

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PAMPA

KIMBERLI DE OLIVEIRA MOREIRA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**São Gabriel
2022**

KIMBERLI DE OLIVEIRA MOREIRA

Estudo sobre espécies de *Micrurus* Brasileiras: uma revisão sobre aspectos biológicos, veneno e anti-veneno.

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Ciências
Biológicas da Universidade Federal
do Pampa, como requisito parcial
para obtenção do Título de Bacharel
em Ciências Biológicas

Orientador: Paulo Marcos Pinto

Coorientador: Evelise Leis Carvalho

**São Gabriel
2022**

M 835 Moreira, Kimberli.

Estudo sobre espécies de Micrurus Brasileiras: uma revisão sobre aspectos biológicos, veneno e anti-veneno. / Kimberli Moreira. 40 p.

Trabalho de Conclusão de Curso(Graduação)-- Universidade Federal do Pampa, CIÊNCIAS BIOLÓGICAS, 2022.
"Orientação: Paulo Marcos Pinto".

1. Micrurus sp. 2. Aspectos clínicos . 3. Envenenamento .
4. Anti-veneno. 5. Importância epidemiológica .
I. Título.

KIMBERLI DE OLIVEIRA MOREIRA

Estudo sobre espécies de *Micrurus* Brasileiras: uma revisão sobre aspectos biológicos, veneno e anti-veneno.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pampa, como requisito parcial para obtenção do Título de Bacharel em Ciências Biológicas.

Trabalho de Conclusão de Curso defendido e aprovado em: 12, Agosto de 2022.

Banca examinadora:

Prof. Dr. Paulo Marcos Pinto
Orientador
UNIPAMPA

Prof. Dr. Juliano Tomazzoni Boldo
UNIPAMPA

Me. Darlene Lopes Rangel
UNIPAMPA

AGRADECIMENTO

Gostaria de agradecer a minha família por todo apoio e incentivo nas minhas escolhas e objetivos. Principalmente a minha mãe, por todo esforço para que eu chegasse até aqui. Vocês são fundamentais na minha vida.

Ao Thon, meu companheiro e amigo de todos os momentos, que sempre me mostrou que eu era capaz. Obrigada por todo amor e companheirismo.

A Felicia, por ser meu amor, minha pepica.

Aos meus amigos, por todos os momentos especiais. Viagens para praia, nossas jantas, conversas e reflexões sobre a vida.

Aos colegas e, principalmente, amigos que fiz na UNIPAMPA, com certeza com vocês vivi a melhor fase da minha vida até aqui. Vou lembrar de todos com muito carinho, tanto dos perrengues quanto dos bons momentos.

Aos meus colegas e profs do LAB que se tornaram amigos, em especial a Andressa, obrigada por sempre me ajudarem em relação aos meus medos e surtos, também sentirei falta das nossas fofocas no LPA.

Ao prof Paulo por todos os ensinamentos, não só científico mas principalmente sobre a vida e oportunidades.

A UNIPAMPA que além do ensino de qualidade, me fez amadurecer como ser humano.

Aos meu colegas de trabalho, da escola, onde eu também aprendi muito. Agradeço também ao prof Juliano e a Darlene por aceitarem fazer parte da minha banca.

Por fim, agradecer a mim por ter conseguido concluir essa etapa, só eu sei o quão difícil foi e me causou medo, mas deu certo e valeu a pena (eu espero).

RESUMO

Acidentes com animais peçonhentos são problema de saúde pública, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), estes vêm sendo ignorados e carecem de maior atenção. Sendo assim, a prevenção, diagnóstico e o tratamento para acidentes envolvendo envenenamentos tornam-se grandes obstáculos para a saúde pública mundial. Os venenos das serpentes são conjuntos de proteínas e peptídeos muito complexos, que podem atuar de diferentes formas no organismo de suas presas. As serpentes mais venenosas do mundo são da família Elapidae, isso se deve ao fato de que seu veneno apresenta alta atividade neurotóxica, miotóxica e hemorrágica, além dos efeitos cardiovasculares. A fauna do Brasil possui cerca de 265 espécies de serpentes, entre elas duas famílias apresentam espécies peçonhentas (Elapidae e Viperidae), ou seja, aquelas que produzem toxinas em glândulas especializadas e possuem aparelhos inoculadores, como por exemplo, jararaca, jararacuçu, surucucu, cascavel, coral. O gênero *Micrurus sp* pertence à família Elapidae, sendo representado pelas cobras- corais. Acidentes elapídicos (gênero *Micrurus*), tem baixa incidência e letalidade. O envenenamento é caracterizado por apresentar diversas manifestações locais e sistêmicas. O paciente pode apresentar sintomas relacionados com a toxicidade cardíaca, neural, muscular, renal e vascular. O tratamento mais eficaz é o soro anti- elapídico, administrado de forma intravenosa. O antídoto é obtido através dos anticorpos gerados por equinos que recebem determinada dose da peçonha de *M. frontalis* e *M. corallinus*, a quantidade a ser ministrada varia de acordo com os sintomas do paciente. Apesar da baixa incidência dos acidentes, o potencial de gravidade dos mesmos e a escassez de informações sobre a peçonha e hábitos de vida desses animais, faz com que aumente a necessidade de investigação sobre o gênero.

Palavras-chave: *Micrurus*; acidentes; antídoto; Brasil; peçonha; toxicidade

ABSTRACT

Accidents with venomous animals are a public health problem, according to the World Health Organization (WHO), they have been ignored and need more attention. Thus, the prevention, diagnosis and treatment of accidents involving poisoning become major obstacles to global public health. Snake venoms are very complex sets of proteins and peptides, which can act in different ways on the body of their prey. The most poisonous snakes in the world are from the Elapidae family, this is due to the fact that their poison has high neurotoxic, myotoxic and hemorrhagic activity, in addition to cardiovascular effects. The fauna of Brazil has about 265 species of snakes, among them two families have venomous species (Elapidae and Viperidae), that is, those that produce toxins in specialized glands and have inoculator devices, such as jararaca, jararacuçu, surucucu, rattlesnake, coral. The genus *Micrurus* sp belongs to the Elapidae family, and is represented by coral snakes. Elapidic accidents (genus *Micrurus*), have a low incidence and lethality. Poisoning is characterized by presenting several local and systemic manifestations. The patient may have symptoms related to cardiac, neural, muscular, renal and vascular toxicity. The most effective treatment is anti-elapid serum, administered intravenously. The antidote is obtained through antibodies generated by horses that receive a certain dose of the venom of *M. frontalis* and *M. corallinus*, the amount to be administered varies according to the patient's symptoms. Despite the low incidence of accidents, their potential severity and the scarcity of information about the venom and life habits of these animals, increases the need for research on gender.

