

TOXINAS OFÍDICAS COMO TRATAMENTO ALTERNATIVO PARA DOENÇA DE CHAGAS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

THERAPEUTIC POTENTIAL OF SNAKE VENOM TOXINS AS AN ALTERNATIVE APPROACH FOR THE TREATMENT OF CHAGAS DISEASE: AN INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

Aline Vitória de Lima Silva

Graduanda em Biomedicina, Centro Universitário CESMAC, Brasil

E-mail: alinevitorialimasilva@gmail.com

Luan Victor Marques Soares

Graduando em Biomedicina, Centro Universitário CESMAC, Brasil

E-mail: lvsoares1814@gmail.com

Michelle da Silva Barros

Doutorado em Ciências, Centro Universitário CESMAC, Brasil

E-mail: michelle.barros@cesmac.edu.br

Recebido: 01/09/2025 – Aceito: 09/09/2025

Resumo

As toxinas presentes no veneno de serpentes do gênero *Bothrops*, tem propriedades biológicas e potenciais aplicações farmacológicas contra a Doença de Chagas. Nesta revisão foram selecionados artigos da última década, a partir de bases como SciELO, PubMed e Web of Science. Os estudos demonstraram que as toxinas botrópicas possuem mecanismos diversos de ação, com atividades terapêuticas relevantes, como ação anticoagulante, antitumoral, imunomoduladora e, especialmente, tripanocida. Embora ainda sejam necessárias mais pesquisas clínicas, as toxinas de *Bothrops* representam uma fonte promissora para o desenvolvimento de novos fármacos.

Palavras-chave: *Bothrops*, serpentes, toxinas, tripanocida, terapêutico.

Abstract

Toxins present in the venom of snakes from the *Bothrops* genus exhibit biological properties and potential pharmacological applications against Chagas disease. In this review, articles published in the last decade were selected from databases such as SciELO, PubMed, and Web of Science. The studies demonstrated that *Bothrops* toxins have diverse mechanisms of action, with relevant therapeutic activities, including anticoagulant, antitumor, immunomodulatory, and especially trypanocidal effects. Although further clinical research is still needed, *Bothrops* toxins represent a promising source for the development of new drugs.

Keywords: *Bothrops*, snakes, toxins, trypanocidal, therapeutic.

1. Introdução

O gênero *Trypanosoma* pertence à família Trypanosomatidae que compreende protozoários inseridos na ordem Kinetoplastida (Honigberg, 1963), tem como principal vetor, o inseto da espécie *Triatoma infestans*, conhecido como barbeiro, causador da Doença de Chagas (DC). É considerada uma enfermidade negligenciada pela OMS, afeta cerca de 8 milhões de pessoas e causa 10 mil mortes anuais (OLIVEIRA, 2019).

No sangue dos vertebrados, o *Trypanosoma cruzi* se apresenta sob a forma de tripomastigota sanguíneo, que é extremamente móvel e nos tecidos, como amastigotas. Após o repasto sanguíneo, no tubo digestivo do vetor, ocorre a transformação do parasito, de forma epimastigota para a forma infectante presente nas fezes do inseto, o tripomastigota metacíclico (LIMA; TEIXEIRA; LIMA, 2019). Os principais meios de transmissão da DC além da via vetorial são: oral, vertical e a via acidental. Transplantes de sangue e órgãos estão relacionados (BRASIL, 2022).

De acordo com Anis Rassi (1982, apud Anais da reunião de debates sobre a doença de Chagas. Rev. Goiana. Med.: 1-300, 1963) em 1962, um grupo de estudos foi criado para padronizar métodos de avaliação de medicamentos contra a DC, incluindo critérios para triagem de drogas e análise de resultados. Vários ensaios foram realizados com medicamentos com nitrofuranos, nitrofurazona, levofuraltadona e furazolidona. Dentre os compostos testados, o nifurtimox e o benznidazol destacaram-se pela melhor tolerância e eficácia, sendo posteriormente recomendado para uso clínico, embora com limitações, o que justifica a necessidade de contínuas pesquisas.

