

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA**

**JANAÍNA TEIXEIRA NUNES SILVA**

**PEÇONHAS DE SERPENTES COMO FONTES DE NOVOS ANTIBACTERIANOS**

Belo Horizonte  
2025

JANAÍNA TEIXEIRA NUNES SILVA

**PEÇONHAS DE SERPENTES COMO FONTES DE NOVOS ANTIBACTERIANOS**

Versão final

Projeto apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Farmacologia.

Orientador: Prof. Dr. Walter Luís Garrido Cavalcante

Belo Horizonte  
2025

04

Silva, Janaína Teixeira Nunes.

Peçonhas de serpentes como fontes de novos antibacterianos  
[manuscrito] / Janaína Teixeira Nunes Silva. – 2025.  
38 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientador: Prof. Dr. Walter Luís Garrido Cavalcante.

Projeto apresentado ao curso de especialização em Farmacologia da  
Universidade Federal de Minas Gerais para obtenção do título de  
especialista em Farmacologia.

1. Farmacologia. 2. Anti-Infeciosos. 3. Serpentes. 4. Peçonhas. I.  
Cavalcante, Walter Luís Garrido. II. Universidade Federal de Minas  
Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 615



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

## ATA

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA

### ATA DE DEFESA DE MONOGRAFIA Nº 55 DE JANAÍNA TEIXEIRA NUNES SILVA

Às 14h do dia 06 do mês de fevereiro de 2025, na forma videoconferência, realizou-se a sessão pública para a defesa da Monografia de **Janaína Teixeira Nunes Silva**. A presidência da sessão coube ao **Prof. Dr. Walter Luís Garrido Cavalcante**. Inicialmente, o presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: **Prof. Dr. Victor Rodrigues Santos**, Universidade Federal de Minas Gerais, **MSc. Elisa Santiago Pereira**, Universidade Federal de Minas Gerais, e **Prof. Dr. Walter Luís Garrido Cavalcante**, orientador, Universidade Federal de Minas Gerais. Em seguida, a candidata fez a apresentação do trabalho que constitui sua **Monografia de Especialização**, intitulada: "**PEÇONHAS DE SERPENTES COMO FONTES DE NOVOS ANTIBACTERIANOS**". Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após a Comissão reuniu-se, sem a presença da candidata e do público, e decidiu considerar **APROVADA** a Monografia de Especialização. O resultado final foi comunicado publicamente a candidata pela presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, será assinada pela Comissão Examinadora.

**Belo Horizonte, 13 de março de 2025.**

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Walter Luis Garrido Cavalcante, Professor do Magistério Superior**, em 13/03/2025, às 09:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Elisa Santiago Pereira, Usuária Externa**, em 13/03/2025, às 09:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Victor Rodrigues Santos, Professor(a)**, em 13/03/2025, às 11:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **4036956** e o código CRC **EA6F40AC**.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus pela minha existência e por cada novo amanhecer que renova em mim a força, a coragem e a vontade de aprender. A meu filho que me faz querer ser sempre uma pessoa melhor. A meu marido, que sempre me incentiva, me apóia e às vezes literalmente me empurra em direção aos meus sonhos. Obrigada por suprir minhas ausências e preencher os vazios que fui deixando no caminho. Nada seria possível sem você e nada é possível sem você. Aos meus professores, que me fizeram me apaixonar ainda mais pela Farmacologia. Por fim, agradeço a mim mesma. Sinto orgulho de você, Janaína. Continue!

## RESUMO

**Introdução:** As bactérias são o maior grupo de microrganismos patogênicos e as infecções causadas por estes seres vivos estão entre as principais causas de morte. Os antibióticos são ferramentas essenciais e uma pedra angular dos cuidados de saúde modernos, porém, a resistência microbiana a diferentes drogas é uma preocupação mundial, ocasionando elevada morbidade, mortalidade e custos aos cuidados à saúde. **Objetivos:** Investigar através de uma revisão da literatura a possibilidade de ação antimicrobiana das peçonhas de serpentes. **Materiais e métodos:** foram buscados artigos científicos nos idiomas português e inglês em bases de dados como o *Pub Med* e o *Scielo*, publicados nos últimos quinze anos. Os unitermos utilizados foram: “antimicrobianos”, “peçonhas”, “serpentes” e “*antimicrobial*”, “*snake*” e “*venom*”. **Resultados:** as peçonhas de serpentes têm sido extensivamente estudadas devido ao seu potencial antimicrobiano. Estudos relataram resultados promissores, sugerindo um caminho racional para o desenvolvimento de novos antibióticos, eficazes contra microrganismos resistentes. **Conclusão:** apesar das limitações, os componentes existentes nas peçonhas ofídicas apresentam potencial antibacteriano para ser explorado no desenvolvimento de terapias alternativas.

**Palavras-chave:** Antimicrobianos; Peçonhas; Serpentes.

## ABSTRACT

**Introduction:** Bacteria are the largest group of pathogenic microorganisms, and infections caused by them are among the leading causes of death. Antibiotics are essential tools and a cornerstone of modern health care, but, microbial resistance to various drugs is a global concern, resulting in high morbidity, mortality, and healthcare costs. **Objectives:** To investigate, through a literature review, the potential antimicrobial activity of snake venoms. **Methods:** Scientific articles in Portuguese and English were searched in databases such as PubMed and SciELO, published in the last fifteen years. The keywords used were: "antimicrobials," "venoms," "snakes," and "antimicrobial," "snake," and "venom." **Results:** Snake venoms have been extensively studied for their antimicrobial potential. Studies have reported promising results, suggesting a rational path for the development of new antibiotics effective against resistant microorganisms. **Conclusion:** Despite the limitations, the components found in snake venoms present antibacterial potential that can be explored in the development of alternative therapies.

**Keywords:**Antimicrobials; Venoms; Snakes.

## LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

GLASS - Sistema Global de Vigilância de Uso e Resistência Antimicrobiana

ECA - Enzima conversora de angiotensina

SVMPs - metaloproteases de peçonha de serpentes

SVSPs - serinoproteases de peçonhas de serpentes

PLA2 - fosfolipases A2

Asp49 - resíduo de aspartato na posição 49

Lys49 - resíduo de lisina na posição 49

AChE - Acetilcolinesterase

LAAOs - L-aminoácidos oxidases

FAD - dinucleotídeos de flavina e adenina

FMN - mononucleotídeo de flavina

MIC - concentração Inibitória Mínima

MRSA - *Staphylococcus aureus* resistente à metilina

AMPs - peptídeos antimicrobianos

MDRB - Bactéria multi droga resistente

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>10</b>
<b>1.1. Composição das peçonhas ofídicas .....</b>	<b>11</b>
<b>1.2. Ações das peçonhas de serpentes .....</b>	<b>14</b>
<b>1.2.1. Neurotoxicidade .....</b>	<b>14</b>
<b>1.2.2. Hematotoxicidade .....</b>	<b>14</b>
<b>1.2.3. Citotoxicidade .....</b>	<b>14</b>
<b>1.2.4. Miotoxicidade .....</b>	<b>15</b>
<b>1.3. Atividade Antimicrobiana das peçonhas de serpentes .....</b>	<b>15</b>
<b>2. JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>16</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>17</b>
<b>3.1. Objetivo geral .....</b>	<b>17</b>
<b>3.2. Objetivos específicos .....</b>	<b>17</b>
<b>4. MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>18</b>
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>19</b>
<b>6. DISCUSSÃO .....</b>	<b>28</b>
<b>7. CONCLUSÃO .....</b>	<b>31</b>
<b>8. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>32</b>

## 1. INTRODUÇÃO

As bactérias são o maior grupo de microrganismos patogênicos e as infecções causadas por estes seres vivos estão entre as principais causas de morte (FERREIRA, B.L. et al., 2011). Os antibióticos são ferramentas essenciais e uma pedra angular dos cuidados de saúde modernos, porém a resistência bacteriana à diferentes drogas é uma preocupação mundial, com elevada morbidade, mortalidade e custos dos cuidados à saúde. (WHO, 2022). Os antibacterianos que são antibióticos específicos pra tratar infecções bacterianas estão cada vez menos efetivos, encorajando a busca por novos fármacos, especialmente contra patógenos multirresistentes (NATHAN; CARS, 2014; PANLILIO,1992). O relatório do Sistema Global de Vigilância de Uso e Resistência Antimicrobiana (GLASS) de 2022 destaca taxas alarmantes de resistência entre patógenos bacterianos prevalentes em 76 países, sendo preocupantes as taxas de resistência de 42% da *Escherichia coli* para cefalosporina de terceira geração e 35% do *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina. Para infecções do trato urinário causadas por *Escherichia coli*, 1 em cada 5 casos apresentou suscetibilidade reduzida a antibióticos padrão como ampicilina, cotrimoxazol e fluoroquinolonas. Portanto, a resistência aos antibacterianos pelas bactérias dificulta o tratamento eficaz contra infecções comuns (WHO, 2022).

