídeos BatxC-M e Melitina-M visaram também conservar a região de ligação com a DNA-girase. Os peptídeos TsAP-1-M1 e TsAP-1-M2 foram derivados do composto de 70 resíduos de aminoácidos, que deu origem a dois peptídeos, sendo essa escolha devida à seleção da estrutura em α -hélice conservada do composto original (Huang; Huang; Chen, 2010; Islam *et al.*, 2023). A seleção do domínio serviu para diminuir os custos da síntese, que, por cada resíduo adicional, torna o valor mais caro e menos estável, que, mesmo por expressão heteróloga, o número de estruturas e, por consequência, de dobrões, impossibilita o peptídeo de se tornar viável em grande escala de utilização. Porém, a

seleção da estrutura em α -hélice não garantiu uma % de atividade elevada, visto que o composto nativo apresentava maior atividade, porém inviável, devido à sua síntese de extrema complexidade. Por isso, a mutação trocou dois resíduos de ácido glutâmico (E/Glu) por dois resíduos de lisina (K/Lys), por conta da carga negativa do E que substituída pela carga positiva de K torna o peptídeo com uma carga positiva maior. Além disso, houve a troca de Asparagina (N/Asn) e Tirosina (Y/Tyr) por resíduos altamente hidrofóbicos como Triptofano (W/Trp) e Fenilalanina (F/Phe), com alterações com adições de resíduos, como Triptofano (W/Trp) e Arginina (R/Arg), nas extremidades. Consequentemente, o peptídeo RWAFCWKKCTKLKWRW é uma molécula maior, mais positivamente carregada e muito mais hidrofóbica em comparação com RNAYCNEECTKLK, e essas alterações estruturais provavelmente se traduzem em uma capacidade muito maior de interagir e se inserir em membranas biológicas.

O peptídeo nativo derivado de *Bothrops* mostrava uma atividade de 65% predita pelo servidor, com as mutações, que excluíram o resíduo de glicina, que desestabiliza α -hélice, e substituíram os resíduos de Triptofano (W/Thr), Fenilalanina (F/Phe) e Isoleucina (I/Iso) para tornar o composto mais hidrofóbico, aumentando sua anfipacidade. Os resíduos de K foram adicionados para aumentar a carga positiva do peptídeo. Com as mutações, a atividade prevista aumentou para 99%.

A melitina nativa é um composto de carga positiva 6+ e anfipático, configuração desejável para um peptídeo com atividade antibacteriana, por esse motivo ele apresentou uma atividade predita de 99%, com a mutação, gerando o mutante Melitina-M, aumentou sua carga, substituiu a G por um resíduo hidrofóbico, para manter maior estabilidade estrutural, deixando sua atividade permanente em 99%, com único obstáculo previsto sendo a sua alta atividade hemolítica do peptídeo nativo. A melitina é um peptídeo com potencial para ser um ativo antimicrobiano, expresso na literatura, pois sua estrutura em α -hélice, sua anfipacidade e sua carga +6 favorecem suas propriedades antimicrobianas. A melitina possui diversas propriedades, como antiparasitárias, antitumorais, antivirais, antinociceptivas e outras, devido à sua alta capacidade hemolítica. Entretanto, essa toxicidade recorrente limita o uso do composto como medicamento, pois ele pode afetar não apenas o alvo desejado, mas também o tecido ao redor, causando efeitos prejudiciais. Portanto, é necessário desenvolver uma mutação que reduza seu efeito citotóxico sobre células normais, direcionando-o especificamente para células ou micro-organismos específicos.

A confirmação da interação dos compostos com a DNA-girase em diferentes pontos, serviu de base para a formação de peptídeos mutantes derivados dos compostos escolhidos, tendo como princípio norteador otimizar a estrutura pontualmente para melhorar o peptídeo. Com as mutações realizadas, foi possível melhorar as propriedades físico-químicas, tornando-as mais estáveis e melhorando suas características para que um dos obstáculos da sua atividade fosse superado, sendo ele a passagem do composto pela membrana bacteriana, que possui definições específicas, diferentes de uma célula procariota, para internalizar o composto. Porém, o peptídeo TsAP-1 não apresentou ligação evidente nos resíduos selecionados para a mutação, sendo necessários novos testes *in silico* e *in vitro* para garantir atividade antibacteriana e via possível via de ação. No entanto, a avaliação completa do potencial terapêutico apenas será possível com testes que irão prever sua toxicidade e sua farmacocinética, com principalmente análises *in vitro* com diferentes linhagens celulares e diferentes testes de qualidade. Além disso, é necessário confirmar as suas atividades *in vitro* em cepas de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, para afirmar atividade em diferentes culturas. Em suma, é importante também confirmar a atividade antimicrobiana dos peptídeos mutantes *in vitro* contra cepas de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas para validar o espectro de ação em diferentes culturas microbianas e afirmar o sucesso da otimização.

4. CONCLUSÃO

Dada a necessidade de novos fármacos para combater resistência bacteriana, a bioprospecção a partir de espécies animais é uma vertente em estudo. Toxinas animais, principalmente as de glândulas de peçonha, estão sendo investigadas para o desenvolvimento de novos medicamentos. Os resultados atuais indicam que compostos dessas toxinas podem ser utilizados na saúde pública global, e outras espécies e compostos podem apresentar atividades antibacterianas igualmente eficazes ou superiores aos antibióticos já utilizados em prática.

A criação de peptídeos mutantes derivados de moléculas de peçonhas animais é um passo para novos estudos capazes de descrever a importância da utilização de diferentes vias de ação farmacológica, sendo uma delas explorada a partir do estudo da toxinologia. Os peptídeos mostraram melhora em sua atividade quando modificados, sendo fundamentais testes *in vitro* que confirmem sua atividade e sua baixa toxicidade. O peptídeo de melhor atividade pontuada foi a Melitina nativa e a sua respectiva mutação. Novos testes *in vitro* são necessários para validar e potencializar sua atividade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMADI, Shirin; KNERR, Julius M.; ARGEMI, Lídia; BORDON, Karla C. F.; PUCCA, Manuela B.; CERNI, Felipe A.; ARANTES, Eliane C.; ÇALIŞKAN, Figen; LAUSTSEN, Andreas H. Scorpion Venom: Detriments and Benefits. **Biomedicines**, [S. l.], v. 8, n. 5, p. 118, 12 maio 2020. DOI: 10.3390/biomedicines8050118. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2227-9059/8/5/118>. Acesso em: 12 nov. 2025.

AKSEL, G; GÜLER, S; DOĞAN, Nö; CORBACIOĞLU, Şk. A randomized trial comparing intravenous paracetamol, topical lidocaine, and ice application for treatment of pain associated with scorpion stings. **Human & Experimental Toxicology**, [S. l.], v. 34, n. 6, p. 662–667, jun. 2015. DOI: 10.1177/0960327114551394. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0960327114551394>. Acesso em: 20 jun. 2025.