Keywords: *Micrurus*; accidents; antidote; Brazil; venom; toxicity

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1: <i>Bothrops jararaca</i> | 11 |
| Figura 2: <i>Bothrops alternatus</i> | 12 |
| Figura 3: <i>Crotalus</i> (cascavél) | 12 |
| Figura 4: <i>Lachesis</i> (surucucu) | 13 |
| FIGURA 5: A e B. Dentição das Cobras Corais | 19 |
| Figura 6: <i>Micrurus corallinus</i> | 21 |
| Figura 7: <i>Micrurus frontalis</i> | 22 |
| Figura 8: <i>Micrurus altirostris</i> | 22 |
| Figura 9: <i>Micrurus lemniscatus</i> | 23 |

LISTA DE TABELA

| | |
|---|----|
| TABELA 1. Tratamento para acidentes elapídicos..... | 28 |
|---|----|

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUÇÃO | 10 |
| 1.1 Serpentes peçonhentas | 10 |
| 1.2 Venenos de serpentes | 14 |
| 2. OBJETIVO GERAL | 15 |
| 2.2 Objetivos específicos | 15 |
| 3. METODOLOGIA | 16 |
| 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO | 17 |
| 4.1 Aspectos gerais: <i>Micrurus sp.</i> | 17 |
| 5. IMPORTÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DOS ACIDENTE COM CORAIS | 17 |
| 6. ASPECTOS CLÍNICOS DO ENVENENAMENTO POR <i>MICRURUS SP</i> | 18 |
| 6.1 Ação miotóxica e neurotóxica | 20 |
| 6.2 Características do veneno de corais | 20 |
| 7. VARIAÇÕES DO VENENO NO GÊNERO | 21 |
| 8. PROTEÍNAS DO VENENO | 24 |
| 9. TRATAMENTO DO ENVENENAMENTO POR ELAPÍDEOS | 26 |
| 9.1 Produção de antiveneno através de peptídeos | 28 |
| 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS | 30 |
| REFERÊNCIAS | 31 |

1. INTRODUÇÃO

1.1 Serpentes peçonhentas

As serpentes habitam quase todo o mundo, principalmente regiões temperadas e tropicais, isso se deve ao fato da sua dependência de calor externo para regular sua temperatura. Utilizam o seu veneno para paralisar e matar suas presas, ou para defesa contra predadores. As toxinas presentes no veneno possuem ação rápida e potente, interferindo nos mecanismos fisiológicos, celulares e moleculares (WHO, 2007).

Além das diferenças fisiológicas, cada veneno possui suas particularidades de acordo com a espécie da serpente, devido às diferentes toxinas que o compõem e hábitos de vida. No mundo, existem aproximadamente 3.600 espécies de serpentes descritas, onde em torno de 450 são peçonhentas. Essas serpentes podem ser agrupadas em quatro famílias: Viperidae, Elapidae, Colubridae e Atractaspididae (UETZ, 2016).

A fauna do Brasil possui cerca de 265 espécies de serpentes, classificadas dentro de 73 gêneros, em 9 famílias, entre elas duas famílias apresentam espécies peçonhentas (Elapidae e Viperidae), ou seja, aquelas que produzem toxinas em glândulas especializadas e possuem aparelhos inoculadores (MELGAREJO, 2003, in: CARDOSO *et al.*, 2003), podemos destacar as serpentes conhecidas popularmente como jararaca, jararacuçu, surucucu, cascavel, coral.

Acidentes envolvendo animais peçonhentos são um problema de saúde pública, pois, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), estes vêm sendo negligenciados e necessitam de maior atenção. Sendo assim, a prevenção, diagnóstico e o tratamento para acidentes envolvendo envenenamentos torna-se um grande obstáculo para a saúde pública mundial, já que investimentos não são realizados e são necessários para solucionar esses problemas

Segundo o MINISTÉRIO DA SAÚDE (2016), os principais gêneros responsáveis por acidentes no Brasil são: *Bothrops*, *Crotalus*, *Lachesis* e *Micrurus*.

Considerando essas serpentes e o número de acidentes no ano de 2014, temos uma maior quantidade de notificações de envenenamentos Botrópicos (19.414 registros), seguidos pelos acidentes Crotálicos (1.909 registros), Laquéticos (834 registros) e Micrúricos (216 registros). O número de casos registrados está relacionado com o período sazonal, como os períodos de atividades humanas, o que determina uma maior incidência nos meses quentes e chuvosos, devido ao trabalho no campo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

A serpente *Bothrops jararaca*, possui coloração escura com desenhos semelhantes a um “V”, corpo medindo aproximadamente 1metro. Sua picada causa dor e edema local, podendo haver sangramento das gengivas ou em outros ferimentos pré-existentes. É encontrada em diversos estados brasileiros. (FUNASA, 2001).



Figura 1: *Bothrops jararaca*

Fonte: ufrgs.br

Já a serpente *Bothrops alternatus*, possui coloração marrom, possui desenhos em formato de *headphone*. Corpo medindo aproximadamente 1,5m. Vive na vegetação rasteira, em lugares úmidos. Sua picada também causa dor e edema local, podendo haver sangramento das gengivas ou em outros ferimentos pré-existentes. É encontrada em diversos estados brasileiros (FUNASA, 2001).



Figura 2: *Bothrops alternatus*

Fonte: ufrgs.br

Serpentes do gênero *Bothrops* são responsáveis pelos acidentes Botropicos, que correspondem a 90% dos envenenamentos por serpentes. Possuem ação proteolítica, causando lesões locais, como, edemas, bolhas e necrose. O tratamento se da através do soro antibotrópico, por via intravenosa (FUNASA, 2001).

As serpentes do gênero *Crotalus*, possuem coloração amarelada, animal corpulento, medindo aproximadamente 1metro. Apresenta chocalho na ponta da cauda. Possui veneno com ação miotóxica, neurotóxica e coagulante.



Figura 3: *Crotalus* (cascavél)

Fonte: npabombeiro.blogspot.com

Sua picada causa ao paciente visão dupla e borrada e sua face se apresenta alterada (pálpebras caídas, aspecto sonolento). A urina pode escurecer 6 a 12 horas após a picada. Possui maior letalidade devido a evolução para insuficiência renal aguda. Encontrada em diversos estados brasileiros

São responsáveis pelos acidentes crotálicos, representando cerca de 7,7% dos acidentes ofídicos no Brasil. Seu tratamento se dá pela administração intravenosa do soro anticrotálico (FUNASA, 2001).

As serpentes *Lachesis* são também conhecidas como pico-de-jaca. Sua cauda possui escamas eriçadas. É a maior das serpentes peçonhentas das Américas, atingindo até 3,5m. São encontradas em áreas de floresta tropical densa, como a Amazônia, Mata Atlântica e alguns grupos de matas úmidas do Nordeste. Informações sobre casos de envenenamento laquéuticos são escassos, apesar de apresentarem semelhanças com acidentes botrópicos. O soro antilaquéutico é responsável pelo tratamento de forma intravenosa (FUNASA, 2001).