A resistência também é reportada para outras bactérias, como *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterobacter* e *Acinetobacter* (APPELBAUM, 2006). Portanto, há a necessidade de agentes antibacterianos mais efetivos, capazes de superar a resistência das bactérias aos fármacos. Neste sentido, compostos de origem natural são fontes efetivas de substâncias farmacologicamente ativas, destacando-se as peçonhas animais (YACOUB, T et al., 2020).

Os animais peçonhentos são definidos como aqueles capazes de injetar suas peçonhas em outros organismos vivos usando aparatos especializados, como esporas, ferrões, espinhos ou presas (FRY, G.B. et al., 2009). Estes animais são encontrados em várias regiões ao redor do mundo, principalmente em regiões tropicais e subtropicais, despertando fascinação e medo nas pessoas (HE et al., 2008). Existem mais de 100.000 espécies de animais peçonhentos e somente uma fração desses animais tem sua peçonha estudada (HE et al., 2008). As peçonhas são misturas complexas de componentes farmacologicamente ativos, incluindo proteínas,

peptídeos e enzimas com atividades biológicas específicas, bem como compostos não proteicos, como carboidratos, lipídeos, íons metálicos e substâncias não identificadas (JIMENEZ-PORRAS, 1968). A maioria dos componentes são peptídeos que afetam alvos específicos, como receptores de membrana, canais iônicos e enzimas (BERAUD; CHANDY, 2011).

O estudo das peçonhas teve início com o intuito de entender o envenenamento animal e os tratamentos médicos associados (SMITH, 1934). Posteriormente, algumas razões adicionais, que tornaram as peçonhas animais interessantes aos pesquisadores, tinham como esteio a especificidade e a eficiência dos componentes encontrados nessas peçonhas. Dentre os animais peçonhentos, as serpentes se destacam. Esses animais pertencem à subordem *Serpentes*, ordem reptiliana *Squamata*, nomeados assim por sua pele escamosa (SMITH, 1934). As duas principais infraordens são *Scolecophidia* e *Alethinophidia*, que incluem cerca de 3600 espécies localizadas em aproximadamente 27 famílias. As serpentes peçonhentas pertencem às seguintes famílias: *Viperidae* (viperídeos, incluindo “víboras” do gênero *Vipera* e “cascavéis” do gênero *Crotalus*), *Elapidae* (elapídeos, incluindo “cobras” do gênero *Naja*, “mambas” do gênero *Dendroaspis* e “taipans” do gênero *Oxyuranus*), *Hydrophiidae* (“cobras marinhas” do gênero *Hydrophis* e outras), e *Colubridae* (colubrídeos, como *Dispholidus* e *Rhabdophis*, embora apenas alguns são peçonhentos). As famílias *Elapidae* e *Viperidae* são consideradas as mais relevantes do ponto de vista médico devido ao impacto clínico e à alta toxicidade de suas peçonhas nos seres humanos (WARRELL, 2019).

Atualmente, drogas derivadas de peçonhas ofídicas têm sido produzidas pela indústria farmacêutica, como o Captopril, que inibe a enzima conversora de angiotensina (ECA), reduzindo a pressão arterial; o Aggrastat, que bloqueia a glicoproteína IIb/IIIa e impede a agregação plaquetária; e o Eptifibatide, que também inibe a glicoproteína IIb/IIIa, prevenindo a formação de trombos em síndromes coronarianas agudas (WHAHEED; MOIN; CHOUDHARY, 2017).

### **1.1. Composição das peçonhas ofídicas**

As peçonhas ofídicas são conhecidas como fontes ricas de toxinas, produzidas por um par de glândulas exócrinas, conectadas às presas por ductos (TU, 1996). As peçonhas são misturas complexas de proteínas e peptídeos tóxicos e biologicamente

ativos. Algumas dessas proteínas exibem atividades enzimáticas, enquanto outras são proteínas e peptídeos não enzimáticos. Outros componentes são nucleosídeos, cátions metálicos, carboidratos e níveis baixos de aminoácidos livres e lipídeos com menor atividade biológica (GOPALAKRISHNACONE, 2017).

Dentre as diferentes enzimas presentes nas peçonhas ofídicas podemos citar: proteases, arginina éster hidrolase, trombina-símile, hialuronidase, fosfolipase A2 (PLA2), acetilcolinesterase, nuclease e L-amino ácido oxidase (KANG et al., 2011).

As enzimas proteolíticas são responsáveis por catalisar a digestão de proteínas teciduais e peptídeos em aminoácidos, sendo classificadas em dois grandes grupos: metaloproteases e serinoproteases. Ambas afetam o sistema homeostático por diferentes mecanismos (MATSUI, 2000). As metaloproteases de peçonha de serpentes (SVMPs), em particular, são fundamentais para a toxicidade das serpentes das famílias *Crotalidae* e *Viperidae*. Sua atividade catalítica depende da presença de íons zinco, desempenhando um papel crucial na patogênese do envenenamento. Entre os efeitos relacionados estão hemorragias, coagulação intravascular disseminada, edema, inflamação e necrose (PRECIADO, 2018). Essas enzimas degradam componentes essenciais da membrana basal, permitindo o escape do conteúdo sanguíneo do espaço intravascular para os tecidos circundantes, contribuindo significativamente para os danos locais e sistêmicos associados ao envenenamento (GUTIERREZ, 2000).

As serinoproteases de peçonhas de serpentes (SVSPs) estão presentes principalmente nas serpentes das famílias *Viperidae*, *Crotalidae*, *Elapidae* e *Colubridae* e são raramente detectadas nas *Hydrophiidae*. As SVSPs são enzimas bem estudadas que afetam o sistema hemostático. Individualmente não são consideradas letais, mas contribuem para o efeito tóxico quando combinadas com outras proteínas da peçonha (SERRANO, 2005).

As argininas éster hidrolases, também predominantes em peçonhas *Crotalidae* e *Viperidae*, promovem a hidrólise de ésteres ou ligações peptídicas contendo arginina, causando danos teciduais (OSHIMA, 1969).

As hialuronidases, presentes em quase todas as peçonhas, degradam a matriz extracelular no local da picada, facilitando a propagação de outras toxinas e agravando o dano tecidual (BALA, 2018; BORDON, 2012).

As nucleases (DNase, RNase e fosfodiesterase) estão presentes em quase todas as peçonhas ofídicas e hidrolisam ácidos nucleicos (DNA e RNA), sendo

subdivididas em endonucleases (DNase, RNase) e exonucleases (fosfodiesterases) (SALES; SANTORO, 2018).

As fosfolipases A2 (PLA2) são enzimas essenciais em várias atividades biológicas nos seres vivos e muito comuns em peçonhas ofídicas. Elas hidrolisam fosfolipídeos na posição sn-2 liberando ácidos graxos e lisofosfolipídeos e são classificadas em dois grupos principais: Grupo I e Grupo II, com base na sequência de aminoácidos e nas ligações dissulfídicas. As PLA2 do Grupo I possuem um resíduo Aspartato na posição 49 (Asp49) no centro catalítico e são enzimaticamente ativas, apresentando efeitos miotóxicos, neurotóxicos e hemotóxicos. As PLA2 do Grupo II são encontradas em serpentes da família *Viperidae* e apresentam atividade miotóxica. Elas podem ser divididas em Asp49 PLA2, com atividade enzimática, e Lys49 PLA2, que são enzimas inativas, devido à substituição do resíduo Aspartato na posição 49 por Lisina, mas ainda assim apresentam propriedades miotóxicas por mecanismos pouco conhecidos. Essas últimas são chamadas principalmente por PLA2-like, pois conservam a estrutura das PLA2s, mas não possuem atividade enzimática (LOMONTE, 2023).

A acetilcolinesterase (AChE) desempenha um papel fundamental na transmissão colinérgica por hidrolisar rapidamente o neurotransmissor acetilcolina em colina e ácido acético (VANZOLINI et al., 2018).