ALAHYANE, Hassan; EL-MANSOURY, Bilal; HAKEM, Adnane; ELMOURID, Abdessamad; ALI, Driss Ait; EL KOUTBI, Mohamed; KAOUTAR, Kamal; EL HOUATE, Brahim; ABDELMONAIM EL HIDAN, Moulay; GAMRANI, Halima; EL KHIAT, Abdelaati. Assessment of knowledge about first aid methods, diagnosis, and treatment of scorpion stings among health workers in Ouarzazate region, Morocco: A cross-sectional study. **Toxicon**, [S. l.], v. 250, p. 108085, nov. 2024. DOI: 10.1016/j.toxicon.2024.108085. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041010124006573>. Acesso em: 18 jun. 2025.

ALBUQUERQUE, Polianna L.M.M.; N. JACINTO, Camilla; SILVA JUNIOR, Geraldo B.; LIMA, Juliana B.; VERAS, Maria Do Socorro B.; DAHER, Elizabeth F. ACUTE KIDNEY INJURY CAUSED BY *Crotalus* AND *Bothrops* SNAKE VENOM: A REVIEW OF EPIDEMIOLOGY, CLINICAL MANIFESTATIONS AND TREATMENT. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, [S. l.], v. 55, n. 5, p. 295–301, set. 2013. DOI: 10.1590/S0036-46652013000500001. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652013000500295&lng=en&tlang=en. Acesso em: 2 jun. 2025.

ALMEIDA, Ricardo Augusto Monteiro De Barros; OLIVO, Taylor Endrigo Toscano; MENDES, Rinaldo Poncio; BARRAVIERA, Silvia Regina Catharino Sartori; SOUZA, Lenice Do Rosário; MARTINS, Joelma Gonçalves; HASHIMOTO, Miriam; FABRIS, Viciany Erique; FERREIRA JUNIOR, Rui Seabra; BARRAVIERA, Benedito. Africanized honeybee stings: how to treat them. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S. l.], v. 44, n. 6, p. 755–761, dez. 2011. DOI: 10.1590/S0037-86822011000600020. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822011000600020&lng=en&tlang=en. Acesso em: 24 jun. 2025.

ANTUNES, Thatiane C.; YAMASHITA, Karine M.; BARBARO, Katia C.; SAIKI, Mitiko; SANTORO, Marcelo L. Comparative analysis of newborn and adult *Bothrops jararaca* snake venoms. **Toxicon**, [S. l.], v. 56, n. 8, p. 1443–1458, dez. 2010. DOI: 10.1016/j.toxicon.2010.08.011. Disponível em:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041010110003296>. Acesso em: 17 jun. 2025.

BARBOSA, Alexandre Naime; FERREIRA, Rui Seabra; DE CARVALHO, Francilene Capel Tavares; SCHUELTER-TREVISOL, Fabiana; MENDES, Mônica Bannwart; MENDONÇA, Bruna Cavecci; BATISTA, José Nixon; TREVISOL, Daisson José; BOYER, Leslie; CHIPPAUX, Jean-Philippe; MEDOLAGO, Natália Bronzatto; CASSARO, Claudia Vilalva; CARNEIRO, Márcia Tonin Rigotto; DE OLIVEIRA, Ana Paola Piloto; PIMENTA, Daniel Carvalho; DA CUNHA, Luís Eduardo Ribeiro; SANTOS, Lucilene Delazari Dos; BARRAVIERA, Benedito. Single-Arm, Multicenter Phase I/II Clinical Trial for the Treatment of Envenomings by Massive Africanized Honey Bee Stings Using the Unique Apilic Antivenom. **Frontiers in Immunology**, [S. l.], v. 12, p. 653151, 23 mar. 2021. DOI: 10.3389/fimmu.2021.653151. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.653151/full>. Acesso em: 4 ago. 2025.

BERNARDE, Paulo Sérgio; PUCCA, Manuela Berto; MOTA-DA-SILVA, Ageane; DA FONSECA, Wirven Lima; DE ALMEIDA, Marllus Rafael Negreiros; DE OLIVEIRA, Isadora Sousa; CERNI, Felipe Augusto; GOBBI GRAZZIOTIN, Felipe; SARTIM, Marco A.; SACHETT, Jacqueline; WEN, Fan Hui; MOURA-DA-SILVA, Ana Maria; MONTEIRO, Wuelton M. Bothrops bilineatus: An Arboreal Pitviper in the Amazon and Atlantic Forest. **Frontiers in Immunology**, [S. l.], v. 12, p. 778302, 15 dez. 2021. DOI: 10.3389/fimmu.2021.778302. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.778302/full>. Acesso em: 17 jun. 2025.

BISNETO, Pedro Ferreira; ALCÂNTARA, João Arthur; MENDONÇA DA SILVA, Iran; DE ALMEIDA GONÇALVES SACHETT, Jacqueline; BERNARDE, Paulo Sergio; MONTEIRO, Wuelton Marcelo; KAEFER, Igor Luis. Coral snake bites in Brazilian Amazonia: Perpetrating species, epidemiology and clinical aspects. **Toxicon**, [S. l.], v. 175, p. 7–18, fev. 2020. DOI: 10.1016/j.toxicon.2019.11.011. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041010119307524>. Acesso em: 29 jul. 2025.

BISNETO, Pedro Ferreira; VILHENA DA SILVA NETO, Alexandre; MOTA CORDEIRO, Jady Shayenne; MONTEIRO, Wuelton Marcelo; DE ALMEIDA GONÇALVES SACHETT, Jacqueline. Does Covid-19 influence the dynamics of envenomation by animals in a country strongly affected by both conditions? Epidemiological data from Brazil. **Toxicon**, [S. l.], v. 244, p. 107776, jun. 2024. DOI: 10.1016/j.toxicon.2024.107776. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041010124003489>. Acesso em: 29 jul. 2025.

BOMFIM, Isac; OLIVEIRA, Mikail; FREITAS, Breno. **Biologia das abelhas**. Fortaleza: Governo do Estado do Ceará, ago. 2017.

BRAGA, Jacqueline Ramos Machado; SOUZA, Marta Maria Caetano De; MELO, Iva Maria Lima De Araújo; FARIA, Luis Eduardo Meira; JORGE, Roberta Jeane Bezerra. Epidemiology of accidents involving venomous animals in the State of Ceará, Brazil (2007-2019). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S. l.], v. 54, p. e05112020, 2021. DOI: 10.1590/0037-8682-0511-2020. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822021000100302&tlang=en. Acesso em: 11 nov. 2025.

BUNING, Tjard De Cock. Thermal Sensitivity as a Specialization for Prey Capture and Feeding in Snakes. **American Zoologist**, [S. l.], v. 23, n. 2, p. 363–375, maio 1983. DOI: 10.1093/icb/23.2.363. Disponível em: <https://academic.oup.com/icb/article-lookup/doi/10.1093/icb/23.2.363>. Acesso em: 12 nov. 2025.

CALDWELL, Michael W.; NYDAM, Randall L.; PALCI, Alessandro; APESTEGUÍA, Sebastián. The oldest known snakes from the Middle Jurassic-Lower Cretaceous provide insights on snake evolution. **Nature Communications**, [S. l.], v. 6, n. 1, p. 5996, 27 jan. 2015. DOI: 10.1038/ncomms6996. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/ncomms6996>. Acesso em: 12 nov. 2025.