Pelo fato do tratamento para DC ser bastante limitado, muitos medicamentos já foram ensaiados, tanto *in vitro* como *in vivo*. No entanto, a maioria dos compostos testados apresentou baixa eficácia, devido à dificuldade em atingir seletivamente o parasita sem causar efeitos adversos ao hospedeiro, uma vez que o *Trypanosoma cruzi* é um organismo eucariótico. Apesar disso, alguns medicamentos evidenciaram atividade antiparasitária, ainda que com intensidade variável (RASSI, 1982).

Atualmente, os tratamentos disponíveis continuam restritos a dois antiparasitários, nifurtimox e benznidazol, que, apesar de sua importância,

apresentam eficácia reduzida na fase crônica da infecção e estão associados a efeitos colaterais significativos (FIOCRUZ, 2014). O benznidazol é disponibilizado gratuitamente pelo Ministério da Saúde para tratamento da fase aguda da DC. Na fase crônica, sua utilização é avaliada caso a caso, sendo o nifurtimox oferecido como alternativa em situações de intolerância ou falha terapêutica, conforme diretrizes estabelecidas (BRASIL, 2022).

Como alternativa, foram isoladas do veneno de serpentes toxinas que têm demonstrado propriedades terapêuticas que podem ser úteis no combate a patógenos, incluindo o *Trypanosoma cruzi*. As toxinas ofídicas podem oferecer uma variedade quando se trata dos tratamentos convencionais como o benznidazol.

Estudos com *Lectinas-C* de serpentes do gênero *Bothrops* visam entender suas propriedades biológicas e aplicá-las no combate a doenças negligenciadas. A *Lectina-C* da serpente *Bothrops jararacuçu*, em concentrações de 6 a 100 µg/mL, mostrou efeito inibidor sobre os parasitas causadores da Doença de Chagas e Leishmaniose. No entanto, o veneno bruto da serpente demonstrou maior eficácia no efeito inibidor em comparação com a *Lectina-C*, sugerindo um potencial terapêutico ainda mais forte (SANTOS *et al.*, 2023).

Oliveira (2018), relata que os venenos de animais são ferramentas valiosas para desenvolver medicamentos, com exemplos como anti-trombóticos e anestésicos já comercializados. No entanto, o uso de venenos como antiparasitários é pouco explorado. Venenos de cobras, podem destruir parasitas ao danificar suas membranas celulares com fosfolipases, permitindo que toxinas entrem nas células e atuem diretamente no parasita. Estudar os efeitos do veneno de *Bothrops*, sozinho ou combinado com o benznidazol pode ajudar a desenvolver novas estratégias terapêuticas para tratar a DC.

Diante do exposto, o presente estudo investigou os efeitos farmacológicos das toxinas ofídicas, com o objetivo de contribuir para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para o tratamento da doença de Chagas. Esta investigação é necessária para o entendimento dos eventos que essas toxinas podem causar sozinhas ou combinadas com outros fármacos já utilizados.

1.1 Objetivo Geral

Investigar o potencial terapêutico das toxinas ofídicas de serpentes do gênero

Bothrops, como alternativa para o tratamento da Doença de Chagas.

2. Revisão da Literatura

O gênero *Bothrops*, pertencente à família Viperidae, reúne uma grande variedade de espécies amplamente distribuídas pela América do Sul. Essas serpentes têm grande relevância na área médica devido à alta toxicidade de seus venenos, que representam risco significativo à saúde humana. A classificação taxonômica do grupo baseia-se em características morfológicas específicas, destacando-se uma estrutura sensorial situada entre os olhos e as narinas, responsável pela detecção de calor — habilidade que auxilia na localização de presas (ALENCAR *et al.*, 2016).

De acordo com diversos autores (ALENCAR *et al.*, 2016; MACHADO, SILVA e SILVA, 2014), avanços recentes no estudo de relação evolutiva por marcadores genéticos vêm corroborar e expandir o entendimento da taxonomia tradicional, por meio da combinação de dados morfológicos com evidências genéticas provenientes de marcadores mitocondriais e nucleares. Estudos revelaram que o gênero *Bothrops* apresenta parafilia, o que motivou revisões taxonômicas e redefinição de limites entre espécies e subespécies. Por meio de extensas análises filogenéticas e morfológicas, foram delimitados grupos monofiléticos, como a *B. atrox*; *B. neuwiedi*; *B. taeniniatus* e *B. Jaracuçus* (BARBO *et al.*, 2022).