As L-aminoácidos oxidases (LAAOs) são flavoenzimas que realizam a desaminação oxidativa estereoespecífica de L-aminoácidos e atuam como um substrato para o alfa-cetoácido produzindo amônia e peróxido de hidrogênio. Comumente encontradas em peçonhas de serpentes, as LAAOs são geralmente homodímeros com cofatores de dinucleotídeos de flavina e adenina (FAD) ou mononucleotídeo de flavina (FMN) covalentemente ligados à sua estrutura química (MORE et al., 2010). LAAOs são considerados uma classe de enzimas multifuncionais em vista de sua capacidade de produzir peróxido de hidrogênio e amônia, sua participação no metabolismo celular, e seus possíveis efeitos protetores, incluindo seu efeito antisséptico e atividades antimicrobianas em diferentes organismos (IZIDORO et al. 2014).

## **1.2. Ações das peçonhas de serpentes**

### **1.2.1. Neurotoxicidade**

Neurotoxicidade é uma característica comum do envenenamento por serpentes. As neurotoxinas afetam principalmente o sistema nervoso periférico somático, na junção neuromuscular esquelética, levando à paralisia (SILVA; HODGSON; ISBISTER, 2017). Tradicionalmente, as peçonhas de serpentes são conhecidas por produzirem bloqueio neuromuscular na região pré sináptica, causado pelas beta neurotoxinas, e pós sináptica, causado pelas alfa neurotoxinas. As beta neurotoxinas afetam a liberação de acetilcolina na região pré sináptica e estão relacionadas à atividade das enzimas PLA2. Estas beta neurotoxinas desempenham papel crítico no envenenamento ofídico, bloqueando a neurotransmissão sem alterar a sensibilidade da placa motora à acetilcolina. São responsáveis pela alta toxicidade e parada respiratória (HARVEY, 1990). Já as alfa neurotoxinas impedem a transmissão neuromuscular ligando-se aos receptores nicotínicos de acetilcolina na região da placa motora terminal (EL AZIZ et al., 2019). Além disso, existem as dendrotoxinas, isoladas das serpentes *Dendroaspis viridis*, que são neurotoxinas seletivas para canais de potássio neuronais (HAUSTSEN et al., 2018).

### **1.2.2. Hematotoxicidade**

A hematotoxicidade é causada por fatores anticoagulantes e pró coagulantes e hemolisinas nas peçonhas. Vários componentes das peçonhas atuam em elementos da cascata de coagulação sanguínea e ativam o sistema, caracterizando a ação pró coagulante (MARSH; WILLIAMS, 2005). Outras toxinas são anticoagulantes diretos ou indiretos por inibição de processos plaquetários, consequentemente sendo responsáveis por sangramento associado com o envenenamento (KINI, 2006). Estudos recentes ainda descrevem enzimas fibrinolíticas isoladas de peçonhas ofídicas (EL-AZIZ, SORES, STCKAND, 2019).

### **1.2.3. Citotoxicidade**

A atividade citotóxica é ocasionada por diversos componentes das peçonhas ofídicas. No geral, os compostos são denominados de citotoxinas e podem agir, por exemplo, nas lipoproteínas presentes nas membranas celulares e causar dano.

Quando isso ocorre na membrana da célula muscular, podem ser denominadas de miotoxinas. Esse efeito citotóxico das peçonhas pode ter potencial de destruir/degradar células tumorais (KERKKAMP et al, 2018).

#### **1.2.4. Miotoxicidade**

A miotoxicidade está associada à degeneração muscular, em que as enzimas PLA2 e proteínas homólogas (PLA2-like) são as miotoxinas mais comuns, afetando a integridade do sarcolema da fibra muscular, desestruturando a miofibrila e resultando em necrose (GUTIÉRREZ; OWNBY, 2003).

### **1.3. Atividade Antimicrobiana das peçonhas de serpentes**

As peçonhas de serpentes contêm diversas moléculas com potencial antimicrobiano, capazes de induzir lise celular ou afetar processos intracelulares, inibindo o crescimento ou até mesmo eliminando microrganismos patogênicos. Essas substâncias pertencem a várias classes de proteínas mencionadas anteriormente, como lectinas, metaloproteinases, LAAOs, serina proteases, catelicidinas e PLA2 (OGUIURA et al., 2023).

Dessa forma, o objetivo principal deste estudo é investigar, por meio de uma revisão da literatura, a possibilidade de ação antimicrobiana das peçonhas de serpentes

## **2. JUSTIFICATIVA**

Considerando a crescente preocupação com a resistência microbiana aos antibacterianos, a escassez de novos fármacos e a rica, embora pouco explorada, diversidade farmacológica das peçonhas animais — especialmente as de serpentes — é essencial investigar essas substâncias como fontes potenciais de novos antimicrobianos.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo geral**

- Investigar, por meio de uma revisão da literatura, a possibilidade de ação antimicrobiana das peçonhas de serpentes

#### **3.2. Objetivos específicos**

- Compreender o mecanismo de ação e espectro de substâncias contidas em peçonhas de serpentes com potencial antimicrobiano
- Analisar a possibilidade de uso prático futuro de substâncias contidas em peçonhas de serpentes como antimicrobianos

#### 4. MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada busca de artigos científicos nos idiomas português e inglês, nas bases de dados *Pubmed* e *Scielo*, publicados nos últimos quinze anos sobre o tema. Os unitermos utilizados foram: “antimicrobianos”, “peçonhas” e “cobras” e “*antimicrobial*”, “*snake*” e “*venom*”.

## 5. RESULTADOS

Al Ahmadi et al., em 2010, investigaram a atividade antibacteriana da peçonha total da serpente *Echis carinatus* contra bactérias Gram negativas (*E coli* O157:H7, *Salmonella typhimurium*) bem como Gram-positivas (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina - MRSA, *Bacillus subtilis*, *Listeria monocytogenes*). Em cinco experimentos independentes, a peçonha não mostrou efeito antibacteriano contra *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Listeria monocytogenes* e *Bacillus subtilis*. Em contraste, foi efetiva contra *Staphylococcus aureus* e MRSA.

Em 2011, Ferreira, Santos e Santos testaram o perfil antibacteriano de quatro peçonhas de serpentes da família *Viperidae* (*Agkistrodon rhodostoma*, *Bothrops atrox*, *B. jararaca* and *Lachesis muta*) contra dez cepas de bactérias resistentes Gram-positivas (*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis* and *S. aureus*) e Gram-negativas (*Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter calcoaceticus* and *Klebsiella pneumoniae*). A peçonha da *Agkistrodon rhodostoma* foi hábil em inibir significativamente o crescimento *in vitro* das cepas de *E. faecalis* e *S. epidermidis*. A peçonha de *Bothrops atrox* também evidenciou perfil inibitório contra essas mesmas cepas, diferentemente da peçonha de *B. jararaca* que atuou somente contra *S. aureus*. A peçonha de *L.Muta* não evidenciou atividade bacteriana.

Em 2011, Nunes et al., purificaram uma nova lectina da peçonha da serpente *Bothrops leucurus*. Essa lectina mostrou atividade antibacteriana contra as bactérias Gram-positivas *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* e *Bacillus subtilis*. Castanheira et al. (2013) isolaram e caracterizaram parcialmente a BpLec, uma lectina tipo C da peçonha da *Bothrops pauloensis*. BpLec foi eficaz na inibição de bactérias Gram-positivas, mas não Gram-negativas *in vitro*. Já KLEIN et al. (2015) estudaram a lectina Tipo C da *Bothrops jararacussu*. A peçonha foi fracionada por cromatografia e as frações testadas contra *S. aureus* *in vitro*. O crescimento do biofilme (comunidade complexa e estruturada de organismos encerrados em uma matriz polimérica autoproduzida), mas não o bacteriano, foi afetado por diversas frações. Duas frações, 15 e 16, apresentaram as melhores atividades e, também, foram testadas contra *S. epidermidis*. A fração 15 foi capaz de diminuir em 75 e 80% os

biofilmes de *S. aureus* e *S. epidermidis*, respectivamente, sem afetar a viabilidade celular bacteriana. Essa atividade antibiofilme foi confirmada por microscopia eletrônica de varredura.

Em 2008, Perumal Samy et al. isolaram uma enzima metaloproteinase da peçonha da serpente *Agkistrodon halys* (conhecida como víbora chinesa). O efeito antibacteriano foi observado contra *Burkholderia pseudomallei*, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* e *S. aureus* e, inclusive contra bactérias *S. aureus*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis* e *B. pseudomallei* multirresistentes. Os autores ainda sugeriram que esta metaloproteinase exerce seu efeito antibacteriano alterando a membrana e inibindo alvos mecanossensíveis. Sulca-Lopes et al. (2017) verificaram a presença de atividade antibacteriana na peçonha da serpente *Bothrops oligolepis* e identificaram seus constituintes. Ensaios de inibição de crescimento revelaram que a peçonha total inibe o crescimento de bactérias Gram-positivas e negativas. O fracionamento da peçonha forneceu compostos ativos contra *S. aureus*, possibilitando identificar metaloproteases, serinoproteases e lectina do tipo C.