CARDOSO, João Luiz Costa; FRANÇA, Francisco Oscar de Siqueira; WEN, Fan Hui; MÁLAQUE, Ceila Maria Sant'Ana; HADDAD JR., Vidal Haddad. **Animais Peçonhentos No Brasil. Biologia. Clínica E Terapêutica Dos Acidentes**. [S. l.]: Sarvier Editora, 2009.

CARRERA-FERNÁNDEZ, M.C.; HERRERA-MARTÍNEZ, M.; ORDAZ-HERNÁNDEZ, A.; ARREAGA-GONZÁLEZ, H.M. Medicinal plants from Mexico used in the treatment of scorpion sting. **Toxicon**, [S. l.], v. 230, p. 107172, jul. 2023. DOI: 10.1016/j.toxicon.2023.107172. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041010123001587>. Acesso em: 18 jun. 2025.

CARVALHO, B. M. A.; SANTOS, J. D. L.; XAVIER, B. M.; ALMEIDA, J. R.; RESENDE, L. M.; MARTINS, W.; MARCUSSI, S.; MARANGONI, S.; STÁBELI, R. G.; CALDERON, L. A.; SOARES, A. M.; DA SILVA, S. L.; MARCHI-SALVADOR, D. P. Snake Venom PLA₂s Inhibitors Isolated from Brazilian Plants: Synthetic and Natural Molecules. **BioMed Research International**, [S. l.], v. 2013, p. 1–8, 2013. DOI: 10.1155/2013/153045. Disponível em: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2013/153045/>. Acesso em: 2 jun. 2025.

CASTRO, Pedro Henrique C.; PAIVA, Ana Luiza B.; PEIXOTO, Gustavo Vinícius M.; OLIVEIRA-MENDES, Bárbara Bruna R.; CALAÇA, Paula; MATAVEL, Alessandra. Epidemiology of arthropods envenomation in Brazil: a public health issue. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, [S. l.], v. 95, n. suppl 1, 2023. DOI: 10.1590/0001-3765202320220850. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-37652023000200705&tlang=en. Acesso em: 28 jul. 2025.

CAVALCANTE, Joeliton S.; RICIOPO, Pedro Marques; PEREIRA, Ana Flávia Marques; JERONIMO, Bruna Cristina; ANGSTMAM, Davi Gomes; PÔSSAS, Felipe Carvalhaes; ANDRADE FILHO, Adebal De; CERNI, Felipe A.; PUCCA, Manuela B.; FERREIRA JUNIOR, Rui Seabra. Clinical complications in envenoming by Apis honeybee stings: insights into mechanisms, diagnosis, and pharmacological interventions. **Frontiers in Immunology**, [S. l.], v. 15, p. 1437413, 18 set. 2024. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1437413. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2024.1437413/full>. Acesso em: 24 jun. 2025.

CHIPPAUX, Jean-Philippe. Emerging options for the management of scorpion stings. **Drug Design, Development and Therapy**, [S. l.], p. 165, jul. 2012. DOI: 10.2147/dddt.s24754. Disponível em: <http://www.dovepress.com/emerging-options-for-the-management-of-scorpion-stings-peer-reviewed-article-DDDT>. Acesso em: 28 jul. 2025.

CHIPPAUX, J.-P.; GOYFFON, M. Epidemiology of scorpionism: A global appraisal. **Acta Tropica**, [S. l.], v. 107, n. 2, p. 71–79, ago. 2008. DOI: 10.1016/j.actatropica.2008.05.021. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001706X08001678>. Acesso em: 28 jul. 2025.

CMS COLLABORATION. Observation of quantum entanglement in top quark pair production in proton-proton collisions at $\sqrt{s} = 13$ TeV. [S. l.], Versão 2, 2024a. DOI: 10.48550/ARXIV.2406.03976. Disponível em: <https://arxiv.org/abs/2406.03976>. Acesso em: 11 nov. 2025.

CMS COLLABORATION. Observation of quantum entanglement in top quark pair production in proton-proton collisions at $\sqrt{s} = 13$ TeV. [S. l.], Versão 2, 2024b. DOI: 10.48550/ARXIV.2406.03976. Disponível em: <https://arxiv.org/abs/2406.03976>. Acesso em: 14 nov. 2025.

DE SOUZA, Felipe Santana; DE VERAS, Bruno Oliveira; LUCENA, Lorena De Mendonça; CASOTI, Rosana; MARTINS, René Duarte; XIMENES, Rafael Matos. Antivenom potential of the latex of *Jatropha mutabilis baill.* (Euphorbiaceae) against *Tityus stigmurus* venom: Evaluating its ability to neutralize toxins and local effects in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, [S. l.], v. 335, p. 118642, dez. 2024. DOI: 10.1016/j.jep.2024.118642. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378874124009413>. Acesso em: 1 set. 2025.

DEHGHANI, Rouhullah; ARANI, Mohammad Ghannaee. Scorpion sting prevention and treatment in ancient Iran. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**, [S. l.], v. 5, n. 2, p. 75–80, abr. 2015. DOI: 10.1016/j.jtcme.2014.11.007. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2225411014000182>. Acesso em: 18 jun. 2025.

DORTA, Daniel Junqueira; YONAMINE, Mauricio; COSTA, José Luiz da; MARTINIS, Bruno Spínosa de. **Toxicologia forense**. 1. ed. São Paulo: Editora Edgard Blucher, 2018.

ENGEL, Michael S.; KOTTHOFF, Ulrich; WAPPLER, Torsten. Case 3544 *Apis armbrusteri* Zeuner, 1931 (Insecta, Hymenoptera): proposed conservation by designation of a neotype. **The Bulletin of Zoological Nomenclature**, [S. l.], v. 68, n. 2, p. 117–121, jun. 2011. DOI: 10.21805/bzn.v68i2.a12. Disponível em: <http://www.bioone.org/doi/10.21805/bzn.v68i2.a12>. Acesso em: 12 nov. 2025.

EVANS, Edward R. J.; NORTHFIELD, Tobin D.; DALY, Norelle L.; WILSON, David T. Venom Costs and Optimization in Scorpions. **Frontiers in Ecology and Evolution**, [S. l.], v. 7, 6 jun. 2019. DOI: 10.3389/fevo.2019.00196. Disponível em:

<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fevo.2019.00196/full>. Acesso em: 29 jul. 2025.

FÉLIX-SILVA, Juliana; SILVA-JUNIOR, Arnóbio Antônio; ZUCOLOTTO, Silvana Maria; FERNANDES-PEDROSA, Matheus De Freitas. Medicinal Plants for the Treatment of Local Tissue Damage Induced by Snake Venoms: An Overview from Traditional Use to Pharmacological Evidence. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, [S. l.], v. 2017, n. 1, p. 5748256, jan. 2017. DOI: 10.1155/2017/5748256. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2017/5748256>. Acesso em: 8 ago. 2025.