Figura 4: *Lachesis* (surucucu)

Fonte: flickr.com

Porém, considerando a gravidade dos acidentes provocados por essas serpentes, podemos observar que os envenenamentos causados pelo gênero *Micrurus* são capazes de causar quadros mais graves, onde num total de 216 casos, 32% dos pacientes apresentaram um quadro grave de envenenamento. Em compensação, os acidentes envolvendo outras serpentes apresentam gravidade entre 8% e 12% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

1.2 Venenos de serpentes

Os venenos das serpentes são conjuntos de proteínas e peptídeos muito complexas, que podem atuar de diferentes formas no organismo de suas presas. Essas moléculas possuem a capacidade de ligação com receptores e canais iônicos ou podem possuir uma potente atividade enzimática, agindo nos mais diversos substratos. Também são identificados nos venenos, carboidratos, lipídeos, metais e nucleotídeos onde as funções de alguns ainda não estão claras. Através da interação das toxinas do veneno com as proteínas do organismo da presa podem ocorrer diversas alterações em variados sistemas, como o nervoso, hemostático, renal e cardiovascular (Vonk et al., 2011).

A composição das peçonhas varia e os mecanismos que controlam suas variações e produção não são completamente determinados. As serpentes adaptam sua peçonha para facilitar a captura da presa, o que provoca diferentes efeitos em cada organismo e está também relacionado a quantidade de veneno inoculada. Ainda assim, animais da mesma espécie, apresentam composição muito semelhante, bem como as famílias de proteínas encontradas em venenos de serpentes que possuem relações filogenéticas (Machessy, 2010).

Estudos sobre a composição da peçonha de *Micrurus* são de extrema importância já que acidentes por essa serpente são considerados potencialmente graves (PINHO e PEREIRA, 2001).

2. OBJETIVO GERAL

Considerando que as cobras corais são animais com vasta distribuição geográfica e grande potencial de envenenamento, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica sobre diversos aspectos do gênero, que incluíssem não só seus hábitos de vida, como ocorrências de acidentes, ação do veneno no organismo da vítima e também informações sobre o soro antielapídico.

2.2 Objetivos específicos

- Reunir dados sobre o gênero *Micrus sp* que incluíssem seus hábitos de vida, coloração, reprodução, alimentação e acidentes envolvendo o gênero.
- Analisar informações sobre as características do veneno e como ele age em suas vítimas.
- Melhorar o entendimento sobre como é ministrado o soro antielapídico, e como este é produzido.

3. METODOLOGIA

Foram realizadas pesquisas através de plataformas on-line: *Google Scholar*, *Science Direct* e *SciElo* utilizando as seguintes palavras chave: “*snake micrurus*”, “*venom micrurus*”, “cobras corais biologia”, “cobras corais no Brasil”, afim de obter dados sobre o gênero, seu veneno, e sua distribuição no Brasil.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Aspectos gerais: *Micrurus sp.*

Segundo CAMPBELL E LAMAR (2004) as serpentes mais venenosas do mundo são da família Elapidae, corroborando com os autores, SILVA E BUCARETCHI (2003), destacam que isso se deve ao fato de que seu veneno apresenta alta atividade neurotóxica, miotóxica e hemorrágica, além dos efeitos cardiovasculares.

Na subfamília Elapinae, CAMPBELL E LAMAR (2004), afirmam que esses animais são majoritariamente ovíparos, porém, existem alguns exemplares vivíparos encontrados na África e Austrália. As fêmeas colocam de 2 a 10 ovos em buracos no solo ou troncos de árvores, após dois meses os filhotes nascem medindo aproximadamente 17cm.

Dentre os representantes dessa subfamília, destacam-se as najas, mambas, cobras reis e kraits, além das cobras corais que estão distribuídas em três gêneros: *Micruroides*, *Leptomicrurus* e *Micrurus* (Cardoso et al., 2003).

As corais são os únicos elapídeos na América, possuem ampla distribuição que vai dos Estados Unidos, passando pela América central até a Argentina. Os Elapídeos são encontrados principalmente em locais com baixa população na Bacia Amazônica (Cardoso et al., 2003).

O gênero *Micrurus sp* (Micro = pequeno; Urus = Cauda) pertencente à família Elapidae, sendo representado pelas cobras corais, podem ser diferenciadas em dois grupos filogenéticos, através do padrão dos anéis pretos, da diferença bioquímica e morfológica, além das diferentes estratégias reprodutivas (SLOWINSKI, 1995; CAMPBELL & LAMMAR, 2004; MARQUES ET AL., 2013). Referente ao Brasil, BÉRNILS (2010) afirma que existem 27 espécies reconhecidas de cobra coral verdadeira espalhadas por todo o país.

As cobras corais possuem alimentação estenofágica e ofiófaga, a maioria das espécies se alimenta de outras serpentes e anfíbios (CAMPBELL & LAMAR, 2004). Com hábitos semi-fossoriais e fossoriais, vivem no solo sob a serapilheira e estão ativas durante o dia assim como a noite. Sendo animais ectotérmicos sua temperatura corporal depende da temperatura externa, porém são capazes de manter sua temperatura menor que as variações externas. Isso se deve a posicionamento do corpo e busca por locais adequados que aumentem ou diminuam sua temperatura (Marquez & Sazima, 1997).

Micrurus sp. apresenta o corpo cilíndrico com escamas simétricas, cabeça pequena, sem fosseta loreal, e cauda curta, medem de 20 cm a 1 metro e meio, seus olhos são pequenos de coloração escura e pupila elíptica vertical. Por possuírem hábitos fossoriais, desenvolveram musculatura apta para escavação assim como ossos cranianos muito resistentes (MELGAREJO, A. R.).

A maioria das espécies possui coloração com anéis completos em torno do corpo nas cores vermelho, preto e amarelo ou branco, com exceção nas espécies do gênero *Leptomicrurus* que apresentam cor preta uniforme, sem anéis, e com manchas amareladas na região ventral, a ausência de anéis vermelhos é vista também na espécie *Micrurus anellatus*. Diversas serpentes possuem padrões em suas colorações que as auxiliam na camuflagem e dificultam sua localização pelos predadores. As cobras corais são famosas por suas cores marcantes. Isso serve de alerta para seus predadores caso as ataquem (Marques & Sazima, 1997).

Vale ressaltar que, algumas serpentes não peçonhentas, mimetizam as cobras corais, ou seja, “imitam” a coloração e comportamento das mesmas para confundir seus predadores. O mimetismo é a ocorrência biológica que se define como a imitação de um organismo com o objetivo de proteção (Brodie 1993). Geralmente remete a similaridades físicas, como formas e padrões de coloração.