Em 2012, Vargas et al. isolaram da peçonha da *Porthidium nasutum* uma nova PLA2, denominada PnPLA2. A enzima apresentou atividade bactericida dose dependente contra *Staphylococcus aureus*. Esse foi o primeiro relato de uma proteína bactericida na peçonha de *Porthidium nasutum*. Bem Bacha et al. (2018) purificaram uma PLA2 não tóxica a partir da peçonha da *Walterinnesia aegyptia*, uma serpente elapídea monotípica capturada na Arábia Saudita. Nos ensaios de atividade biológica, o WaPLA2 apresentou potente atividade antimicrobiana, demonstrando potencial terapêutico no tratamento de infecções. Diniz Souza et al. (2018) isolaram uma PLA2-like da peçonha da serpente *Lachesis muta muta*, denominada LmutTX. A toxina foi ativa contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas; sendo as bactérias *S. aureus* e cepas MRSA mais sensíveis.

Em 2018, Almeida et al. sintetizaram peptídeos capazes de reproduzir a ação antibacteriana de toxinas da peçonha de *Crotalus oreganus abyssus*, entre eles peptídeos provenientes de regiões da CoaTx-II, uma PLA2-like. Cinco peptídeos das principais regiões de interesse da CoaTx-II foram sintetizados e avaliados quanto às suas propriedades antibacterianas. O peptídeo 13-mer pC-CoaTxII foi capaz de reproduzir o promissor efeito bactericida da toxina contra bactérias multirresistentes. Peptídeos sintéticos foram testados em *S. aureus*, MRSA e *P. aeruginosa*,

apresentando resultados promissores.

Samel et al. (2008) isolaram a LAAO da peçonha da serpente *Naja naja oxiana* da Ásia central. A enzima mostrou atividade antibacteriana inibindo o crescimento de bactérias Gram-positivas (*Bacillus subtilis*) e Gram-negativas (*E. coli*). Em 2009, Ciscotto et al. analisaram as peçonhas de *Bothrops alternatus*, *Bothrops jararaca*, *Bothrops jararacussu*, *Bothrops moojeni*, *Bothrops neuwiedi*, *Crotalus durissus terrificus*, e *Lachesis muta* para atividade contra *S. aureus*.

Nesse estudo as peçonhas de *B. jararaca* e *B. jararacussu* apresentaram maior inibição do crescimento de *S. aureus* e outras bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Para caracterizar os componentes microbicidas produzidos por *B. jararaca*, a peçonha foi fracionada através de cromatografia de exclusão em gel. As frações bactericidas Mono Q P5 e P6 mostraram atividade LAAO significativa usando l-leucina como substrato. A ação contra *S. aureus* foi abolida pela catalase, sugerindo que o efeito é dependente da produção de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Uma nova LAAO (designada como DRS-LAAO) foi purificada da peçonha de *Daboia russellii siamensis* por Zhong et al. em 2009. Essa enzima teve a atividade antimicrobiana mais forte contra *S. aureus* entre três colorações padrão internacionais. As atividades antibacterianas do DRS-LAAO contra oito isolados clínicos de *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina (MRSA) também foram testadas. As MICs do DRS-LAAO contra esses isolados variaram de 4,5 a 36,0 µg/ml.

Torres et al. (2010) realizaram um estudo cujo objetivo foi avaliar o efeito da peçonha da *B. leucurus* (BleuTV) e sua fração L aminoácido oxidase (BleuLAAO). A atividade antibacteriana foi avaliada pela presença de uma zona de inibição após a inoculação em ágar Mueller-Hinton. BleuTV inibiu o crescimento de *S. aureus*. BleuLAAO não causou nenhum grau de inibição das cepas estudadas (*Salmonella choleraesuis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Candida albicans*). Os autores concluíram que a peçonha de *B. leucurus* contém algumas substâncias de valor terapêutico, mas a LAAO não é responsável pelo efeito inibitória da peçonha.

Torres et al. (2010) verificaram a ação da peçonha da *Bothrops marajoensis* (BmarTV), da PLA2 (BmarPLA2) e LAAO (BmarLAAO) em cepas de bactérias. BmarLAAO foi capaz de inibir o crescimento de *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* e *Staphylococcus aureus* de forma dose dependente. O efeito inibitório foi

mais significativo com *S. aureus* com um MIC de 50 mcg/mL. Entretanto, a peçonha pura e a PLA2 da *Bothrops marajoensis* não demonstraram capacidade inibitória.

Em 2011, Lee et al. avaliaram a principal LAAO da peçonha da cobra real *Ophiophagus hannah*, que é conhecida por ser uma forma incomum de peçonha, pois possui características estruturais únicas e estabilidade térmica incomum. Os efeitos antibacterianos dessa LAAO foram testados contra várias cepas de isolados clínicos, incluindo *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli* usando ensaio de microdiluição em caldo. Para comparação, os efeitos antibacterianos de vários antibióticos (cefotaxima, canamicina, tetraciclina, vancomicina e penicilina) também foram examinados nas mesmas condições. A peçonha foi eficaz na inibição de duas bactérias Gram-positivas (*S. aureus* e *S. epidermidis*). No entanto, a LAAO foi moderadamente eficaz contra três bactérias Gram-negativas (*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* e *E. coli*). A catalase na concentração de 1 mg/mL aboliu o efeito antibacteriano da LAAO, indicando que esse efeito envolve a geração de peróxido de hidrogênio. Estudos de ligação indicaram que a LAAO da peçonha da cobra real se liga fortemente às bactérias Gram-positivas *S. aureus* e *S. epidermidis*, mas menos aos Gram-negativos *E. coli* e *P. aeruginosa*, indicando que a ligação específica às bactérias é importante para a atividade antibacteriana da enzima.

Em 2012, Okubo et al. isolaram uma LAAO de *Bothrops matogrossensis* (*BmLAAO*). Esta enzima mostrou uma marcada atividade antibacteriana contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Posteriormente, alguns fragmentos da *BmLAAO* (*BmLAAO-f1*, *BmLAAO-f2* e *BmLAAO-f3*) foram sintetizados e mostraram atividade antibacteriana aumentada. Os autores consideraram que esses fragmentos podem ser promissores candidatos a serem usados para controlar microrganismos multirresistentes. Vargas et al., em 2013, purificaram uma LAAO da peçonha de *Crotalus durissus cumanensis* (*CdcLAAO*). Essa *CdcLAAO* inibiu de maneira dose-dependente o crescimento de *Staphylococcus aureus* e *Acinetobacter baumannii*. O efeito inibitório foi mais significativo contra *S. aureus* do que *A. baumannii*. No entanto, contra *Escherichia coli* *CdcLAAO* não apresentou capacidade inibitória nas concentrações testadas. Em 2014, Munoz et al. purificaram da peçonha da serpente *Bothriechis schlegelii* uma LAAO denominada *BsLAAO*. Essa enzima mostrou inibição do crescimento bacteriano dependente da dose e apresentou efeito inibitório contra

*S. aureus* e *Acinetobacter baumannii*. Nenhum efeito foi observado em *Escherichia coli*. Esta atividade antibacteriana foi inibida pela catalase, indicando que a atividade antimicrobiana foi devida à produção de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

Em 2015, Costa et al. avaliaram a atividade bactericida da LAAO da peçonha da serpente *Calloselasma rhodostoma* (CR LAAO). Foi observado efeito bactericida contra as cepas de *S. aureus* e *E. coli*, induzindo a desorganização das paredes celulares bacterianas. Em 2018, Phua et al. testaram a peçonha da cobra real (*Ophiophagus hannah*) contra três cepas de *S. aureus*, incluindo MRSA, além de três outras espécies de bactérias Gram-positivas e seis bactérias Gram-negativas. A peçonha da cobra-real foi ativa contra todas as 12 bactérias testadas e foi mais eficaz contra o *Staphylococcus spp.* (*S. aureus* e *S. epidermidis*). Posteriormente, foi purificada a proteína LAAO, então denominada Oh-LAAO. Essa enzima apresentou uma zona de inibição de tamanho similar, mas em concentrações muito mais baixas do que com a peçonha bruta.