Os venenos botrópicos contêm principalmente metaloproteases dependentes de zinco, fosfolipases A2 e serinoproteases, que causam efeitos locais e sistêmicos. Essas toxinas causam danos teciduais, como formação de bolhas, destruição da junção derme-epiderme, lesão da matriz extracelular, comprometimento vascular e necrose muscular¹². Também há capacidade de estresse oxidativo, pelo aumento da peroxidação lipídica e das atividades de enzimas antioxidantes no fígado. Além disso, eleva os níveis plasmáticos de aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase hepatotoxicidade (SUNITHA *et al.*, 2015).

As observações de Nunes e colaboradores (2022) sobre os acidentes ofídicos em pontos específicos no Brasil entre os anos de 2010 e 2020 levaram a abranger alguns sintomas provenientes das toxinas de *Bothrops* spp., na qual se incluem: tontura, dor intensa no local da mordida, náuseas, parestesia muscular e acidente

vascular cerebral hemorrágico. Entre os casos mais graves ocasionados por *B. jararaca* entre os anos de 1990 e 2004 foi possível notar necrose nos membros inferiores e superiores, edema e incoagulação do sangue.

A partir da análise proteômica dos compostos biológicos, diversas proteínas foram identificadas e avaliadas quanto ao seu potencial uso terapêutico (OLIVEIRA *et al.*, 2022). Embora possuam propriedades tóxicas decorrentes de atividades enzimáticas, os venenos de origem animal são formados por misturas complexas de proteínas, peptídeos e aminoácidos (CALVETE, 2017).

As citotoxinas presentes nos venenos atuam de forma seletiva sobre determinados tipos celulares, afetando estruturas específicas. Esses compostos possuem a capacidade de se ligar às lipoproteínas da membrana plasmática, o que leva à retração celular. Dessa forma, os constituintes citotóxicos do veneno de serpente apresentam potencial para danificar ou eliminar células tumorais (EL-AZIZ; SOARES; STOCKAND, 2019).

Também já foi observado que o uso de peptídeos diméricos não tóxicos, oriundos da Bothropstoxina-I do veneno de *B. jararacussu*, exibe ação antiviral contra SARS-CoV-2, tendo assim, base terapêutica alternativa contra infecções (FREIRE *et al.*, 2021). Estudos com veneno de *B. jararaca* reconhecem a capacidade de induzir a morte celular em *Trypanosoma cruzi* e apresentou efeitos leishmanicidas e tripanocidas relevantes (ROSAS; EVAGELISTA, 2016). Esses resultados reforçam o valor terapêutico das toxinas botrópicas como fontes de novos compostos bioativos.

2.1 MECANISMOS DE AÇÃO DE TOXINAS OFÍDICAS SOBRE O *TRYPANOSOMA CRUZI*

A realização de ensaios de atividade antiparasitária com formas epimastigotas de *Trypanosoma cruzi* (cepa Y) após 48 e 72 horas de incubação, demonstraram que a L-aminoácido oxidase (L-AOO) isolada de *B. marajoensis* apresentou efeito inibitório no crescimento dos epimastigotas de forma dependente da dose e do tempo, alcançando cerca de 100% de inibição na maior concentração testada que foi de 50 µg/mL. A concentração inibitória para 50% das células (CI₅₀) foi de 6,31 µg/mL após 48 horas e diminuiu para 5,85 µg/mL após 72 horas de tratamento (PEREIRA, 2015).

O veneno de *B. jararaca* inibiu o crescimento de epimastigotas de *Trypanosoma cruzi*, sendo identificado que o principal responsável por essa ação é a L-AAO presente no veneno. Essa enzima, comum em venenos de serpentes, catalisa a desaminação de aminoácidos, gerando amônia e peróxido de hidrogênio (H_2O_2), que induz a apoptose nos parasitas (DEOLINDO *et al.*, 2010).