Por possuir uma dentição proteróglifa, não apresentam grande risco de acidentes ao homem, já que não conseguem injetar o veneno em membros maiores (braços, pernas) e também só agem sobre situações de estresse, como por exemplo, se for apertada ou pisoteada. Apesar de muito venenosa, essa serpente não dá bote, e sim, morde, devido a sua boca e dentes pequenos (MELGAREJO, A. R.).

Quando irritadas, as corais achatam o corpo contra o solo, enrolam-se escondendo a cabeça e levantando a ponta da cauda. Por esse comportamento, muitas pessoas acreditam que essas serpentes picam com o rabo, o que não é verdade, já que é apenas uma estratégia de proteção.

Para distinguir as cobras corais entre verdadeira e falsa, é necessário analisar a dentição, enquanto que, as cobras corais falsas apresentam todos os dentes com o mesmo padrão de tamanho sem sulcos, são chamadas de áglifa (FIGURA 1A), as verdadeiras apresentam dentes fixos com sulcos inoculadores de veneno que são chamadas de proteróglifa (FIGURA 1B).

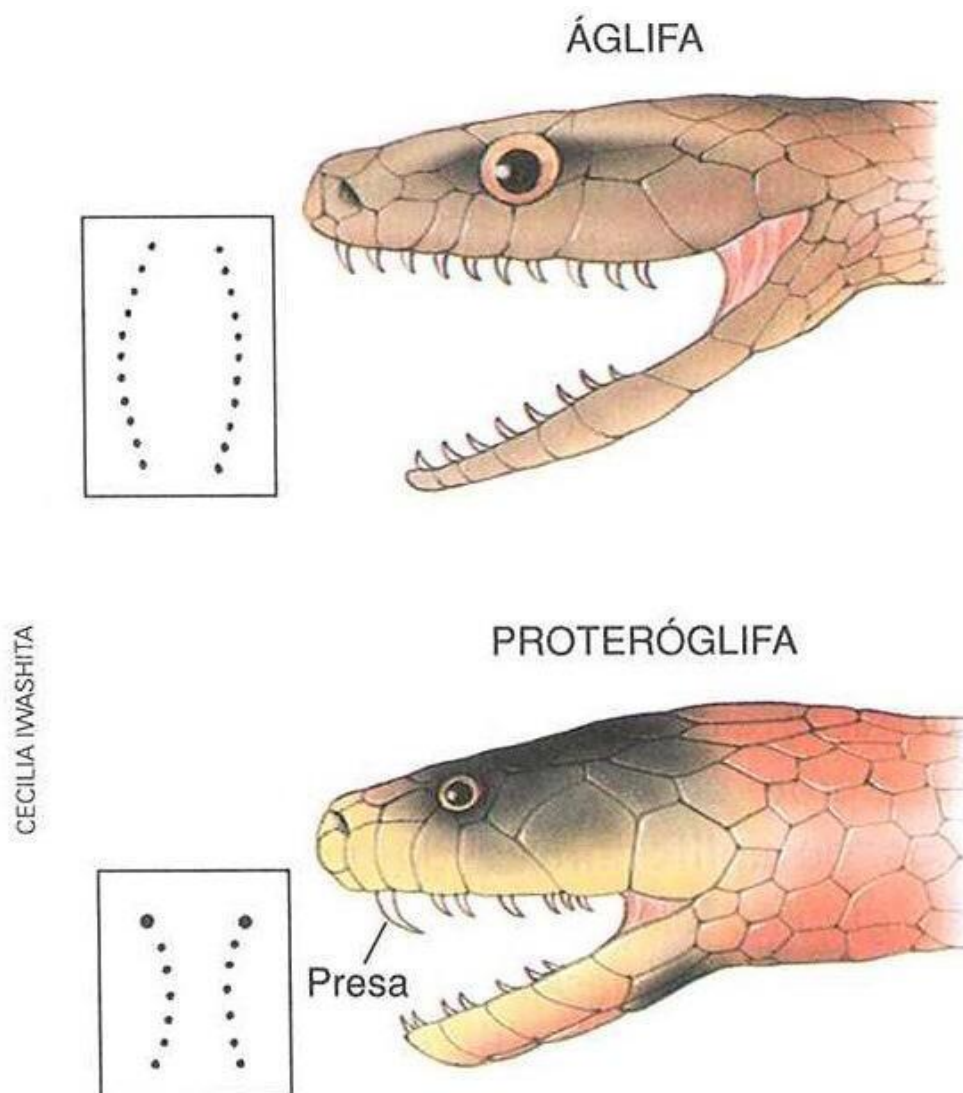


FIGURA 5: A e B. Dentição das Cobras Corais

Fonte: olhonavaga.com.br

5. IMPORTÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DOS ACIDENTE COM CORAIS

Os acidentes elapídicos (gênero *Micrurus*) no Brasil, tem baixa incidência e letalidade, apresentam aproximadamente 0,4% dos acidentes ofídicos, com letalidade de 0,36%. Por serem raros os acidentes, dados sobre a espécie acabam sendo escassos. Fatores citados acima como: tamanho da cabeça, presas menores, hábitos fossoriais e também por serem animais que não apresentam agressividade dificultam o envenenamento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1998).

Também deve-se levar em consideração o fato que a identificação errada pode alterar os números reais de acidentes, já que serpentes (falsas corais) que mimetizam esses animais acabam sendo confundidas com as verdadeiras. Acidentes com cobras corais são os menores entre todos os acidentes ofídicos na América, e raramente levam a óbito.

Segundo o Ministério da saúde, de 23.331 acidentes registrados em 2017 onde as serpentes foram identificadas, 280 (1,2%) envolveram cobras corais. Arquivos do Instituto Butantan, através de dados obtidos no Hospital Vital (São Paulo - SP, Brasil) contribuíram com essas informações. Entre os anos 1902 a 1945, 1954 a 1977 e 2002 a 2013, ocorreram 11.921 acidentes ofídicos, no qual: 10.718 (89,9%) foram relacionados ao gênero *Bothrops*, 1.128 (9,5%) ao gênero *Crotalus*, 57 (0,5%) ao gênero *Micrurus*, e 18 (0,1%) ao gênero *Lachesis*. Na Argentina, entre o período de 1979 e 2003, as cobras corais foram responsáveis por 0,2% dos acidentes ofídicos. (MINISTÉRIO DA SAÚDE 2017).

Ainda que também raros, os acidentes por cobras corais são mais frequentes na América Central e na Colômbia, correspondendo a aproximadamente 2% dos casos de ofidismo. Dados sugerem frequência maior nos Estados Unidos, onde foram registrados 1254 casos envolvendo cobras corais entre os anos de 1983 e 2007, o que corresponde a 3,6% de todos os acidentes ofídicos no país (Bucarechi et al).