Existem pelo menos duas hipóteses sobre a atividade antibacteriana das LAAOs. A primeira está relacionada à forma oxidada do cofator da enzima. Esse cofator interage com L aminoácidos que podem então atuar sobre ácidos nucleicos, proteínas e membrana plasmática. A segunda envolve peróxido de hidrogênio que, após interação com a membrana bacteriana, pode provocar lipoperoxidação, fragmentação de DNA e conseqüentemente morte celular. Também é provável que LAAO possa oxidar diretamente aminoácidos em proteínas. O provável mecanismo de atividade bactericida dos LAAOs envolve estresse oxidativo da célula bacteriana, desencadeando desorganização e permeabilização da membrana plasmática, e finalmente a morte da célula, todas causadas pela presença de peróxido de hidrogênio no meio reacional (IZIDORO, 2014).

Wang et al., em 2008, estudaram um peptídeo antimicrobiano (AMP) semelhante à catelicidina, chamado catelicidina BF que foi purificado da peçonha da serpente *Bungarus fasciatus*. Os peptídeos antimicrobianos são moléculas efetoras multifuncionais na imunidade inata. Nesse estudo, a atividade antimicrobiana da catelicidina BF foi testada contra 40 cepas de microrganismos. Essa substância foi eficaz em destruir eficientemente algumas bactérias, incluindo microrganismos multirresistentes e foi especialmente ativa contra bactérias Gram-negativas. Já em 2011, Wang et al. avaliaram a atividade da catelicidina BF, desta vez, contra

*Propionibacterium acnes* e observaram que ela exerceu forte atividade antibacteriana. A catelicidina-BF também foi bactericida contra outros microrganismos, incluindo *Staphylococcus epidermidis*, que é também um possível agente patogênico da acne vulgar. Observadas por microscopia eletrônica de varredura, as superfícies dos patógenos tratados sofreram alterações morfológicas óbvias em comparação com os controles não tratados, sugerindo que esse peptídeo antimicrobiano exerce sua ação rompendo as membranas dos microrganismos. Em 2010, Zhang et al sintetizaram a catelicidina da cobra real (OH-CATH) e seis dos seus análogos. O OH-CATH (5-34) apresentou forte atividade antimicrobiana *in vitro*. Sua atividade bactericida contra 5 espécies diferentes foi 2 a 4 vezes mais forte do que a do pexiganan. Os autores concluíram que o OH CATH (5-34) pode ser considerado um forte candidato para o desenvolvimento de antimicrobianos.

Oguiura et al. (2011) testaram as propriedades antibacterianas da crotamina, uma miotoxina da peçonha da cascavel sul-americana *Crotalus durissus terrificus*, estruturalmente relacionada às beta defensinas que são AMPs encontrados em animais vertebrados. Nesse estudo a crotamina foi bactericida contra diversas cepas de *E.coli* com MICs, variando de 25 a 100 mcg/mL. A crotamina também demonstrou não ter atividade ou ter atividade fraca contra outras espécies de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas mostrando ter um espectro de ação restrito.

Em 2011, Chen et al. projetaram e sintetizaram uma série de análogos amidados da catelicidina BF15 e caracterizaram sua atividade antibacteriana. Identificaram o BF15 amidado com potente atividade microbiana contra várias bactérias resistentes a antibióticos. Esse peptídeo induziu uma morfologia caótica da membrana e detritos celulares conforme determinado por microscopia eletrônica. Os autores concluíram que esses achados sugerem que a atividade antibacteriana está baseada na permeabilidade da membrana citoplasmática. Li et al. (2012) avaliaram a eficácia dessa catelicidina da cobra real, OH-CATH 30 e seu análogo, OH-CM6 contra bactérias resistentes *in vivo* e *in vitro*. As MICs de OH-CATH30 e OH-CM6 variaram de 1,56 a 12,5 µg/ml contra isolados clínicos resistentes de diversas espécies patogênicas, incluindo *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina. OH-CATH30 e OH-CM6 eliminaram *E. coli* rapidamente (dentro de 60 min) ao romper a membrana citoplasmática bacteriana.

Os autores ressaltam que doses de OH-CATH30 ou OH-CM6 diminuiram

significativamente as contagens bacterianas, bem como a resposta inflamatória num modelo de infecção na coxa de ratinho e resgataram ratinhos infectados num modelo de bacteremia induzido por *E. coli* resistente. Os autores concluíram que esse peptídeo natural de catelicidina OH-CATH30 e seus análogos exibem toxicidade relativamente baixa e eficácia potente em modelos de camundongos, indicando que eles podem ter potencial terapêutico contra infecções sistêmicas causadas por bactérias resistentes a medicamentos.

Em 2014, Falcão et al. relataram a expressão de genes de catelicidina nas peçonhas de quatro diferentes serpentes sul-americanas (*Bothrops atrox*, *Bothrops lutzi*, *Crotalus durissus terrificus* e *Lachesis muta rhombeata*) e um elapídeo, *Pseudonaja textilis*. Assim, identificaram seis novos peptídeos geneticamente codificados: quatro de víboras, chamados coletivamente de viperícinas, e dois de elapídeos. Essas novas catelicidinas derivadas de peçonha exibiram potente atividade letal contra uma série de cepas bacterianas (*S. pyogenes*, *A. baumannii*, *E. faecalis*, *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa*), indicando sua possível utilidade como estruturas líderes para o desenvolvimento de novos agentes anti-infecciosos.

Wang et al. (2014) estudaram *in vitro* a atividade antibacteriana da catelicidina BF 30 (BF30) contra *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* resistentes ao ciprofloxacino. Os efeitos protetores desse peptídeo contra essas bactérias em ratos com vaginose bacteriana foram identificados pela primeira vez. Os dados mostraram que o BF-30 apresentou atividade antimicrobiana eficaz contra *E. coli* e *S. aureus* resistentes à ciprofloxacino. O BF-30 induziu a permeabilização da membrana e ligou-se ao DNA genômico, interrompendo a síntese proteica. Os autores concluíram que o BF-30 tem potencial valor terapêutico para a prevenção e tratamento da vaginose bacteriana.

Outra catelicidina, dessa vez a catelicidina da *Naja atra* (NA CATH), uma serpente chinesa, foi estudada por Du et al. em 2015. Esse peptídeo, altamente catiônico, conhecido por possuir toxicidade potente contra bactérias Gram-negativas e Gram-positivas e baixa toxicidade contra células hospedeiras, foi estudado pelos pesquisadores e os dados indicaram que o NA CATH possui um segmento helicoidal e uma cauda C-terminal não estruturada que rompe a bicamada para induzir vazamento e lise.

Em 2015, Xia et al. testaram também a atividade da catelicidina BF no

tratamento da infecção por *Salmonella typhimurium*. Sua atividade foi testada em fluidos biológicos e *in vivo*, usando um camundongo modelo de infecção por *Salmonella typhimurium*. Os resultados revelaram que a catelicidina-BF era instável no trato gastrointestinal, mas manteve-se substancialmente ativa no soro murino. A catelicidina-BF atenuou os sintomas clínicos de camundongos infectados por *Salmonella* e reduziu significativamente o número de *Salmonellas* internalizadas. Os autores concluíram que seus resultados fornecem uma primeira indicação para o potencial da catelicidina-BF como uma nova opção terapêutica para a salmonelose.

Em 2017, Kim et al. sintetizaram quimicamente catelicidinas da serpente *Python bivittatus* e as submetem a testes de atividade biológica. Todos os três peptídeos estudados mostraram efeitos antimicrobianos potentes contra bactérias Gram-negativas, mas atividade muito fraca contra bactérias Gram-positivas. Os autores concluíram que esses novos AMPs podem ser candidatos ao desenvolvimento de alternativas ou complementos de antibióticos para controlar patógenos multirresistentes.

Em 2018, Tajbaksh et al. estudaram o efeito de um novo peptídeo catelicidina BF modificado, chamado Cath A, sobre *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* isolados de instrumentos médicos. Cath A inibiu o crescimento bacteriano e removeu significativamente os biofilmes estabelecidos. Os autores também estudaram um método de expressão e purificação que se mostrou eficaz para produzir Cath A ativo para uso posterior em estudos *in vitro*. Zhao et al. (2018) realizaram um estudo cujo objetivo foi avaliar a catelicidina OH-CATH30 e sua eficácia contra isolados clínicos (coletados de pacientes hospitalizados) com antibióticos rotineiramente utilizados *in vitro*. Esse estudo observou que, dentre os 584 isolados clínicos, 85% foram susceptíveis ao OH-CATH30 e seu D análogo. Esses peptídeos mostraram maior eficácia contra Gram-positivos e Gram-negativos comparados com antibióticos. A maior atividade bactericida foi detectada contra *Acinetobacter spp.*, inclusive *Acinetobacter baumannii* multirresistente e MRSA. A eficácia global do OH-CATH30 e seu análogo foi maior do que os 9 antibióticos rotineiramente usados.