FERRAREIS, Lis Alves; SILVA, Bruna De Sousa; WILL, Romario Brunes; AMORIM, Patrick Dantas De; RIBEIRO, Ademir Nunes; ALVES, Malu Godoy Torres; SANTANA, Luiz Alberto; FEIO, Renato Neves. Acidentes laquéticos na Amazônia brasileira: aspectos clínicos e ecoepidemiológicos. **Revista Saúde Dinâmica**, [S. l.], v. 6, p. 1–24, 2024. DOI: 10.4322/2675-133X.2024.002. Disponível em: <http://revista.faculdadedinamica.com.br/index.php/saudedinamica/article/view/229>. Acesso em: 20 out. 2025.

FERREIRA, R. S.; ALMEIDA, R. A. M. B.; BARRAVIERA, S. R. C. S.; BARRAVIERA, B. Historical Perspective and Human Consequences of Africanized Bee Stings in the Americas. **Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B**, [S. l.], v. 15, n. 2, p. 97–108, fev. 2012. DOI: 10.1080/10937404.2012.645141. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10937404.2012.645141>. Acesso em: 23 jun. 2025.

FUNASA. Manual De Diagnóstico E Tratamento De Acidentes Por Animais Peçonhosos. 1. ed. Brasília: Funasa, 2001. 120 p.

FURTADO, Allanny Alves; DANIELE-SILVA, Alessandra; SILVA-JÚNIOR, Arnóbio Antônio Da; FERNANDES-PEDROSA, Matheus De Freitas. Biology, venom composition, and scorpionism induced by brazilian scorpion *Tityus stigmurus* (Thorell, 1876) (Scorpiones: Buthidae): A mini-review. **Toxicon**, [S. l.], v. 185, p. 36–45, out. 2020. DOI: 10.1016/j.toxicon.2020.06.015. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041010120302944>. Acesso em: 12 nov. 2025.

GHANNOUM, Marc; ROBERTS, Darren M. Management of Poisonings and Intoxications. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, [S. l.], v. 18, n. 9, p. 1210–1221, set. 2023. DOI: 10.2215/CJN.0000000000000057. Disponível em: <https://journals.lww.com/10.2215/CJN.0000000000000057>. Acesso em: 11 nov. 2025.

GODOY, Daniel A; BADENES, Rafael; SEIFI, Sepehr; SALEHI, Shanay; SEIFI, Ali. Neurological and Systemic Manifestations of Severe Scorpion Envenomation. **Cureus**, [S. l.], 27 abr. 2021. DOI: 10.7759/cureus.14715. Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/57002-neurological-and-systemic-manifestations-of-severe-scorpion-envenomation>. Acesso em: 9 nov. 2025.

GOWER, David J.; ZAHER, Hussam (org.). **The Origin and Early Evolutionary History of Snakes**. 1. ed. [S. l.]: Cambridge University Press, 11 ago. 2022. DOI: 10.1017/9781108938891. Disponível em:

<https://www.cambridge.org/core/product/identifier/9781108938891/type/book>. Acesso em: 12 nov. 2025.

GUERRA-DUARTE, Clara; SAAVEDRA-LANGER, Rafael; MATAVEL, Alessandra; OLIVEIRA-MENDES, Barbara B. R.; CHAVEZ-OLORTEGUI, Carlos; PAIVA, Ana Luiza Bittencourt. Scorpion envenomation in Brazil: Current scenario and perspectives for containing an increasing health problem. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, [S. l.], v. 17, n. 2, p. e0011069, 9 fev. 2023a. DOI: 10.1371/journal.pntd.0011069. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0011069>. Acesso em: 28 jul. 2025.

GUERRA-DUARTE, Clara; SAAVEDRA-LANGER, Rafael; MATAVEL, Alessandra; OLIVEIRA-MENDES, Barbara B. R.; CHAVEZ-OLORTEGUI, Carlos; PAIVA, Ana Luiza Bittencourt. Scorpion envenomation in Brazil: Current scenario and perspectives for containing an increasing health problem. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, [S. l.], v. 17, n. 2, p. e0011069, 9 fev. 2023b. DOI: 10.1371/journal.pntd.0011069. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0011069>. Acesso em: 11 nov. 2025.

GUO, Xiaoxiao; MA, Chengbang; DU, Qiang; WEI, Ran; WANG, Lei; ZHOU, Mei; CHEN, Tianbao; SHAW, Chris. Two peptides, TsAP-1 and TsAP-2, from the venom of the Brazilian yellow scorpion, Tityus serrulatus: Evaluation of their antimicrobial and anticancer activities. **Biochimie**, [S. l.], v. 95, n. 9, p. 1784–1794, set. 2013. DOI: 10.1016/j.biochi.2013.06.003. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300908413001648>. Acesso em: 19 nov. 2025.

GUPTA, Pk. Poisonous and Venomous Organisms. In: GUPTA, Pk. **Concepts and Applications in Veterinary Toxicology**. Cham: Springer International Publishing, 2019. p. 165–185. DOI: 10.1007/978-3-030-22250-5_8. Disponível em: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-22250-5_8. Acesso em: 24 jun. 2025.

GUZMAN-NOVOA, Ernesto; MORFIN, Nuria; DE LA MORA, Alvaro; MACÍAS-MACÍAS, José O.; TAPIA-GONZÁLEZ, José M.; CONTRERAS-ESCARÉÑO, Francisca; MEDINA-FLORES, Carlos A.; CORREA-BENÍTEZ, Adriana; QUEZADA-EUÁN, José Javier G. The Process and Outcome of the Africanization of Honey Bees in Mexico: Lessons and Future Directions. **Frontiers in Ecology and Evolution**, [S. l.], v. 8, p. 608091, 12 nov. 2020. DOI: 10.3389/fevo.2020.608091. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fevo.2020.608091/full>. Acesso em: 12 nov. 2025.

HE, Dangui; LEI, Yining; QIN, Haixin; CAO, Zhijian; KWOK, Hang Fai. Deciphering Scorpion Toxin-Induced Pain: Molecular Mechanisms and Ion Channel Dynamics. **International Journal of Biological Sciences**, [S. l.], v. 21, n. 7, p. 2921–2934, 21 abr. 2025. DOI: 10.7150/ijbs.109713. Disponível em: <https://www.ijbs.com/v21p2921.htm>. Acesso em: 12 nov. 2025.

HMED, BenNasr; SERRIA, Hammami Turky; MOUNIR, Zeghal Khaled. Scorpion Peptides: Potential Use for New Drug Development. **Journal of Toxicology**, [S. l.], v. 2013, p. 1–15, 2013. DOI: 10.1155/2013/958797. Disponível em: <http://www.hindawi.com/journals/jt/2013/958797/>. Acesso em: 12 nov. 2025.

HUANG, Yibing; HUANG, Jinfeng; CHEN, Yuxin. Alpha-helical cationic antimicrobial peptides: relationships of structure and function. **Protein & Cell**, [S. l.], v. 1, n. 2, p. 143–152, fev. 2010. DOI: 10.1007/s13238-010-0004-3. Disponível em: <https://academic.oup.com/proteincell/article/1/2/143/6842741>. Acesso em: 14 nov. 2025.