No Brasil entre os anos de 1867 a 2014 dos envenenamentos com coral, 61,3% ocorreram na região Sul e 20% no Sudeste, sendo as principais espécies envolvidas em acidentes ocorrendo nessas regiões: *Micrurus corallinus* (24,0%), *Micrurus frontalis* (8,0%), *Micrurus lemniscatus* (3,3%), *Micrurus hemprichii* (1,3%), *Micrurus filiformis* (0,7%), *Micrurus ibiboboca* (0,7%), *Micrurus spixii* (0,7%) e *Micrurus surinamensis* (0,7%), além de 22 casos (14,7%) no qual as espécies não foram identificadas (Bucarechi et al).

6. ASPECTOS CLÍNICOS DO ENVENENAMENTO POR *MICRURUS SP*

São poucos os dados sobre acidentes envolvendo cobras corais. Seu veneno é conhecido por ser miotóxico, neurótico, hemorrágico e causar efeitos cardiovasculares. Porém, em humanos somente os efeitos miotóxico e neurotóxico são observados. Possuem veneno com toxicidade elevada quando comparadas ao veneno de serpentes da Família *Viperidae* (Jorge da Silva Jr & Bucarechi, 2003).

As manifestações locais do veneno de *Micrurus sp* são caracterizadas por efeitos neurológicos que incluem dor de intensidade variada e parestesia. Outras manifestações, como edema, ocorrem com menos frequência e possuem baixa relevância clínica. A mionecrose é rara e não há hemorragia. Já as manifestações sistêmicas são caracterizadas pela neurotoxicidade expressa através da paralisia neuromuscular (Silva Junior e Bucarechi, 2009).

O paciente pode apresentar síndrome miastênica aguda após 1 a 3h da picada. Em alguns pacientes ocorrem reações evidentes de 7 a 18h após o acidente. A evolução dos sintomas ocorre gradativamente, inicialmente atingindo músculos “menos importantes” para a vitalidade, até evoluir para a paralisia diafragmática e parada respiratória (Silva Junior e Bucarechi, 2009).

Os sintomas frequentemente mostram a seguinte evolução: ptose palpebral, visão embaçada, midríase, miose, anisocoria ou nistagmo, dificuldade na deglutição e mastigação, vômito, dificuldade em andar ou permanecer em posição ereta, paralisia total dos membros; dispneia e asfixia pela paralisia diafragmática. Em casos mais graves pode ocorrer falência respiratória, levando o paciente a intubação traqueal e ventilação mecânica (Jorge da Silva Jr & Bucarechi, 2003).

O envenenamento é caracterizado por apresentar diversas manifestações locais e sistêmicas. Como citado anteriormente, o paciente pode apresentar sintomas relacionados com a toxicidade cardíaca, neural, muscular, renal e vascular. Porém é mais comum que os sintomas apresentados sejam derivados dos efeitos neurotóxicos e miotóxicos (Gutiérrez et al., 2016).

As neurotoxinas presentes nas peçonhas de elapídicos possuem baixa massa molecular, isso faz com que sejam rapidamente absorvidas pela circulação e distribuídas para os tecidos, o que elucida a velocidade no aparecimento dos sintomas neurológicos do envenenamento (Brazil, 1987; 1990; Leão et al., 2009).

O diagnóstico do envenenamento por cobras-corais é controverso, já que o local da lesão pode ser de difícil visualização e em alguns casos não ocorre a sudorese, característica típica das picadas por serpentes. Os sintomas que podem ocorrer nos indivíduos incluem náuseas, vômitos, dores de cabeça, dores abdominais, diaforese, parestesia, disfonia, disfagia e insuficiência respiratória.

A ocorrência dos sintomas pode se dar em até doze horas após a picada. Após o diagnóstico de acidente micrúrico, o paciente deve ser monitorado, com disponibilidade de suporte respiratório quando se iniciarem os sintomas, visando evitar o agravamento do caso (Quan, 2012). O envenenamento sistêmico é caracterizado, pela atividade neurotóxica pré e pós-sináptica de algumas toxinas na junção neuromuscular.

Essa atividade cumpre com o bloqueio da liberação da acetilcolina na fenda e a competição das neurotoxinas pelos receptores colinérgicos na placa terminal, causando uma síndrome miastênica aguda. Nesta situação clínica é possível observar ptose palpebral, dificuldade de acomodação visual, oftalmoplegia, sialorréia e dispneia restritiva e obstrutiva (Silva Junior e Bucretchi, 2009).

6.1 Ação miotóxica e neurotóxica

Venenos de cobras corais são conhecidos por possuem dois mecanismos de ação (Silva Junior e Bucretchi, 2009).

- Neurotoxicidade pré-sináptica é causada por proteínas com atividade fosfolipásica. Atuam nos axônios e impedem a liberação de acetilcolina (ACh) na junção neuromuscular dos nervos motores.
- Neurotoxicidade pós-sináptica é causada por proteínas de três dígitos (3FTx) sem ação enzimática. Atuam por fixação nos receptores colinérgicos das membranas pós-sinápticas da junção dos nervos motores.

A ação miotóxica pode estar relacionada com a ação neurotóxica (Silva Junior e Bucretchi, 2003).

6.2 Características do veneno de corais

Estudos com os venenos das serpentes corais são poucos, já que a disponibilidade de veneno para a pesquisa é escassa, devido a baixa coleta de animais. Também a dificuldade de manutenção destas serpentes em cativeiro, devido alguns fatores, como por exemplo, a alimentação.

As serpentes corais apresentam como principais componentes do veneno, as neurotoxinas, proteínas que se caracterizam em interferir na transmissão nervosa na região das junções neuromusculares de nervos motores. Dependendo do local de atuação, são chamadas neurotoxinas pré-sinápticas e pós-sinápticas (Gutiérrez et al., 2016).

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

Neurotoxinas pós-sinápticas são toxinas que impedem a fixação da acetilcolina e em consequência, a despolarização da membrana da fibra muscular e a contração muscular (GUTIERREZ et al., 1983).

A maioria dos venenos de corais tem a capacidade de provocar miotoxicidade e mionecrose, possuem ações edematogênica e inflamatória (GUTIERREZ et al., 1983, 1992; TAMBOURGI et al., 1994), sendo que em *Micrurus averyi* foi detectada ação hemorrágica local (BARROS et al., 1994) e em *Micrurus frontalis* foi isolada uma toxina com atividade fosfolipásica e hemorrágica.

7. VARIAÇÕES DO VENENO NO GÊNERO

Micrurus corallinus: veneno apresenta neurotoxinas com ação pré e pós-sináptica (VITALBRAZIL & FONTANA, 1983/84), que provocam alterações na placa neuromuscular, caracterizadas pela redução do número de vesículas de acetilcolina, e dano nas mitocôndrias (CRUZHÖFLING et al., 1983/84).