A peçonha de *B. marajoensis* apresentou atividade tripanocida de 42% a 61% contra epimastigotas de *Trypanosoma cruzi* em concentrações de 6,25 a 100 $\mu\text{g/mL}$. Uma das frações apresentou atividade menor, de 3% a 31%, nas mesmas concentrações, sugerindo que outros componentes da peçonha também contribuem para a ação antiparasitária (GRABNER, 2016).

Castillo-Vigil e colaboradores (2008), investigaram como a peçonha de *B. asper* atua contra *Trypanosoma cruzi*, observando que a morte dos parasitas ocorreu por um processo misto de necrose e apoptose. Esse efeito parece estar ligado, principalmente, à ação das fosfolipases A_2 (PLA_2) presentes na peçonha, que comprometem a integridade da membrana celular dos parasitas.

Nos testes com tripomastigotas, a toxina apresentou efeito tripanocida dependente da dose após 24 horas, com maior inibição na concentração de 1,56 μM . A BatxC foi mais eficaz que o benzonidazol, mostrando IC_{50} de 0,44 μM , enquanto o fármaco apresentou IC_{50} de 282 μM , destacando seu potencial contra a forma infectante do parasita em humanos (MELLO, 2017).

Os relatos dos testes de Oliveira (2015), mostraram que as lectinas tiveram pouca influência no crescimento de promastigotas de *Leishmania infantum* e epimastigotas de *Trypanosoma cruzi* em cultura, quando comparadas ao efeito do veneno bruto.

Os estudos analisados neste trabalho evidenciam que as toxinas ofídicas possuem potencial significativo no combate ao *Trypanosoma cruzi*, atuando por diferentes mecanismos que resultam em inibição do crescimento ou morte do parasita, demonstrando a relevância dessas biomoléculas como possíveis agentes terapêuticos no controle da DC.

Dentre os mecanismos investigados, destaca-se a atuação das L-AAOs presentes no veneno de serpentes do gênero *Bothrops*, como relatado por Pereira (2015) e Deolindo *et al.* (2010). Essas enzimas catalisam a desaminação oxidativa

de aminoácidos, gerando H_2O_2 , um composto tóxico para os parasitas, promovendo a indução de morte celular programada. A eficácia dessa atividade foi confirmada pelos baixos valores de CI_{50} apresentados, como no estudo de Pereira (2015), que evidenciou uma redução de 6,31 $\mu g/mL$ para 5,85 $\mu g/mL$ ao longo de 72 horas, além de alcançar inibição total em concentrações mais elevadas, demonstrando dependência de dose e tempo.

Além das L-AAOs, as PLA_2 também se mostraram relevantes no mecanismo de ação contra o *Trypanosoma cruzi*. Segundo Castillo-Vigil *et al.* (2008), a peçonha de *B. asper* induziu morte dos parasitas por necrose e apoptose, processo associado principalmente à ação das PLA_2 , que comprometem a integridade das membranas celulares, levando ao desequilíbrio osmótico e consequente morte do parasita.

A eficácia de toxinas isoladas foi demonstrada no estudo de Mello (2017), que observou atividade tripanocida significativa sobre as formas infectantes de *Trypanosoma cruzi*, com resultados superiores aos obtidos com o benzonidazol. Os dados indicaram valores de IC_{50} consideravelmente mais baixos para as toxinas analisadas, reforçando seu potencial terapêutico frente ao tratamento convencional.

Complementando esses achados, Grabner (2016) relatou que a peçonha de *B. marajoensis* apresentou atividade tripanocida relevante, embora algumas frações isoladas tenham demonstrado menor atividade, sugerindo que a presença de componentes em conjunto na peçonha contribui para uma ação antiparasitária potencializada.

Por outro lado, Oliveira (2015) verificou que frações isoladas apresentaram menor eficácia contra as formas epimastigotas de *Trypanosoma cruzi* em comparação ao veneno bruto, indicando que outros constituintes presentes na peçonha podem ser os principais responsáveis pela atividade antiparasitária observada.

De forma geral, os resultados revisados apontam que as toxinas ofídicas atuam por diferentes mecanismos, incluindo a produção de espécies reativas de H_2O_2 e a destruição de membranas celulares, promovendo morte celular programada ou necrose nos parasitas, com destaque para a atividade das L-AAOs e PLA_2 . Esses dados reforçam o potencial das toxinas ofídicas como fonte de novos compostos

bioativos no desenvolvimento de terapias alternativas ou complementares para o tratamento da DC.