Em 2022, Oguiura et al. deduziram a sequência peptídica da Beta defensina e sintetizaram peptídeos sintéticos que foram testados contra algumas bactérias. As  $\beta$ - defensinas lineares foram mais ativas contra *Escherichia coli*, *Micrococcus luteus*, *Citrobacter freundii* e *Staphylococcus aureus*. Os peptídeos derivados mostraram atividade antibacteriana contra essas bactérias e contra *Klebsiella*

*pneumoniae*. O resíduo de triptofano mostrou ser necessário para melhorar a atividade antibacteriana. Em 2018, Oliveira Junior et al. mostraram a atividade contra bactérias multirresistentes (MDRB) de duas catelicidinas de víboras sul-americanas *Bothrops atrox* e *Crotalus durissus terrificus*, denominadas batroxidina e crotalidina. Observaram que ambos os peptídeos apresentaram atividade contra MDRB e não apresentaram atividade hemolítica ou citotóxica. Os autores concluíram que esses peptídeos ainda são promissores para futuras pesquisas e desenvolvimento de novas potenciais moléculas antimicrobianas.

Chen et al., em 2011a, realizaram um estudo para investigar a relação causal entre o dano à membrana e a atividade bactericida da toxina Gama da *Naja nigricollis*. Essa toxina apresentou atividade inibitória semelhante no crescimento de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*. Essa atividade antibacteriana correlacionou-se positivamente com o aumento da permeabilidade das membranas das células bacterianas. A toxina Gama mostrou capacidade de ligação semelhante com lipopolissacarídeo (LPS) e ácido lipoteicóico (LTA).

Em um outro estudo, Chen et al., em 2011b, investigaram a relação causal entre o dano da membrana e a atividade bactericida da cardiotoxina 3 (CTX3) da *Naja atra* (a cobra de Taiwan). A CTX 3 apresentou maior atividade inibitória para o crescimento de *Staphylococcus aureus* em relação à *Escherichia coli*. Os autores também concluíram que a atividade bactericida do CTX3 depende altamente da sua capacidade de aumentar a permeabilidade da membrana das células bacterianas.

Perumal Samy et al., em 2014, realizaram um estudo para avaliar a atividade antimicrobiana de uma proteína da peçonha de *Crotalus adamanteus* chamada toxina II (CaTX-II). Essa toxina induziu efeitos bactericidas em *Staphylococcus aureus* e em *Burkholderia pseudomallei* e *Enterobacter aerogenes*. CaTx-II causou a formação de poro e efeito de dano na parede celular bacteriana.

Em 2018, Sala et al. estudaram a cardiotoxina da *Naja atra* chamada CTX1. Essa toxina é incluída na família das toxinas de “três dedos” e exercem alta citotoxicidade e atividade antimicrobiana também. Os pesquisadores projetaram diferentes sequências de peptídeos lineares de 20 aminoácidos. A sequência denominada NCP-3 (peptídeo cardiotoxina da *Naja*) e suas variantes NCP 3a e NCP 3b apresentaram a melhor atividade antimicrobiana juntamente com baixa citotoxicidade contra células eucarióticas.

## 6. DISCUSSÃO

O crescente aumento da resistência de microrganismos aos agentes antibacterianos comumente utilizados tem gerado grande preocupação no campo das doenças infecciosas. Muitos têm sido os relatos de bactérias com perfil de resistência cada vez mais agressivo, apresentando pouca sensibilidade aos antibióticos comumente usados tanto em infecções comunitárias quanto em infecções relacionadas à assistência (FERREIRA, 200).

Aliado a isso, temos também pouco investimento da indústria em novos antimicrobianos, devido ao alto custo da produção e longos períodos necessários para estudos, comprovação de eficácia, segurança e comercialização. Neste contexto, a busca por novas substâncias de origem natural com potencial terapêutico é uma alternativa promissora. Muitos produtos naturais demonstram atividade biológica, incluindo efeitos antimicrobianos. Uma vez que moléculas com potencial de inibir microrganismos sejam identificadas, técnicas de modificação química podem ser utilizadas para desenvolver análogos sintéticos com características farmacológicas e toxicológicas adequadas.

Neste estudo, foi observado que as peçonhas ofídicas têm atraído atenção devido ao seu potencial como fonte de substâncias antimicrobianas. Foram encontrados diversos estudos que revelaram resultados promissores com diversas substâncias extraídas da peçonha de diferentes serpentes com variados mecanismos de ação. Podemos citar desde estudos que utilizaram a peçonha total (FERREIRA et al., 2011), quanto estudos que isolaram substâncias específicas e as avaliaram conforme a ação antibacteriana. Podemos exemplificar citando um estudo que isolou a lecitina da peçonha de algumas serpentes e observou a ação principalmente em bactérias Gram-positivas (NUNES et al., 2011). Os autores citam como possível mecanismo de ação antibacteriana, a possibilidade de as lecitinas interagirem com peptidoglicano da parede celular das bactérias Gram-positivas e, por isso, sua dificuldade em inibir o crescimento das bactérias Gram-negativas.

Alguns estudos isolaram a metaloproteínase da peçonha de serpentes (PERUMAL SAMY et al. 2008) e foi observada a ação antibacteriana *in vitro* contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Os autores mostraram que houve

perfuração da parede celular das bactérias com liberação de conteúdo citoplasmático.

As PLA2 também foi uma das substâncias isoladas das peçonhas e estudadas em relação à sua ação antibacteriana (VARGAS et al., 2011), com possível mecanismo de ação considerado em relação à sua ação enzimática de quebra de fosfolipídeos de membrana. Já as “PLA2 like” tiveram seu possível mecanismo de ação considerado em relação ao dano da membrana causado por cargas hidrofóbicas (DINIZ SOUZA, 2018).

Diversos estudos foram encontrados que utilizaram como possível substância com ação antibacteriana as LAAO das peçonhas de serpentes (SAMEL et al., 2008; ZANG et al., 2011; LI et al., 2011; VARGAS et al., 2013). Esses pesquisadores postulam como possível mecanismo de ação a própria ação nociva do H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, causando danos à membrana. Alguns, inclusive evidenciaram a atividade bactericida *in vitro* foi inibida pela ação da catalase, reforçando a importância do H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> na atividade antibacteriana.

Também foram isolados em diversos estudos peptídeos antimicrobianos da peçonha de serpentes (WANG et al., 2008; OGUIURA et al., 2011; KIM et al., 2017; OLIVEIRA JUNIOR et al., 2018). Os autores também consideraram como possível mecanismo de ação uma permeabilização da membrana, devido a uma possível ligação aos lipopolissacarídeos da membrana, por isso, sua melhor ação bactericida contra bactérias Gram-negativas.

Todos esses estudos indicam variadas substâncias com distintos mecanismos de ação que podem contribuir para o desenvolvimento racional futuro de novos antibióticos eficazes, inclusive contra microrganismos resistentes.

Entretanto, é fundamental considerar as limitações associadas ao uso terapêutico de peptídeos derivados de peçonhas. Embora essas peçonhas sejam conhecidas por sua complexa composição de proteínas e peptídeos com potencial clínico, o uso de peptídeos como fármacos enfrenta desafios significativos, como baixa biodisponibilidade oral, baixa permeabilidade celular, suscetibilidade à inativação, proteólise ou degradação enzimática, além de possíveis efeitos tóxicos (DINIZ SOUZA, 2018). Esses fatores podem limitar a transposição de resultados obtidos *in vitro* para o contexto *in vivo*.

Inúmeros estudos evidenciam o potencial antimicrobiano de peçonhas de serpentes. Mas, apesar dos resultados encorajadores apresentados até o momento,

a utilização de substâncias derivadas de peçonhas de serpentes como base para futuros antimicrobianos ainda demanda estudos mais aprofundados, especialmente no que se refere à sua segurança, eficácia e aplicabilidade clínica.

## 7. CONCLUSÃO

Esse estudo realizou um levantamento bibliográfico em relação ao uso de peçonhas de serpentes como potenciais agentes antibacterianos. As lectinas, metaloproteinases, LAAOs, PLA2s e peptídeos microbianos se destacam como promissores agentes antimicrobianos, com eficácia contra uma ampla gama de bactérias, incluindo as multirresistentes. Essas descobertas abrem portas para o desenvolvimento de novos medicamentos, especialmente para combater infecções bacterianas resistentes a antibióticos convencionais. Além disso, a compreensão dos mecanismos de ação dessas moléculas pode levar ao desenvolvimento de novos fármacos antimicrobianos mais eficientes e específicos. Contudo, são necessários mais estudos para entender a toxicidade dessas moléculas para células humanas e seu potencial de aplicação clínica.