Figura 6: *Micrurus corallinus*

Fonte: klimanaturali.org

Micrurus frontalis: este grupo apresenta variação geográfica na composição dos venenos. Animais do estado de São Paulo induziram o bloqueio neuromuscular irreversível nas preparações de diafragma isolados de ratos, enquanto animais do estado do Mato Grosso promoveram bloqueio reversível (MORAES et al., 2003).



Figura 7: *Micrurus frontalis*

Fonte: biodiversity4all.org

Micrurus altirostris: veneno de animais do Rio Grande do Sul, apresentam atividade edematogênica, hemolítica indireta, causa miotoxicidade com lesões musculares caracterizada por necrose, perda de fibras musculares estriadas e infiltrados inflamatórios. Não apresentam ações hemorrágicas e ações sobre o sistema de coagulação (MORAES et al., 2003).



Figura 8: *Micrurus altirostris*

Fonte:ufrgs.br

Micrurus lemniscatus: apresenta ampla distribuição geográfica, ocorrendo na Bacia Amazônica e em grandes áreas dos cerrados do Brasil Central até Mato Grosso e Paraná, ocorre também no nordeste e Minas Gerais, na extensa faixa do litoral Atlântico, desde o Rio Grande do Norte até o Rio de Janeiro (e.g., CAMPBELL & LAMAR, 2004). Estão descritas quatro subespécies: *Micrurus lemniscatus*, *Micrurus carvalhoi*, *Micrurus diutius* e *Micrurus helleri*, cuja distribuição e taxonomia são duvidosas.



Figura 9: *Micrurus lemniscatus*

Fonte: biodiversity4all.org

Apresentam veneno neurotóxico com ação pós-sináptica, apresentando bloqueio neuromuscular reversível em preparações neuromusculares em diafragma de rato (VITAL- . BRAZIL, 1963). Foi identificado duas populações de *M. lemniscatus* através do estudo da composição dos venenos: uma população restrita à região do sul do Estado da Bahia e outra com ocorrência em todas as demais regiões do Estado, com exceção da região do Vale do Rio São Francisco CASAIS-E-SILVA (1995).

Veneno das serpentes da população da região sul da Bahia não apresentaram atividade necrosante e miotóxica, e tiveram baixas ações hemolítica indireta e edematogênica. Já os venenos de serpentes do centro norte e sul do Estado e região metropolitana de Salvador apresentaram atividades necrosante, edematogênica, hemolítica indireta e miotóxica, com lesões musculares com perda das estrias das fibras, edema e processo inflamatório. Ambos os venenos também apresentam variações em diversas atividades enzimáticas.

8. PROTEÍNAS DO VENENO

Além das neurotoxinas, as Lectinas tipo-C são proteínas não enzimáticas encontradas em diversos venenos ofídicos. São capazes de agir em processos biológicos da hemostasia sanguínea, atuando como agonistas ou como antagonista da agregação plaquetária, através da interação com receptores de plaquetas.

Essas proteínas são conhecidas pela probabilidade de ligar-se aos carboidratos, favorecendo processos biológicos de aglutinação, adesão, endocitose e neutralização de patógenos (Leão et al., 2009; Jiang et al., 2011).

Entre as classes proteicas encontradas nessas peçonhas estão as metaloproteases. As metaloproteases de venenos ofídicos agrupam uma complexa subfamília de enzimas vinculadas ao zinco que exercem diversas atividades biológicas como: hemorrágica, inibição da agregação plaquetária, coagulopática, mionecrose e respostas inflamatórias (De Oliveira Junior et al., 2013).

Porém, oposto de outras famílias ofídicas, as metaloproteases, não estão presentes em grandes quantidades e variedades nos venenos elapídicos, quando presentes, exercem um efeito biológico relevante no envenenamento (Leão et al., 2009). Também encontramos nos venenos de *Micrurus*, as serinoprotease, que possuem capacidade em atuar nos elementos da cascata da coagulação de forma específica ou não (Leão et al., 2009).

A maneira de atuação inespecífica se dá através da degradação proteolítica de proteínas que estão envolvidas na hemóstase. Já a forma específica seria na ativação ou inativação de alguns fatores de coagulação envolvidos na agregação plaquetária. Podendo atuar também em diversas atividades biológicas, como diferenciação celular, homeostase e digestão da presa (Leão et al., 2009).

Outra classe de proteína importante para a patologia do veneno é da hialuronidase, já foi descrita em venenos de diversos outros animais, como por exemplo, vespas, escorpiões, peixes e aranhas. Essa classe de enzima é considerada responsável pela disseminação gravitacional na pele e/ou difusão sistêmica do veneno, já que possui a capacidade de degradar o ácido hialurônico e outros glicosaminoglicanos, substâncias que medeiam a manutenção da integridade e estabilidade dos tecidos.

Com a degradação dos glicosaminoglicanos, a hialuronidase diminui a viscosidade do ácido hialurônico e torna a matriz extracelular menos resistente. Com essa modificação a matriz se torna mais permeável a outras toxinas do veneno, facilitando a propagação de outros constituintes e das células inflamatórias (Barbaro et al., 2005; Ferrer et al., 2013) Também encontra-se nos venenos das cobras-corais, em menores quantidades, peptídeos natriuréticos, inibidores de Kunitz, L-aminoácido oxidases, fator neurotrófico e waprinas (Leão et al., 2009).

9. TRATAMENTO DO ENVENENAMENTO POR ELAPÍDEOS

No Brasil, o primeiro estudo epidemiológico de acidentes ofídicos foi realizado por Vital Brazil em 1901, logo mais foram feitas as primeiras ampolas de soros anti-peçonha para consumo, e também passou a ser distribuído o “Boletim para Observação de Accidente Ophidico” (Struchiner, 2003).

O programa Nacional de Ofidismo, deu-se inicio em junho de 1986, como consequência de uma crise na produção de soro, que resultou na morte de uma criança em Brasília. Nesta época, os acidentes ofídicos passaram a ser de grande notificação no país. A notificação obrigatória era essencial, devido à crise na produção de soro, já que o Ministério da Saúde adquiriu diversos soros produzidos, racionalizando a oferta do produto a nível nacional, e estabeleceu cotas de soros para as Secretarias Estaduais de Saúde, de acordo com a necessidade de cada estado (Bochner & Struchiner, 2002).

O tratamento mais eficaz no Brasil é o soro heterólogo anti-elapídico, administrado de forma intravenosa. O antídoto é obtido através dos anticorpos gerados por equinos que recebem determinada dose da peçonha de *Micrurus frontalis* e *Micrurus corallinus*, a quantia a ser ministrada varia de acordo com os sintomas do paciente (Ministério da Saúde 2001).