2.2 EFEITOS DAS TOXINAS COMPARADOS COM MEDICAMENTOS CONVENCIONAIS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE CHAGAS

O benznidazol é o medicamento de referência no Brasil, apresentando eficácia comprovada na fase aguda da DC, com taxas de cura entre 60% e 80%. No entanto, na fase crônica, sua eficácia é consideravelmente reduzida, alcançando no máximo 20% de cura. O nifurtimox, por sua vez, demonstra elevada eficácia na fase aguda, com índices variando de 88% a 100%, mas apresenta eficácia inferior a 10% na fase crônica (BONILHA, 2021).

De acordo com o Ministério da Saúde (2018), ambos os medicamentos contribuem para a redução da parasitemia e da gravidade clínica da doença, embora não revertam os danos já estabelecidos. Além disso, Mendes *et al.* (2023) relatam que novas combinações, como benznidazol associado ao fosravuconazol, têm demonstrado resposta antiparasitária eficaz, mas ainda apresentam limitações relacionadas à toxicidade.

O medicamento benznidazol está associado a reações adversas frequentes, incluindo náuseas, vômitos e manifestações cutâneas. Além disso, estudos indicam potencial teratogênico, carcinogênico e genotóxico. O nifurtimox, por sua vez, tende a induzir mais efeitos adversos que o benznidazol, como perda de peso, parestesia e sintomas gastrointestinais. Há também relatos de genotoxicidade e mutagenicidade em estudos experimentais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018; BONILHA, 2021).

O benzonidazol sofre bioativação a partir da redução de seu grupo nitro ao grupo amino, processo conduzido pelas enzimas nitroredutases. Durante essa conversão, são gerados radicais livres e metabólitos eletrofílicos, mas sem formação de espécies reativas de oxigênio. Em sequência a Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato Hidrogenado (NADPH) citocromo P450 redutase catalisa a reação, promovendo a geração de um intermediário radicalar, que evolui para a

formação de hidroxilamina, composta pelo potencial tóxico do parasito (RAJÃO *et al.*, 2014).

A eficácia do benzonidazol e do nifurtimox ainda é questionada, pois apresentam taxas de cura bastante irregulares e variações significativas na redução dos sintomas, o que levanta dúvidas sobre a efetividade desses medicamentos em diferentes fases da doença (DIAS *et al.*, 2016). Na fase crônica da doença de Chagas, a eficácia do benzonidazol permanece incerta e controversa. Embora o medicamento consiga reduzir a parasitemia por até 5 anos, ele não impede a progressão da forma cardíaca da doença, conforme demonstrado por Morillo *et al.* (2015).

As toxinas presentes em venenos de serpentes dos gêneros *Bothrops*, *Crotalus* e *Lachesis* têm demonstrado atividade promissora contra seres parasitários, incluindo o *Trypanosoma cruzi*. Compostos isolados dessas toxinas apresentam mecanismos de ação diferenciados, como a inibição de enzimas essenciais ao parasita, podendo superar resistências observadas com os fármacos convencionais (SANTOS *et al.*, 2023; CONCEIÇÃO *et al.*, 2022).

Estudos sobre toxinas ofídicas relatam que, apesar do potencial terapêutico, muitos compostos apresentam citotoxicidade significativa, exigindo isolamento e modificação estrutural para reduzir efeitos adversos (CONCEIÇÃO *et al.*, 2023; SOUZA, 2022).

De acordo com Silva (2016), a genotoxicidade dessas toxinas é variável e depende da fração isolada. Alguns estudos apontam ausência de efeitos mutagênicos em concentrações terapêuticas, enquanto outros relatam potencial genotóxico em doses elevadas ou em frações específicas.

A toxina isolada do veneno de serpente *B. paulensis* promoveu uma atividade citotóxica e genotóxica mais intensa em células tumorais do que em células não cancerosas, indicando uma possível seletividade dessa proteína por células malignas, embora essa especificidade não seja absoluta (SILVA *et al.*, 2018). Essa seletividade celular pode abrir caminhos para investigar o uso dessa toxina como agente contra infecções parasitárias, explorando seu potencial de induzir danos genéticos.