ISLAM, Md. Monirul; ASIF, Fahim; ZAMAN, Sabbir Uz; ARNAB, Md. Kamrul Hasan; RAHMAN, Md. Mostafizur; HASAN, Moynul. Effect of charge on the antimicrobial activity of alpha-helical amphibian antimicrobial peptide. **Current Research in Microbial Sciences**, [S. l.], v. 4, p. 100182, 2023. DOI: 10.1016/j.crmicr.2023.100182. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2666517423000032>. Acesso em: 14 nov. 2025.

JAYNE, Bruce C. What Defines Different Modes of Snake Locomotion? **Integrative and Comparative Biology**, [S. l.], v. 60, n. 1, p. 156–170, 1 jul. 2020. DOI: 10.1093/icb/icaa017. Disponível em: <https://academic.oup.com/icb/article/60/1/156/5818495>. Acesso em: 12 nov. 2025.

JENKINS, Timothy Patrick; LAUSTSEN, Andreas Hougaard. Cost of Manufacturing for Recombinant Snakebite Antivenoms. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, [S. l.], v. 8, p. 703, 10 jul. 2020. DOI: 10.3389/fbioe.2020.00703. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fbioe.2020.00703/full>. Acesso em: 17 jun. 2025.

JIA, Ying; VEGA, Christine; HINOJOSA, Anthony; PERALES, Jocelyn. Precise mapping of a snake venom phospholipase A2 interaction with a human nicotinic acetylcholine receptor. **Toxicon**, [S. l.], v. 264, p. 108438, set. 2025. DOI: 10.1016/j.toxicon.2025.108438. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041010125002132>. Acesso em: 27 ago. 2025.

KATUMO, Daniel Mutavi; LIANG, Huan; OCHOLA, Anne Christine; LV, Min; WANG, Qing-Feng; YANG, Chun-Feng. Pollinator diversity benefits natural and agricultural ecosystems, environmental health, and human welfare. **Plant Diversity**, [S. l.], v. 44, n. 5, p. 429–435, set. 2022. DOI: 10.1016/j.pld.2022.01.005. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468265922000166>. Acesso em: 12 nov. 2025.

KHALIFA, Shaden A. M.; ELSHAFIEY, Esraa H.; SHETAIA, Aya A.; EL-WAHED, Aida A. Abd; ALGETHAMI, Ahmed F.; MUSHARRAF, Syed G.; ALAJMI, Mohamed F.; ZHAO, Chao; MASRY, Saad H. D.; ABDEL-DAIM, Mohamed M.; HALABI, Mohammed F.; KAI, Guoyin; AL NAGGAR, Yahya; BISHR, Mokhtar; DIAB, Mohamed A. M.; EL-SEEDI, Hesham R. Overview of Bee Pollination and Its Economic Value for Crop Production. **Insects**, [S. l.], v. 12, n. 8, p. 688, 31 jul. 2021. DOI: 10.3390/insects12080688. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2075-4450/12/8/688>. Acesso em: 12 nov. 2025.

KONO, Isabelli Sayuri; FREIRE, Roberta Lemos; CALDART, Eloiza Teles; RODRIGUES, Fernando De Souza; SANTOS, Julian Andrade; FREIRE, Lucas Gabriel Dionisio; FACCIN, Tatiane Cargnini. Bee stings in Brazil: Epidemiological aspects in

humans. **Toxicon**, [S. l.], v. 201, p. 59–65, out. 2021. DOI: 10.1016/j.toxicon.2021.08.014. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041010121002257>. Acesso em: 23 jun. 2025.

KONPUTTAR, Adithep; YOSSAPOL, Montira; PHAECHAIYAPHUM, Tarathip; MANYUEN, Phaphatsorn; SUETRONG, Nannapas; RUKSACHAT, Nuntita; PURISOTAYO, Tarid. Epidemiological study of antimicrobial-resistant bacteria in healthy free-ranging bantengs (*Bos javanicus*) and domestic cattle. **Veterinary World**, [S. l.], p. 1796–1802, set. 2023. DOI: 10.14202/vetworld.2023.1796-1802. Disponível em: <https://www.veterinaryworld.org/Vol.16/September-2023/4.html>. Acesso em: 14 nov. 2025.

KUMAR, Ashish; BANJARA, Rameshwari A.; ANESHWARI, Roman Kumar; KHAN, Junaid; BERNARDE, Paulo Sergio. A comprehensive review on recent advances in the use of ethnomedicinal plants and their metabolites in snake bite treatment. **Frontiers in Pharmacology**, [S. l.], v. 16, p. 1548929, 12 mar. 2025. DOI: 10.3389/fphar.2025.1548929. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2025.1548929/full>. Acesso em: 8 ago. 2025.

LI, Min; FRY, B.G.; KINI, R. Manjunatha. Eggs-Only Diet: Its Implications for the Toxin Profile Changes and Ecology of the Marbled Sea Snake (*Aipysurus eydouxii*). **Journal of Molecular Evolution**, [S. l.], v. 60, n. 1, p. 81–89, jan. 2005. DOI: 10.1007/s00239-004-0138-0. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00239-004-0138-0>. Acesso em: 11 nov. 2025.

LOURENÇO, Wilson R. Scorpion Diversity and Distribution: Past and Present Patterns. **Scorpion Venoms**, Dordrecht, p. 3–23, 2015. DOI: 10.1007/978-94-007-6404-0_15. Disponível em: https://link.springer.com/10.1007/978-94-007-6404-0_15. Acesso em: 12 nov. 2025.

LOURENÇO, Wilson R. The coevolution between telson morphology and venom glands in scorpions (Arachnida). **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, [S. l.], v. 26, n. 1, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/1678-9199-JVATID-2020-0128>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1678-91992020000100207&lng=en&nrm=iso&tlang=en. Acesso em: 12 nov. 2025.

LOURENÇO, Wilson R. The evolution and distribution of noxious species of scorpions (Arachnida: Scorpiones). **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, [S. l.], v. 24, n. 1, p. 1, dez. 2018. DOI: 10.1186/s40409-017-0138-3. Disponível em: <https://jvat.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40409-017-0138-3>. Acesso em: 12 nov. 2025.

LOURENÇO, Wilson R.; CLOUDSLEY-THOMPSON, J. L. Discovery of a Sexual Population of *Tityus serrulatus*, One of the Morphs within the Complex *Tityus stigmurus* (Scorpiones, Buthidae). **The Journal of Arachnology**, [S. l.], v. 27, n. 3, p. 154–158, 1999. Disponível em: <https://ia803100.us.archive.org/16/items/biostor-215184/biostor-215184.pdf#page=5.48>.

LUNA, Kpo; DA SILVA, Mb; PEREIRA, Vra. Clinical and immunological aspects of envenomations by Bothrops snakes. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, [S. l.], v. 17, n. 2, p. 130–141, 2011. DOI: 10.1590/S1678-91992011000200003. Disponível em:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1678-91992011000200003&tlang=en. Acesso em: 2 jun. 2025.

MARQUES, Michael Radan De Vasconcelos; ARAÚJO, Kaliany Adja Medeiros De; TAVARES, Aluska Vieira; VIEIRA, Alecxandro Alves; LEITE, Renner De Souza. Epidemiology of envenomation by Africanized honeybees in the state of Rio Grande do Norte, Northeastern Brazil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, [S. l.], v. 23, p. e200005, 2020. DOI: 10.1590/1980-549720200005. Disponível em:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2020000100404&tlang=en. Acesso em: 23 jun. 2025.