## 8. REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, J.R., et al. A novel synthetic peptide inspired on Lys49 phospholipase A2 from *Crotalus oreganus abyssus* snake venom active against multidrug-resistant clinical isolates. **Eur J Med Chem**, v. 149, p. 248-256, 2018.
- AL AHMADI, A. J.; FATHI, B. JANSHIDI, A.; ZOLFAGHARIAN, H.; MIRAKABBADI, A.Z. Investigation of the antibacterial effect of venom of the Iranian snake *Echis carinatus*. **Iran J Vet Sci Technol**, v.2, p. 93- 100, 2010.
- APPELBAUM, P.C. (2006) The emergence of vancomycin-intermediate and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Clin Microbiol Infect**, v. 12, p.16–23, 2006
- BALA, E. et al. Shrivastava, R. A biological overview of Hyaluronidase: A venom enzyme and its inhibition with plants materials. **Mater. Today: Proc.** v. 5, n. 2, p. 6406-6412, 2018.
- BEM BACHA, A. et al. A novel bactericidal homodimeric PLA2 group-I from *Walterinnesia aegyptia* venom. **Int J Biol Macromol**, v. 117, p. 1140–1146, 2018.
- BERAUD, E.; CHANDY, K. G. Therapeutic potential of peptide toxins that target ion channels. **Inflamm. Allergy Drug Targets**, 10, p. 322–342, 2011.
- BORDON, K.C.F. et al. Isolation, enzymatic characterization and antiedematogenic activity of the first reported rattlesnake hyaluronidase from *Crotalus durissus terrificus* venom. **Biochimie**, v. 94, n. 12, p. 2740-2748, 2012.
- CASTANHEIRA, L.E et al. Biochemical and functional characterization of a C-type lectin (BpLec) from *Bothrops pauloensis* snake venom. **Int. J. Biol. Macromol.** v. 54, p. 57–64, 2013.
- CISCOTTO, P. et al., Antigenic, microbicidal and antiparasitic properties of an l-amino acid oxidase isolated from *Bothrops jararaca* snake venom. **Toxicon**. v. 53, n. 3, p. 330-341, 2009.
- CHEN, W. et al. Structure–activity relationships of a snake cathelicidin-related peptide, BF-15. **Peptides**. v. 32, n. 12, p. 2497–2503, 2011.
- CHEN, L.W. et al. Bactericidal effect of *Naja nigricollis* toxin  $\gamma$  is related to its membrane damaging activity. **Peptides**. v. 32, n. 8, p. 1755–1763, 2011a.

<https://doi.org/10.1016/j.peptides.2011.06.026>

- CHEN L.W. Membrane damaging activity of Taiwan cobra cardiotoxin 3 is responsible for its bactericidal activity. **Toxicon**, v. 58, n. 1, p. 46–53, 2011b <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2011.04.021>
- COSTA et al. Evaluating the microbicidal, antiparasitic and antitumor effects of CR-LAAO from *Calloselasma rhodostoma* venom. **Int. J. Biol. Macromol.** v. 80, p. 489–497, 2015.
- DINIZ-SOUZA, R. et al. Identification of the molecular determinants of the antibacterial activity of LmutTX, a Lys49 phospholipase A2 homologue isolated from *Lachesis muta muta* Snake venom (Linnaeus, 1766). **Basic Clin Pharmacol Toxicol** v. 22, n. 4, p. 413–423, 2018.
- Du H. et al. The structure and behavior of the NA-CATH antimicrobial peptide with liposomes. **Biochim Biophys Acta** v. 1848, p. 2394–2405, 2015.
- EL-AZIZ, T. M. A.; SOARES, A. G.; STOCKAND, J. D., Snake Venoms in Drug Discovery: Valuable Therapeutic Tool for Life Saving. **Toxins**, v. 11, n. 564, p. 1-25, 2019.
- FALCÃO, C.B. et al. Viperidins: A novel family of cathelicidin-related peptides from the venom gland of South American pit vipers. **Amino Acids**. v. 46, p. 2561–2571, 2014.
- FERREIRA, B.L.; SANTOS, O. D.; SANTOS, A.L. et al. Comparative Analysis of *Viperidae* Venom Antibacterial Profile: a Short Communication for Proteomics. **Evid. Based Complement. Altern. Med.**, v. 2011, p. 1-4, 2011.
- FRY, B. G.; ROELANTS, K.; CHAMPAGNE, D.E. et al. al. The toxicogenomic multiverse: Convergent recruitment of proteins into animal venoms. **Annu. Rev. Genom. Hum. Genet.**, 10, p. 483-511, 2009.
- GOPALAKRISHNACONE, P.; INAGAKI, H. **Snake Venoms**; Springer: Berlin, Germany, 2017.
- GUTIERREZ, J.M.; RUCAVADO, A. Snake venom metalloproteinases: Their role in the pathogenesis of local tissue damage. **Biochimie**, v. 82, n. 9-10, p. 841-850, 2000.
- GUTIÉRREZ, J. M. OWNBY, C.L. Skeletal muscle degeneration induced by venom phospholipases A2: Insights into the mechanisms of local and systemic myotoxicity. **Toxicon**, v. 42, p. 915-931, 2003.

- HARVEY, A.L. Presynaptic effects of toxins. **Int. Rev. Neurobiol.** v. 32, p. 201-239, 1990.
- HAUSTSEN, A. H.; KARATT-VELLATT, A.; MASTERS, E. W., In vivo neutralization of dendrotoxin-mediated neurotoxicity of black mamba venom by oligoclonal human IgG antibodies. **Nat Commun.** v. 9, n. 1, p. 1-9, 2018.
- HE, Q.Y.; DENG, X.C.; YAO, L.; MENG, E.; LIU, Z.H.; LIANG, S.P. ATDB: A uni-database platform for animal toxins. **Nucleic Acids Res**, 36, p. 293-297, 2008.
- IZIDORO, L.F. et al., Snake venom l-amino acid oxidases: trends in pharmacology and biochemistry. **Biomed Res Int**, v. 2014, p. 1-19, 2014.
- JIMENEZ-PORRAS, J.M. Pharmacology of peptides and proteins in snake venoms. **Annu. Rev. Pharm**, v. 8, p 299–318, 1968.
- KANG, T. S.; et al. .Enzymatic toxins from snake venom: structural characterization and mechanism of catalysis. **The Febs Journal.** 278, p. 4544-4576, 2011.
- KERKKAMP, H; et al. Whole snake venoms: Cytotoxic, anti-metastatic and antiangiogenic properties. **Toxicon**, v. 150, p. 39-49, 2018.
- KIM, D. et al. Genomewide analysis of the antimicrobial peptides in *Python bivittatus* and characterization of cathelicidins with potent antimicrobial activity and low cytotoxicity. **Antimicrob. Agents Chemother.** v. 61, e00530-17, 2017,
- KINI, R.N. Anticoagulant proteins from snake venoms: structure, function and mechanism. **Biochem. J.** 397, p. 377-387, 2006.
- KLEIN, R.C. et al. A C-type lectin from *Bothrops jararacussu* venom disrupts staphylococcal biofilms. **PLoS ONE**, v. 10, n. 3:e0120514. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120514>, 2015.
- LEE, M.L. et al. Antibacterial action of a heat-stable form of l-amino acid oxidase isolated from king cobra (*Ophiophagus hannah*) venom. **Comp Biochem Physiol C** v.153, n. 2, p. 237-242, 2011.
- LI, S-A; Lee, W.-H.; Zhang, Y. Efficacy of OH-CATH30 and Its Analogs against drug-resistant Bacteria In Vitro and in Mouse Models. **Antimicrob. Agents Chemother.** v. 56, n. 6, p. 3309–3317, 2012.
- LOMONTE, B. Lys49 myotoxins, secreted phospholipase A2 -like proteins of viperid venoms: A comprehensive review. **Toxicon.** v. 224, 107024, 2023.
- MARSH, N.; WILLIAMS, V., Practical applications of snake venom toxins in haemostasis. **Toxicon**, v. 45, n. 8, p. 1171-1181, 2005.