Oliveira (2018) observou em seu trabalho que a exposição de culturas de células esplênicas de camundongos ao veneno de *B. erythromelas* resultou em uma resposta imune, onde de um lado, houve ativação do sistema imune por meio da produção de citocinas pró-inflamatórias e óxido nítrico, substâncias que reforçam a defesa contra agentes patogênicos; de outro, a liberação de IL-10, uma citocina anti-inflamatória, que regula a resposta inflamatória para evitar danos excessivos ao organismo. O que sugere que o veneno isolado ou combinado ao benzonidazol, pode exercer efeitos sem provocar citotoxicidade significativa em células do hospedeiro, desde que aplicado em concentrações viáveis.

Mello (2017), em sua tese, buscou elucidar o mecanismo de ação terapêutica da batroxidina, um peptídeo encontrado no veneno da *B. atrox*, no controle do protozoário do *Trypanosoma cruzi*, avaliando seus efeitos em diferentes estágios do seu ciclo biológico do parasita, como as formas amastigotas, epimastigotas e tripomastigotas e obteve resultados promissores.

Na forma epimastigota, a molécula demonstrou eficácia superior ao benzonidazol, inibindo 50% do crescimento celular com concentrações significativamente menores em todos os tempos avaliados (24, 48 e 72h). Em tripomastigotas, mesmo doses muito baixas (1,56 μM) causaram quase 100% de letalidade, enquanto o benzonidazol apresentou concentração inibitória média de 282 μM , evidenciando maior potência da batroxidina. Além disso, nas amastigotas, formas intracelulares do parasita, após 24 horas de tratamento com 0,44 e 0,88 μM , houve redução de até 45% nas células infectadas e no número de parasitas. Em 48h, os efeitos seguiram relevantes, ainda que menos intensos. A substância demonstrou capacidade de agir no interior das células hospedeiras, com baixa toxicidade e alto índice de seletividade, reforçando seu potencial como agente terapêutico contra a DC (MELLO, 2017).

3. Considerações Finais

Considerando os dados discutidos, percebe-se resultados promissores sobre as propriedades terapêuticas das toxinas de serpentes do gênero *Bothrops*. Diferentes proteínas, enzimas e peptídeos tem atividade antiparasitária, especialmente as L-aminoácido oxidases e fosfolipases A_2 , que geram espécies

reativas de oxigênio e comprometem a membrana do parasita, sendo mais eficazes que o benznidazol, com ação mais rápida e em menores concentrações, reforçando seu potencial como alternativa ou complemento terapêutico.

Essas toxinas revelam uma fonte promissora para o desenvolvimento de novos fármacos contra doenças negligenciadas. A continuidade das pesquisas pode viabilizar tratamentos mais eficazes, especialmente para regiões endêmicas. No entanto, é essencial realizar estudos rigorosos, incluindo testes pré-clínicos e clínicos, para garantir a segurança, eficácia e avaliar potenciais efeitos adversos dessas biomoléculas.

Agradecimentos

A Deus, por nos guiar; nossos pais e irmãos, pelo apoio; à nossa orientadora Michelle, por seu incentivo; à Frida e Leo, pela companhia; e ao Centro Acadêmico CESMAC.

Referências

ALENCAR, L. R.V, *et al.* Diversification in vipers: Phylogenetic relationships, time of divergence and shifts in speciation rates. **ResearchGate**, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1055790316301853>.

BARBO, F. E, *et al.* Speciation process on Brazilian continental islands, with the description of a new insular lancehead of the genus *Bothrops* (Serpentes, Viperidae). **Systematics and Biodiversity**, London, 2022. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14772000.2021.2017059>.