MARTILL, David M.; TISCHLINGER, Helmut; LONGRICH, Nicholas R. A four-legged snake from the Early Cretaceous of Gondwana. **Science**, [S. l.], v. 349, n. 6246, p. 416–419, 24 jul. 2015. DOI: 10.1126/science.aaa9208. Disponível em:
<https://www.science.org/doi/10.1126/science.aaa9208>. Acesso em: 12 nov. 2025.

MENDOZA-TOBAR, Leydy Lorena; CLEMENT, Herlinda; ARENAS, Iván; SEPULVEDA-ARIAS, Juan Carlos; VARGAS, Jimmy Alexander Guerrero; CORZO, Gerardo. An overview of some enzymes from buthid scorpion venoms from Colombia: Centruroides margaritatus, Tityus pachyurus, and Tityus n. sp. aff. metuendus. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, [S. l.], v. 30, p. e20230063, 2024. DOI: 10.1590/1678-9199-jvatid-2023-0063. Disponível em:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1678-91992024000100304&tlang=en. Acesso em: 12 nov. 2025.

MENEGUCCI, Rafael Costabile; BERNARDE, Paulo Sérgio; MONTEIRO, Wuelton Marcelo; FERREIRA BISNETO, Pedro; FERREIRA NETO, Pedro; MARTINS, Marcio. Envenomation by an opisthoglyphous snake, Erythrolamprus aesculapii (Dipsadidae), in southeastern Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S. l.], v. 52, p. e20190055, 2019. DOI: 10.1590/0037-8682-0055-2019. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822019000100717&tlang=en. Acesso em: 2 jun. 2025.

MEREDITH, Michael. Vomeronasal Organ and Nervus Terminalis. In: WOLFE, Jeremy M. **Sensory Systems: II**. Boston, MA: Birkhäuser Boston, 1988. p. 145–146. DOI: 10.1007/978-1-4684-6760-4_65. Disponível em: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4684-6760-4_65. Acesso em: 12 nov. 2025.

MICHENER, C D. The Brazilian Bee Problem. **Annual Review of Entomology**, [S. l.], v. 20, n. 1, p. 399–416, jan. 1975. DOI: 10.1146/annurev.en.20.010175.002151. Disponível em:
<https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.en.20.010175.002151>. Acesso em: 23 jun. 2025.

MOGHA, Neema Gideon; KALOKORA, Olivia John; AMIR, Halima Mvungi; KACHOLI, David Sylvester. Ethnomedicinal plants used for treatment of snakebites in Tanzania – a systematic review. **Pharmaceutical Biology**, [S. l.], v. 60, n. 1, p. 1925–

1934, 31 dez. 2022. DOI: 10.1080/13880209.2022.2123942. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13880209.2022.2123942>. Acesso em: 8 ago. 2025.

MOHAMMED, Salman; HERRERA, Erica Rae; KIOKA, Mutsumi. Neurotoxic effects of scorpion envenomation, a video of nystagmus, dysmetria, and tongue fasciculations: a case report. **Journal of Medical Case Reports**, [S. l.], v. 19, n. 1, p. 362, 23 jul. 2025. DOI: 10.1186/s13256-025-05416-7. Disponível em: <https://jmedicalcasereports.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13256-025-05416-7>. Acesso em: 9 nov. 2025.

NASCIMENTO DA COSTA, Tamires; MOTA-DA-SILVA, Ageane; COLOMBINI, Mônica; MOURA-DA-SILVA, Ana Maria; MEDEIROS DE SOUZA, Rodrigo; MONTEIRO, Wuelton Marcelo; BERNARDE, Paulo Sérgio. Relationship between snake size and clinical, epidemiological and laboratory aspects of *Bothrops atrox* snakebites in the Western Brazilian Amazon. **Toxicon**, [S. l.], v. 186, p. 160–167, out. 2020. DOI: 10.1016/j.toxicon.2020.08.010. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041010120303500>. Acesso em: 29 jul. 2025.

PANFOLI, Isabella; CALZIA, Daniela; RAVERA, Silvia; MORELLI, Alessandro. Inhibition of Hemorragic Snake Venom Components: Old and New Approaches. **Toxins**, [S. l.], v. 2, n. 4, p. 417–427, 25 mar. 2010. DOI: 10.3390/toxins2040417. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6651/2/4/417>. Acesso em: 2 jun. 2025.

PAPA, Giulia; MAIER, Roberto; DURAZZO, Alessandra; LUCARINI, Massimo; KARABAGIAS, Ioannis K.; PLUTINO, Manuela; BIANCHETTO, Elisa; AROMOLO, Rita; PIGNATTI, Giuseppe; AMBROGIO, Andrea; PELLECCHIA, Marco; NEGRI, Ilaria. The Honey Bee *Apis mellifera*: An Insect at the Interface between Human and Ecosystem Health. **Biology**, [S. l.], v. 11, n. 2, p. 233, 1 fev. 2022. DOI: 10.3390/biology11020233. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-7737/11/2/233>. Acesso em: 23 jun. 2025.

PETERS, Ralph S.; KROGMANN, Lars; MAYER, Christoph; DONATH, Alexander; GUNKEL, Simon; MEUSEMANN, Karen; KOZLOV, Alexey; PODSIADLOWSKI, Lars; PETERSEN, Malte; LANFEAR, Robert; DIEZ, Patricia A.; HERATY, John; KJER, Karl M.; KLOPFSTEIN, Seraina; MEIER, Rudolf; POLIDORI, Carlo; SCHMITT, Thomas; LIU, Shanlin; ZHOU, Xin; WAPPLER, Torsten; RUST, Jes; MISOF, Bernhard; NIEHUIS, Oliver. Evolutionary History of the Hymenoptera. **Current Biology**, [S. l.], v. 27, n. 7, p. 1013–1018, abr. 2017. DOI: 10.1016/j.cub.2017.01.027. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960982217300593>. Acesso em: 12 nov. 2025.

PIMENTA, Ricardo José Gonzaga; BRANDÃO-DIAS, Pedro Ferreira Pinto; LEAL, Hortênsia Gomes; CARMO, Anderson Oliveira Do; OLIVEIRA-MENDES, Bárbara Bruna Ribeiro De; CHÁVEZ-OLÓRTEGUI, Carlos; KALAPOTHAKIS, Evanguedes. Selected to survive and kill: *Tityus serrulatus*, the Brazilian yellow scorpion. **PLOS ONE**, [S. l.], v. 14, n. 4, p. e0214075, 3 abr. 2019. DOI: 10.1371/journal.pone.0214075. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0214075>. Acesso em: 12 nov. 2025.

PIZZATTO, Lígia. Reproductive Biology and Phylogeny of Snakes. **Copeia**, [S. l.], v. 2012, n. 2, p. 355–357, 27 jun. 2012. DOI: 10.1643/OT-11-168.1. Disponível em: <http://www.bioone.org/doi/abs/10.1643/OT-11-168.1>. Acesso em: 12 nov. 2025.