- MATSUI, T.; FUJIMURA, Y.; TITANI, K. Snake venom proteases affecting hemostasis and thrombosis. **Biochim. Et Biophys. Acta(BBA)-Protein Struct. Mol. Enzymol.** V. 1477, n. 1-2, p. 146–156, 2000.
- MORE, S. et al. Purification of an L-amino acid oxidase from *Bungarus caeruleus* (Indian krait) venom. **J. Venom. Anim. Toxins Incl. Trop. Dis.** v. 16, n. 1, p. 60-76, 2010.
- MUNÓZ, L.J.V. et al. Characterization and cDNA sequence of *Bothriechis schlegelii* L- aminoacid oxidase with antibacterial activity. **Int. J. Biol. Macromol.** v. 69, p. 200–207, 2014.
- NATHAN, C; CARS, O. Antibiotic resistance—problems, progress, and prospects. **N. Engl. J. Med.** 371 (19), 1761–1763, 2014. doi: 10.1056/NEJMp1408040
- NUNES, E. dos S., et al. Purification of a lectin with antibacterial activity from *Bothrops leucurus* snake venom. *Comp Biochem Physiol* v. 159, n. 1, p. 57–63, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.cbpb.2011.02.001>
- OGUIURA, N. et al. In vitro antibacterial and hemolytic activities of crotamine, a small basic myotoxin from rattlesnake *Crotalus durissus terrificus*. **J Antibiot** v. 64, p. 327–331, 2011.
- OGUIURA, N. et al. Antimicrobial Activity of Snake  $\beta$ -Defensins and Derived Peptides. **Toxins.** v. 14, n. 1, p. 1-14, 2022.
- OGUIURA, N. Leonardo SANCHES, L; DUARTE, V. P; Marcos A. SULCA-LÓPES, M. A; MACHINI, M. T.. Past, Present and Future of Naturally Occurring Antimicrobials Related to Snake Venoms. **Animals.** v. 13, n. 744, p. 1-35, 2023.
- OKUBO, B.M. et al. Evaluation of an antimicrobial L-amino acid oxidase and peptide derivatives from *Bothropoides mattogrosensis* pitviper venom. **PLoS ONE** v. 7, n. 3, e33639, 2012.
- OLIVEIRA-JUNIOR, N.G. et al. Antimicrobial and proinflammatory effects of two viperidins. **Cytokine.** v. 111, p. 309–316, 2018.
- OSHIMA, G.; SATO-OHMORI, T.; SUZUKI, T. Proteinase, arginineester hydrolase and a kinin releasing enzyme in snake venoms. **Toxicon**, v. 7, n. 3, p. 229-233, 1969.
- PANLILIO, A.L. Methicillin-resistant *S. aureus* in U.S. hospitals. **Infect Control Hosp Epidemiol**, v. 33, p. 582–586, 1992.

- PERUMAL SAMY, R. et al. Viper metalloproteinase (*Agkistrodon halys pallas*) with antimicrobial activity against multi-drug resistant human pathogens. **J Cell Physiol** v. 216, n. 1, p. :54–68. <https://doi.org/10.1002/jcp.21373>, 2008
- PERUMAL SAMY, R. et al. Wound Healing Activity and Mechanisms of Action of an Antibacterial Protein from the Venom of the Eastern Diamondback Rattlesnake (*Crotalus adamanteus*). **PLOS ONE** 9:e80199. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080199>, 2014.
- PHUA, C.S, et al. Purification and antibacterial activities of an L-amino acid oxidase from king cobra (*Ophiophagus hannah*) venom. **J. Venom. Anim. Toxins Incl. Trop. Dis.** v. 18, p. 198-207, 2018.
- PRECIADO, L.M.; PEREAÑEZ, J.A. Low molecular mass natural and synthetic inhibitors of snake venom metalloproteinases. **Toxin Rev.** v. 37, n. 1, p. 19-26, 2018.
- SALA, A. et al. Novel Naja atra cardiotoxin1 (CTX-1) derived antimicrobial peptides with broad spectrum activity. **PLoS ONE.** v. 13, n. 1:e0190778, 2018. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190778>
- SALES, P.B.V.; SANTORO, M.L. Nucleotidase and DNase activities in Brazilian snake venoms. **Comp. Biochem. Physiol. Part. C Toxicol. Pharmacol.** v. 147, n.1, p. 85-95, 2008.
- SAMEL, M. et al., L-Amino acid oxidase from Naja naja oxiana venom, Comparative Biochemistry and Physiology Part B: **Biochem Molecular Biol.** v. 149, n. 4, p. 572-580, 2008.
- SERRANO, S.M.; MAROUN, R.C. Snake venom serine proteinases: Sequence homology vs. substrate specificity, a paradox to be solved. **Toxicon** v. 45, n. 8, p.1115–1132, 2005.
- SILVA, A.; HODGSON, W. C.; ISBISTER, G. K. Antivenon for Neuromuscular Paralysis Resulting From Snake Envenoming. **Toxins**, v. 9, n. 146, p. 1-17, 2017.
- SMITH, M.A. The Classification of Snakes in accordance with their Dentition and the Evolution of the Poison Fang: Section of Tropical Diseases and Parasitology. **Proc. R. Soc. Med**, v. 26, p.1081–1083, 934.
- SULCA-LOPEZ, M. A. et al. Venom of the Peruvian snake *Bothriopsis oligolepis*:

- Detection of antibacterial activity and involvement of proteolytic enzymes and C-type lectins in growth inhibition of *Staphylococcus aureus*. **Toxicon**. v. 134, p. 30-40, 2017.
- TAJBAKSH, M. et al. A Recombinant Snake Cathelicidin Derivative Peptide: Antibiofilm Properties and Expression in *Escherichia coli*. **Biomolecules**. v. 8 n. 118, p. 1-17, 2018.
- TORRES, A.F.C. et al. Antimicrobial Activity of an L-amino ácido oxidase isolated of *Bothrops leucurus* snake venom. **J Venom Anim Toxins incl Trop Dis**, v. 14, n. 4, p. 614-622, 2010.
- TORRES, A.F.C. et al. Antibacterial and antiparasitic effects of *Bothrops marajonensis* venom and its fractions: Phospholipase A2 and L amino-acid oxidase. **Toxicon**, v.55, n.4, p. 795-804, 2010.
- TU, A.T. Overview of snake venom chemistry. **Adv. Exp. Med. Biol**, v. 391, p. 37-62, 1996.
- VANZOLINI, K.L. et al. Rapid ligand fishing for identification of acetylcholinesterase-binding peptides in snake venom reveals new properties of dendrotoxins. **Toxicon**, v. 152, p. 1-8, 2018.
- VARGAS, J.L et al. An acidic phospholipase A2 with antibacterial activity from *Porthidium nasutum* snake venom. **Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol**, v. 161, n. 4, p. 341- 347, 2012.
- VARGAS, J.L et al. Cloning and characterization of an antibacterial l-amino acid oxidase from *Crotalus durissus cumanensis* venom. **Toxicon**. v.64,p.1-11, 2013.
- WANG, Y et al. Snake cathelicidin from *Bungarus fasciatus* is a potent peptide antibiotics. **PLoS ONE**. v. 3, n.9, :e3217, 2008.
- WANG, Y. et al. Cathelicidin-BF, a snake cathelicidin-derived antimicrobial peptide, could be an excellent therapeutic agent for *Acne vulgaris*. **PLoS ONE**. v. 6, n. 7, :e22120, 2011.
- WANG, Y. et al. BF 30 effectively inhibits ciprofloxacin-resistant bacteria in vitro and in a rat model of vaginosis. **Arch. Pharm. Res**. v.37, p. 927–936, 2014. <https://doi.org/10.1007/s12272-013-0248-6>
- WARRELL, D. A. Venomous bites, Stings and poisoning: An update. **Infect Dis Clin N Am**, v. 33, p. 17-39, 2019.
- WHAHEED, H.; MOIN, S.F.; CHOUDHARY, M.I. Snake Venom: From Deadly Toxins

- to Life-saving Therapeutics. **Curr. Med. Chem**, 24, p 1874-1891, 2017.
- WHO. Antimicrobial Resistance. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> (accessado em 21 de junho de 2024).
- XIA,X.; Zhang, L.; Wang, Y. The antimicrobial peptide cathelicidin-BF could be a potential therapeutic for *Salmonella typhimurium* infection. **Microbiol. Res.** v. 171, p.45-51, 2015.
- YACOUB et al. Antimicrobials from venomous animals: an overview. **Molecules**. 25, 2402, 1-19. doi:10.3390; 2020.
- ZHANG, Y. et al. Structure–function relationship of king cobra cathelicidin. **Peptides**. v. 31, n. 8, p. 1488–1493, 2010.
- ZHAO, F. et al. King cobra peptide OH-CATH30 as a potential candidate drug through clinic drug-resistant isolates. **Zool Res.** v. 39, n. 2, p. 87-96, 2018. <https://doi.org/10.24272/j.issn.2095-8137.2018.025>
- ZHONG, S. R. et al. Purification and characterization of a new L-amino acid oxidase from *Daboia russellii siamensis* venom. **Toxicon**, v. 54, p. 763–771, 2009.