BONILHA, A. L. C. Impacto da utilização de diferentes formas evolutivas de *Trypanosoma cruzi* no processo de screening de novos fármacos. **Biblioteca Digital de Teses e Dissertações**, 2021. Disponível em: <https://bdtd.unifal-mg.edu.br:8443/handle/tede/1799>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Doença de Chagas. Brasília, DF: **Ministério da Saúde**, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/doenca-de-chagas>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Doença de Chagas. Portaria nº 397, de outubro de 2018. Brasília, DF: **Ministério da Saúde**, 2018. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de>

conteudo/publicacoes/svsa/doenca-de-chagas/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-doenca-de-chagas-_relatorio-de-recomendacao.pdf

CALVETE, J. J. Venomics: integrative venom proteomics and beyond. **Biochemical Journal. London**, 2017. Disponível em: <https://portlandpress.com/biochemj/article-abstract/474/5/611/49686/Venomics-integrative-venom-proteomics-and-beyond?redirectedFrom=fulltext>.

CASTILLO-VIGIL, A. Susceptibilidad de Trypanosoma cruzi a diferentes venenos de serpientes de Costa Rica. **Boletín de Malariologia y Salud Ambiental**, 2008. Disponível em: https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-46482008000200004.

CONCEIÇÃO, M. G.; OLIVEIRA, M. G. X; MARTINEZ, L. L. O potencial terapêutico das toxinas ofídicas brasileiras e as pesquisas clínicas para o desenvolvimento de novos medicamentos. **Revista Arquivos Médicos da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**, 2023. Disponível em: <https://arquivosmedicos.fcmsantacasasp.edu.br/index.php/AMSCSP/article/view/935>.

DEOLINDO, P. *et al.* A atividade da l-aminoácido oxidase presente em frações do veneno de Bothrops jararaca é responsável pela indução de morte celular programada em Trypanosoma cruzi. **Toxicon**, v. 56, p. 944-955, 2010. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20615423/>.

DIAS, J. C. P. *et al.* 2nd brazilian consensus on Chagas disease, 2015. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Brasília**, DF, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27982292/>.

DIAS, J. V. *et al.* Conhecimentos sobre Triatomíneos e sobre a Doença de Chagas em localidades com diferentes níveis de infestação vetorial. **Ciência & Saúde Coletiva**. 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/P5NFZSpbSN4hYzyCJ8pSDbd/abstract/?lang=pt>.

EL-AZIZ; SOARES; STOCKAND. Snake Venoms in Drug Discovery: Valuable Therapeutic Tools for Life Saving. **Toxins**, Suíça, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31557973/>

FIOCRUZ. Doença de Chagas. Rio de Janeiro, RJ: **Fundação Oswaldo Cruz**, 2013. Disponível em: <https://agencia.fiocruz.br/doenca-de-chagas>.

FREIRE, M. C. L. C. *et al.* Non-Toxic Dimeric Peptides Derived from the Bothropstoxin-I Are Potent SARS-CoV-2 and Papain-like Protease Inhibitors. **Molecules**, Suíça, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34443484/>

GRABNER, A. N. BMAJ-II, uma Fosfolipase A2 Homóloga Básica da Peçonha da serpente *Bothrops marajoensis* com potencial parasiticida. **Fundação Universidade Federal de Rondônia (UNIR)**, Porto Velho, 2016. Disponível em: <https://ri.unir.br/jspui/handle/123456789/1013>.

GUTIÉRREZ, J. M. *et al.* Snakebite envenoming. **Nature Reviews Disease Primers**, 2017. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrdp201763>.

HONIGBERG, B. M. Evolutionary and systematic relationships in the flagellate order Trichomonadida Kirby. **Journal of Protozoology**, v.10, p.20 - 63, 1963. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1550-7408.1963.tb01635.x>.

LIMA, R. S.; TEIXEIRA, A. B.; LIMA, V. L. S. Doença de Chagas: uma atualização bibliográfica. **Faculdade Metropolitana da Grande Fortaleza (Fametro)**, 2019. Disponível em: <https://www.rbac.org.br/artigos/doenca-de-chagas-uma-atualizacao-bibliografica/>.

MACHADO, T.; SILVA, V. X.; SILVA, M. J. J. Phylogenetic relationships within *Bothrops neuwiedi* group (Serpentes, Squamata): Geographically highly-structured lineages, evidence of introgressive hybridization and Neogene/Quaternary diversification. **Elsevier**, New York, EUA, 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1055790313003898>.