O soro ou antiveneno é determinado por ser um imunobiológico utilizado no tratamento de intoxicações provocadas pelo veneno de animais peçonhentos ou por outras toxinas. Possuem anticorpos com capacidade de neutralizar o efeito tóxico dos venenos. Atualmente, este método é desenvolvido no país por quatro instituições nacionais, o Instituto Butantan, em São Paulo; a Fundação Ezequiel Dias, em Belo Horizonte; o Instituto Vital Brazil, no Rio de Janeiro; e no Centro de Produção e Pesquisa de Imunobiológicos, em Curitiba. Essas instituições são encarregadas pela distribuição dos antivenenos ao Ministério da Saúde (Ministério da Saúde, 2001).

Os antivenenos são considerados a maneira mais eficiente de neutralização da peçonha, sendo o tratamento recomendado pela OMS. A soroterapia com antiveneno (SAV), quando adequada, é uma etapa fundamental no tratamento dos pacientes, vítimas da maioria dos animais peçonhentos. O antiveneno deve ser administrado, de preferência, por via intravenosa, diluído ou não em solução fisiológica (Ministério da Saúde, 2001).

No caso de acidentes por serpentes do gênero *Micrurus* o soro antielapídico deve ser empregado. O soro é composto de imunoglobulinas heterólogas purificadas e digeridas por digestão enzimática (pepsina). Essa digestão ocorre para que as Igg's percam a porção Fc de sua composição, pois as mesmas são responsáveis pela ativação do sistema do complemento pela via clássica, o que ocasionaria maiores reações inversas na utilização do soro. Adquire-se então, uma molécula mais pura e menos reatogênica quanto a efeitos alérgicos (Instituto Butantan, 2016).

Como recomendado pelas agências regulatórias, a função neutralizante do soro antielapídico deve ser no mínimo de 1,5 mg do veneno de referência (*Micrurus frontalis*) por mL do soro. Já que todos os acidentes elapídicos devem ser considerados potencialmente graves, recomenda-se pelo Ministério da Saúde que todos os pacientes que apresentarem qualquer sintoma do envenenamento devem ser tratados com o soro antielapídico, de acordo com a Tabela 1 (Instituto Butantan, 2016; Ministério da Saúde 2001).

Recomendação de tratamento em caso de acidentes elapídicos (1)

| Manifestações e tratamento | Classificação |
|---|----------------------|
| Ptose palpebral Distúrbios de acomodação visual Oftalmoplegia Diplopia Sialorreia Disfagia Insuficiência Respiratória Aguda | Grave |
| Soroterapia (quantidade de ampolas) | 10 |
| Via de administração | Intravenosa |

TABELA 1. Tratamento para acidentes elapídicos Fonte: Instituto Butantan.

Reações à soroterapia podem se manifestar nos pacientes que fazem o tratamento, seja logo após a administração ou depois. A maior parte das manifestações precoces ocorre durante a administração do antiveneno, caracterizadas por aparecimento de urticária, tremores, tosse, náuseas, dor abdominal, prurido e rubor facial. Podem ocorrer em aproximadamente 90% dos casos. Já as reações tardias, podem ocorrer em até 24 dias após o envenenamento, onde o paciente pode apresentar febre, artralgia, linfadenomegalia, urticária e proteinúria (Ministério da Saúde, 2001)

9.1 Produção de antiveneno através de peptídeos

Peptídeos são biomoléculas que podem possuir dezenas de resíduos de aminoácidos unidos por ligações peptídicas e podem ser sintetizados quimicamente em laboratório. Considerando a produção de soro, pode-se sintetizar os peptídeos para se comportarem como epitopos. Epitopos são estruturas reconhecidas por anticorpos (Kenneth; Murphy; Travers, 2010).

Peptídeos derivados de sequências de aminoácidos de toxinas não são tóxicos, porém podem ser imunogênicos (Duarte et al., 2010). Pesquisas demonstraram a eficácia da utilização de peptídeos sintéticos para a produção de antivenenos.

Animais foram imunizados com peptídeos sintéticos equivalentes a toxinas do escorpião *Tityus serrulatus*, e o soro dos animais imunizados foi capaz de neutralizar os efeitos tóxicos de *Tityus serrulatus* in vitro (Alvarenga 2001). Estudou-se o uso de peptídeos correspondentes à seis regiões antigênicas da LiD1, (proteína dermonecrótica do veneno de *Loxosceles*), como imunógenos na imunização de coelhos (Felicori 2009).

Animais imunizados com peptídeos foram capazes de neutralizar as atividades dermonecrótica, hemorrágica e formação de edema (Duarte et al. 2010). Camundongos imunizados com o peptídeo foram capazes de neutralizar a atividade letal do veneno de *Tityus serrulatus*. (Machado de Ávila 2011) identificou epítomos de anticorpos monoclonais contra a Mutalisina II, uma metaloprotease de ação hemorrágica do veneno de *Lachesis*.

O soro de coelhos imunizados com peptídeos correspondentes aos epítomos identificados produziu anticorpos com capacidade de reconhecer a Mutalisina II e de proteger os animais contra os efeitos hemorrágicos do veneno de *Lachesis*. Os peptídeos são seletivos e eficazes, agem mesmo com baixas concentrações (Larin, 2011; Chandrudu; Simerska; Toth, 2013).

Muitos peptídeos já vem sendo utilizados como fármacos, enquanto outros estão em fase de testes, sendo utilizados na indústria médica e farmacêutica, inclusive no tratamento do câncer, além de outros tratamentos como alergia, e doenças cardiovasculares. A aplicação de peptídeos no desenvolvimento de drogas e vacinas vem sendo amplamente estudada (Larin, 2011; Chandrudu; Simerska; Toth, 2013).

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pesquisa demonstrou que acidentes envolvendo *Micrurus spp* possuem baixa porcentagem quando comparados a outros gêneros de serpentes peçonhentas. Esses dados podem estar relacionados a diferentes motivos, como, hábitos de vida, tamanho da serpente ou então o fato de que muitas vezes as vítimas não conseguem identificar a origem da picada, além de haverem falsas corais.

O veneno de *Micrurus* possui ação neurotóxica e miotóxica, e apresentam como principais componentes do veneno, as neurotoxinas, que são chamadas neurotoxinas pré-sinápticas e pós-sinápticas.

O envenenamento apresenta efeitos neurológicos, e manifestações sistêmicas caracterizadas pela neurotoxicidade expressa através da paralisia neuromuscular. Seu tratamento é realizado através de soro antielapídico por via intravenosa, onde a dosagem depende da necessidade de cada paciente. O soro é produzido através de imunização de equinos.

Ainda existem outros meios de desenvolver o soro, esses precisam de mais pesquisas e investimento para que a produção dos imunizantes seja mais ágil e mais eficaz.

Pesquisas envolvendo o gênero ainda são escassas, isso se deve ao difícil acesso na natureza e manutenção em cativeiro de espécimes. Considerando o baixo percentual dessas pesquisas, a vasta distribuição desses animais e grande potencial científico encontrado nas substâncias da peçonha, estudos envolvendo as cobras corais carecem de maior compreensão e análises.