PUCCA, Manuela B.; CERNI, Felipe A.; JANKE, Rahel; BERMÚDEZ-MÉNDEZ, Erick; LEDSGAARD, Line; BARBOSA, José E.; LAUSTSEN, Andreas H. History of Envenoming Therapy and Current Perspectives. **Frontiers in Immunology**, [S. l.], v. 10, p. 1598, 10 jul. 2019. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01598. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2019.01598/full>. Acesso em: 16 jun. 2025.

PUCCA, Manuela B.; CERNI, Felipe A.; OLIVEIRA, Isadora S.; JENKINS, Timothy P.; ARGEMÍ, Lídia; SØRENSEN, Christoffer V.; AHMADI, Shirin; BARBOSA, José E.; LAUSTSEN, Andreas H. Bee Updated: Current Knowledge on Bee Venom and Bee Envenoming Therapy. **Frontiers in Immunology**, [S. l.], v. 10, p. 2090, 6 set. 2019. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02090. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2019.02090/full>. Acesso em: 2 jun. 2025.

PUCCA, Manuela B.; KNUDSEN, Cecilie; S. OLIVEIRA, Isadora; RIMBAULT, Charlotte; A. CERNI, Felipe; WEN, Fan Hui; SACHETT, Jacqueline; SARTIM, Marco A.; LAUSTSEN, Andreas H.; MONTEIRO, Wuelton M. Current Knowledge on Snake Dry Bites. **Toxins**, [S. l.], v. 12, n. 11, p. 668, 22 out. 2020. DOI: 10.3390/toxins12110668. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6651/12/11/668>. Acesso em: 29 jul. 2025.

PUDELKA, Ludovit; JANOVSKA, Sylva; MALIS, Jiri; SLEHA, Radek; BOSTIK, Pavel. BEE VENOM - FRIEND OR ENEMY. **Military Medical Science Letters**, [S. l.], v. 94, n. 2, p. 79–93, 2 jun. 2025. DOI: 10.31482/mmsl.2024.006. Disponível em: <http://mmsl.cz/doi/10.31482/mmsl.2024.006.html>. Acesso em: 23 jun. 2025.

REIN, Jan Ove. The Scorpion Files - Main Page. 12 nov. 2025. Disponível em: <https://www.ntnu.no/ub/scorpion-files/index.php>. Acesso em: 12 nov. 2025.

ROCHA SOARES, Karla S.; CARDOZO FONSECA, José L.; OLIVEIRA BITENCOURT, Mariana A.; SANTOS, Kátia S.C.R.; SILVA-JÚNIOR, Arnóbio A.; FERNANDES-PEDROSA, Matheus F. Serum production against *Tityus serrulatus* scorpion venom using cross-linked chitosan nanoparticles as immunoadjuvant. **Toxicon**, [S. l.], v. 60, n. 8, p. 1349–1354, dez. 2012. DOI: 10.1016/j.toxicon.2012.09.010. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041010112007532>. Acesso em: 18 jun. 2025.

SANTOS BARRETO, Gabriella Neves Leal; DE OLIVEIRA, Sâmella Silva; DOS ANJOS, Isabelle Valle; CHALKIDIS, Hipocrates De Menezes; MOURÃO, Rosa Helena Veras; MOURA-DA-SILVA, Ana Maria; SANO-MARTINS, Ida Sigueko; GONÇALVES, Luis Roberto De Camargo. Experimental *Bothrops atrox* envenomation: Efficacy of antivenom therapy and the combination of *Bothrops* antivenom with dexamethasone. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, [S. l.], v. 11, n. 3, p. e0005458, 17 mar. 2017. DOI: 10.1371/journal.pntd.0005458. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0005458>. Acesso em: 2 jun. 2025.

SARAVIA-OTTEN, Patricia; HERNÁNDEZ, Rosario; MARROQUÍN, Nereida; PEREAÑEZ, Jaime A.; PRECIADO, Lina M.; VÁSQUEZ, Allan; GARCÍA, Gabriela; NAVÉ, Federico; ROCHAC, Lorena; GENOVEZ, Vicente; MÉRIDA, Max; CRUZ, Sully M.; OROZCO, Nohemí; CÁCERES, Armando; GUTIÉRREZ, José M. Inhibition of enzymatic activities of *Bothrops asper* snake venom and docking analysis of compounds from plants used in Central America to treat snakebite envenoming.

Journal of Ethnopharmacology, [S. l.], v. 283, p. 114710, jan. 2022. DOI:

10.1016/j.jep.2021.114710. Disponível em:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378874121009399>. Acesso em: 12 out. 2025.

SCUSSEL, Rahisa; FAGUNDES, Mírian Ívens; LUIZ, Gabriel Paulino; GALVANI, Nathalia Coral; GAVA, Fernanda F.; DE-PIERI, Ellen; WITT TIETBOHL, Lariani Tamires; POSSAMAI-DELLA, Taise; AGUIAR-GERALDO, Jorge M.; VALVASSORI, Samira S.; MORAES DE ANDRADE, Vanessa; CHÁVEZ-OLÓRTEGUI, Carlos; MACHADO-DE-ÁVILA, Ricardo Andrez. Behavior and oxidative stress evaluation of scorpion *Tityus serrulatus* (Lutz & Mello, 1922) envenomation with genomic modulation and dopaminergic neutralization by antiscorpionic serum treatment.

Toxicon, [S. l.], v. 255, p. 108263, fev. 2025. DOI: 10.1016/j.toxicon.2025.108263.

Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041010125000376>.

Acesso em: 18 jun. 2025.

SHINE, Richard; GUILLETTE, Louis J. The evolution of viviparity in reptiles: A physiological model and its ecological consequences. **Journal of Theoretical Biology**, [S. l.], v. 132, n. 1, p. 43–50, maio 1988. DOI: 10.1016/S0022-5193(88)80189-9.

Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022519388801899>.

Acesso em: 12 nov. 2025.

SHINE, Richard; LI-XIN, Sun. Arboreal ambush site selection by pit-vipers *Gloydius shedaoensis*. **Animal Behaviour**, [S. l.], v. 63, n. 3, p. 565–576, mar. 2002. DOI:

10.1006/anbe.2001.1928. Disponível em:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003347201919281>. Acesso em: 30 jul. 2025.

SILVA DE OLIVEIRA, Sâmella; CAMPOS ALVES, Eliane; DOS SANTOS SANTOS, Alessandra; FREITAS NASCIMENTO, Elizandra; TAVARES PEREIRA, João Pedro; MENDONÇA DA SILVA, Iran; SACHETT, Jacqueline; DOS SANTOS IBIAPINA, Hiochelson Najibe; SANTOS SARRAF, Lybia Kássia; CONTRERAS BERNAL, Jorge Carlos; FREITAS DE SOUSA, Luciana Aparecida; COLOMBINI, Mônica; OLIVEIRA MARQUES, Hedylamar; GUIMARÃES DE LACERDA, Marcus Vinicius; MOURA-DÀ-SILVA, Ana Maria; WEN FAN, Hui; DE LIMA FERREIRA, Luiz Carlos; SIGUEKO SANO MARTINS, Ida; MONTEIRO, Wuelton Marcelo. *Bothrops* snakebites in the Amazon: recovery from hemostatic disorders after Brazilian antivenom therapy. **Clinical Toxicology**, [S. l.], v. 58, n. 4, p. 266–274, 2 abr. 2020. DOI:

10.1080/15563650.2019.1634273. Disponível em:

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15563650.2019.1634273>. Acesso em: 2 jun. 2025.