MELLO, C. P. Estudo in vitro da atividade tripanocida da batroxidina – catelecidina da glândula de veneno da serpente *Bothrops atrox*. **Repositório UFC**, 2017. Disponível em: <https://repositorio.ufc.br/handle/riufc/25129>

MENDES, B. B. *et al.* Eficácia de novas abordagens terapêuticas para a doença de Chagas: uma revisão integrativa. **Revista Brasileira de Revisão de Saúde**, 2023. Disponível em: https://www.oasisbr.ibict.br/vufind/Record/BJRH-0_1f3494c4e1e0c72f677c705a95930ae5/Details?print=1

MORILLO, C. A. *et al.* Randomized Trial Of Benznidazol for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. **The New England Journal of Medicine**, London, 2015. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1507574>

NUNES, M. L. C. *et al.* Acidentes com animais peçonhentos no Brasil: uma revisão integrativa. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, Umuarama, Paraná, 2022. Disponível em: <https://unipar.openjournalsolutions.com.br/index.php/saude/article/view/8262>

OLIVEIRA, A. L. *et al.* The chemistry of snake venom and its medicinal potential. **Nature Reviews Chemistry**, New York, EUA, 2022. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41570-022-00393-7>

OLIVEIRA, C. S. Caracterização bioquímica e funcional de lectinas tipo c de venenos de serpentes do gênero Bothrops. **UNIR – Universidade Federal de Rondônia**, 2015. Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/294853975.pdf>

OLIVEIRA, K. K. S. Investigação da resposta imune induzida por veneno de Bothrops erythromelas em cultura de células mononucleares infectadas com Trypanosoma cruzi. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) – **Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco**, Recife, 2018. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/30971>

OLIVEIRA, V. X. *et al.* Peptídeos antiprotozoários derivados de veneno de escorpião, molécula de ácido nucleico os codificando, composição os compreendendo, bem como seus usos. **Universidade Federal do ABC (UFABC)**, 2019. Disponível em: <https://bv.fapesp.br/pt/papi-nuplitec/1155/peptideos-antiprotozoarios-derivados-de-veneno-de-escorpiao-molecula-de-acido-nucleico-os-codificand>

PEREIRA, T. P. Efeito tripanocida da L-amino oxidase isolada do veneno da Bothrops marajoensis. **Repositório UFC**, 2015. Disponível em: <https://repositorio.ufc.br/handle/riufc/13596>

RAJÃO, M. A. *et al.* Unveiling Benznidazole's mechanism of action through overexpression of DNA repair proteins in Trypanosoma cruzi. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, Hoboken, New Jersey, 2014. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/em.21839>

RASSI, A. Tratamento Etiológico da Doença de Chagas - **Sociedade Brasileira de Cardiologia**, 1982. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/270647812_Tratamiento_etiologico_da_doenca_de_Chagas

ROSAS, N. S. C.; EVANGELISTA, J. S. A. M. In vitro evaluation of anti-Leishmania and anti Trypanosoma cruzi activity of viperidae venoms. **Toxicon**, Amsterdam, 2016.

SANTOS, A. A. A. *et al.* Utilização de Toxinas Ofídicas Como Mecanismos Farmacológicos. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, 2023. Disponível em: <https://repositorio.ufc.br/handle/riufc/23633>

SILVA, M. A. Avaliação da citotoxicidade e genotoxicidade da fosfolipase A2 BnSP-6, isolada da peçonha de Bothrops pauloensis sobre células de câncer de mama MDAMB-231: Uma análise sobre o ciclo celular. **Repositório UFU**, 2016. Disponível: <https://repositorio.ufu.br/handle/123456789/36238>

SILVA, M. A., *et al.* Genotoxic effects of BnSP6, a Lys49 phospholipase A2 (PLA2) homologue from Bothrops pauloensis snake venom, on MDAMB231 breast cancer

cells. **International Journal of Biological Macromolecules**, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0141813018304653>

SOUZA, L. L. Identificação dos componentes citotóxicos do veneno da serpente *Bothrops atrox* e caracterização dos efeitos celulares e metabólicos induzidos pela proteína recombinante L-aminoácido oxidase (LAAO). **Repositório UFMG**, 2022. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/72542>

SUNITHA, K. *et al.* Inflammation and oxidative stress in viper bite: an insight within and beyond. **Toxicon**, Amsterdam, 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0041010115000537>.