REFERÊNCIAS

BARBARO, Katia Cristina; KNYSAK, Irene; MARTINS, Rosana; HOGAN, Christopher; WINKEL, Ken. **Enzymatic characterization, antigenic cross-reactivity and neutralization of dermonecrotic activity of five *Loxosceles* spider venoms of medical importance in the Americas.** Science Direct. v. 45, p. 489-499, 15 mar. 2005.

Bérnils, R. S. COSTA, H. C. (org.). **Sociedade Brasileira de Herpetologia.** Brazilian reptiles – List Of Species. 2016. Disponível em: <<http://www.sbherpetologia.org.br>>. Acesso em: 01 dez. 2021

BERNARDE, Paulo Sérgio; GOMES, Jáson de Oliveira. **Serpentes peçonhentas e ofidismo em Cruzeiro do Sul, Alto Juruá, Estado do Acre, Brasil.** ciências da saúde, Acre v 42, p 65-72, mar. 2012.

BRASIL, Oswaldo Vital; FONTANA, Marcos Dias. **Ações pré-juncionais e pós-juncionais da peçonha da cobra coral *micrurus corallinus* na junção neuromuscular.** Mem. Inst. Butantan. p. 13-26, 1983.

Brazil, V. Brazil Filho, V. **Do envenenamento elapídico em confronto com o choque anafilático.** Instituto Vital Brazil. 1993. p. 43-49

Brodie, E.D. III. 1993. **Differential avoidance of coral snake banded patterns by free-ranging avian predators in Costa Rica.** Evolution

Bucarechi F, Capitani EM, Vieira RJ, Rodrigues CK, Zannin M, Da Silva NJ Jr, Casais-e-Silva LL, Hyslop S. **Coral snake bites (*Micrurus spp.*) in Brazil: a review of literature reports.** Clin Toxicol (Phila). 2016 Mar;54(3):222-34. doi: 10.3109/15563650.2015.1135337. Epub 2016 Jan 25. PMID: 26808120.

Campbell, J. A.; Lamar, W. W. **The venom reptiles of Western Hemisphere:** Coral snakes and sea snakes, *Elapidae Family*. Cornell University. 2004. v. 1

Cardoso, et al. 2003. **Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes**. São Paulo, Sarvier; FAPESP 468 p. ilus. ISBN 85-7378-133-5.

Cardoso, J. L. C. França, F. O. S. Wen, F. H. **Animais Peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes**. São Paulo - SP, Ed Savier, p.468, 2003.

De Oliveira J. Silva Cardoso, M.H.; Franco, O, L. **Snake venoms: attractive antimicrobial proteinaceous compounds for therapeutic purposes**. 2013. v.70, p.4658.

Francis BR, da Silva Júnior NJ, Seebart C, Casais e Silva LL, Schmidt JJ, Kaiser II. **Toxins isolated from the venom of the Brazilian coral snake (*Micrurus frontalis frontalis*) include hemorrhagic type phospholipases A2 and postsynaptic neurotoxins**. *Toxicon*. 1997 Aug;35(8):1193-203. doi: 10.1016/s0041-0101(97)00031-7. PMID: 9278969.

Gutierrez J M.; Lomonte, B.; Silva J, N. J. **Mecanismos de ação dos venenos das cobras-corais**. In: As cobras-corais do Brasil: biologia, taxonomia, venenos e envenenamentos. 2016. p. 304-329

Instituto Butantan. **Bula para soro antielapídico**. Versão 2016

Jiang Y. et al. 2011. **Venom gland transcriptomes of two elapid snakes (*Bungarus multicinctus* and *Naja atra*) and evolution of toxin genes**. *BMC genomics*. v.12, n.1, p.1.

Jorge Da Silva, **Comparative chromatography of Brazilian coral snake (*Micrurus*). venoms.** Comparative Biochemistry and Physiology. 1991.. v.100 n.1 Acesso em: fev 2022

Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0305-0491\(91\)90093-S](https://doi.org/10.1016/0305-0491(91)90093-S)

Kenneth, M. ; Travers, P. Walport, M. **Imunobiologia de Janeway.** 2010. p. 908

Mackessy, SP. P. **The field of reptile toxinology: Snakes, lizards and their venoms.** In: Handbook of venoms and toxins. 2010. p3-24

Machado de Avila, R. et al. 2011. **Mimotopes of mutalysin from *Lachesis muta* snake venom induced hemorrhage inhibitory antibodies upon vaccination of rabbits.** Peptides. v. 12, n. 8, p. 1640-6

Marques OA. V. 1997 **Diet and feeding behavior of the coral snake *Micrurus corallinus*, from the Atlantic forest of Brazil.** Herpetol. Nat. Hist.

Melgarejo. A. R. 2003. **Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes.** Em: **Serpentes peçonhentas do Brasil.** p. 33-61

Melgarejo, A.R. **Serpentes peçonhentas do Brasil.** Em: **Animais peçonhentos do Brasil.** 2. edição. São Paulo 2009. Cap. 4, p. 42-70

Ministério da Saúde, Fundação nacional de saúde. **Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos.** Brasil, 2001.

Disponível em:

<https://www.icict.fiocruz.br/sites/www.icict.fiocruz.br/files/Manual-de-Diagnostico-e-Tratamento-de-Acidentes-por-Animais-Pe--onhentos.pdf>

Acesso em fev, 2022

Moraes, F. V. et al. 2003. **Biological and immunochemical characterization of *Micrurus alirostis* venom and serum neutralization of its toxic activities.** p. 71-78

Pinho, F. M. O. Pereira, I. D. ***Ofidismo. Rev Assoc Méd Bras, Brasil.***
2001. v.47, n.1
2002.

Quan, D. North **American poisonous bites and stings. Critical care clinics.** 2012. v. 28, n. 4, p. 633–59.

SILVA JR, Nelson jorge da; R.GRIFFIN, Patrick; D.AIRD, Steven. **AS COBRAS-CORAIS DO BRASIL: BIOLOGIA, TAXONOMIA, VENENOS E ENVENENAMENTOS.** Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Comparative Biochemistry. Science Direct. v. 100, p. 117-126, 1991.

Smialowski, P. et al. **Protein solubility: sequence based prediction and experimental verification. Bioinformatics.** 2007. v. 23, n. 19, p. 2536-42

Uetz, T. **The EMBL reptile database.** 2016. Disponível em:
<<http://www.reptiledatabase.org/>>. Acesso em: 01 dez. 2021.

Vonk, F. J. Jackson, K.Dooley, R.; Madaras, F.Miertschink, P. J.; Vidal, N. ***Snake venom: From fieldwork to the clinic: Recent insights into snake biology, together with new technology allowing high-throughput screening of venom, brings new hope for drug discovery.*** BioEssays. 2011. v. 33, n. 4, p. 269-279.