SQUAIELLA-BAPTISTÃO, Carla Cristina; SANT'ANNA, Osvaldo Augusto; MARCELINO, José Roberto; TAMBOURGI, Denise V. The history of antivenoms development: Beyond Calmette and Vital Brazil. **Toxicon**, [S. l.], v. 150, p. 86–95, ago.

2018. DOI: 10.1016/j.toxicon.2018.05.008. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041010118301958>. Acesso em: 16 jun. 2025.

STOCKMANN, Roland. Introduction to Scorpion Biology and Ecology. In: GOPALAKRISHNAKONE, P.; POSSANI, Lourival D.; F. SCHWARTZ, Elisabeth; RODRÍGUEZ DE LA VEGA, Ricardo C. (org.). **Scorpion Venoms**. Dordrecht: Springer Netherlands, 2015. p. 25–59. DOI: 10.1007/978-94-007-6404-0_14. Disponível em: https://link.springer.com/10.1007/978-94-007-6404-0_14. Acesso em: 11 nov. 2025.

THE LANCET. Antimicrobial resistance: an agenda for all. **The Lancet**, [S. l.], v. 403, n. 10442, p. 2349, jun. 2024. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01076-6. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673624010766>. Acesso em: 14 nov. 2025.

TIWARI, Ak; MANDAL, Mb; DESHPANDE, Sb. Role of serotonergic mechanism in gastric contractions induced by Indian red scorpion (*Mesobuthus tamulus*) venom. **Indian Journal of Pharmacology**, [S. l.], v. 41, n. 6, p. 255, 2009. DOI: 10.4103/0253-7613.59923. Disponível em: <https://journals.lww.com/10.4103/0253-7613.59923>. Acesso em: 12 nov. 2025.

TOLEDO, Luana Ferreira Martins De; MOORE, Daniella Campelo Batalha Cox; CAIXETA, Daniella Mancino Da Luz; SALÚ, Margarida Dos Santos; FARIA, Carla Verona Barreto; AZEVEDO, Zina Maria Almeida De. Multiple bee stings, multiple organs involved: a case report. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S. l.], v. 51, n. 4, p. 560–562, ago. 2018. DOI: 10.1590/0037-8682-0341-2017. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822018000400560&lng=en&tlang=en. Acesso em: 24 jun. 2025.

UPASANI, Sughosh V.; BELDAR, Vishal G.; TATIYA, Anil U.; UPASANI, M.S.; SURANA, Sanjay J.; PATIL, Divyata S. Ethnomedicinal plants used for snakebite in India: a brief overview. **Integrative Medicine Research**, [S. l.], v. 6, n. 2, p. 114–130, jun. 2017. DOI: 10.1016/j.imr.2017.03.001. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213422016301755>. Acesso em: 8 ago. 2025.

VALDEZ-CRUZ, Norma A.; BATISTA, Cesar V. F.; POSSANI, Lourival D. Phaiodactylipin, a glycosylated heterodimeric phospholipase A₂ from the venom of the scorpion *Anuroctonus phaiodactylus*. **European Journal of Biochemistry**, [S. l.], v. 271, n. 8, p. 1453–1464, abr. 2004. DOI: 10.1111/j.1432-1033.2004.04047.x. Disponível em: <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1432-1033.2004.04047.x>. Acesso em: 12 nov. 2025.

VAN THIEL, Jory; KHAN, Muzaffar A.; WOUTERS, Roel M.; HARRIS, Richard J.; CASEWELL, Nicholas R.; FRY, Bryan G.; KINI, R. Manjunatha; MACKESSY, Stephen P.; VONK, Freek J.; WÜSTER, Wolfgang; RICHARDSON, Michael K. Convergent evolution of toxin resistance in animals. **Biological Reviews**, [S. l.], v. 97, n. 5, p. 1823–1843, out. 2022. DOI: 10.1111/brv.12865. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/brv.12865>. Acesso em: 11 nov. 2025.

VASUDEV, Shwetha; MORE, Veena S.; ANANTHRAJU, K.S.; MORE, Sunil S. Potential of herbal cocktail of medicinal plant extracts against ‘big four’ snake venoms from India. **Journal of Ayurveda and Integrative Medicine**, [S. l.], v. 12, n. 3, p. 458–464, jul. 2021. DOI: 10.1016/j.jaim.2021.04.006. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0975947621000620>. Acesso em: 8 ago. 2025.

WARD, Micaiah J.; ELLSWORTH, Schyler A.; NYSTROM, Gunnar S. A global accounting of medically significant scorpions: Epidemiology, major toxins, and comparative resources in harmless counterparts. **Toxicon**, [S. l.], v. 151, p. 137–155, set. 2018. DOI: 10.1016/j.toxicon.2018.07.007. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041010118303039>. Acesso em: 23 jun. 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global report on neglected tropical diseases 2025. 2025. **Global report on neglected tropical diseases2025**. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240114043>.

XIA, Xichao; MA, Yuhong; XUE, Shipeng; WANG, Aimei; TAO, Junliang; ZHAO, Yan; ZHANG, Qingyuan; LIU, Rongzhi; LU, Shaoe. Cloning and molecular characterization of BumaMPs1, a novel metalloproteinases from the venom of scorpion *Buthus martensi* Karsch. **Toxicon**, [S. l.], v. 76, p. 234–238, dez. 2013. DOI: 10.1016/j.toxicon.2013.10.006. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041010113003929>. Acesso em: 12 nov. 2025.

YILMAZ, Fevzi; ARSLAN, Engin Deniz; DEMIR, Ali; KAVALCI, Cemil; DURDU, Tamer; YILMAZ, Muhittin Serkan; YEL, Cihat; AKBULUT, Sami. Epidemiological, Clinical Characteristics and Outcomes of Scorpion Sting in Southeastern Region of Turkey. **Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery**, [S. l.], v. 19, n. 5, p. 417–422, 2013. DOI: 10.5505/tjtes.2013.52333. Disponível em: https://www.journalagent.com/travma/pdfs/UTD-52333-CLINICAL_ARTICLE-YILMAZ.pdf. Acesso em: 20 jun. 2025.

ZDENEK, Christina N.; RODRIGUES, Caroline F. B.; BOURKE, Lachlan A.; TANAKA-AZEVEDO, Anita Mitico; MONAGLE, Paul; FRY, Bryan G. Children and Snakebite: Snake Venom Effects on Adult and Paediatric Plasma. **Toxins**, [S. l.], v. 15, n. 2, p. 158, 14 fev. 2023. DOI: 10.3390/toxins15020158. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6651/15/2/158>. Acesso em: 30 jul. 2025.

ZHANG, Yun. Why do we study animal toxins? [S. l.], 2015.