

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE JOAQUIM VENÂNCIO
LABORATÓRIO DE EDUCAÇÃO PROFISSIONAL EM VIGILÂNCIA EM SAÚDE

Gabriel Gaspar Garcia

IDENTIFICAÇÃO DOS ASPECTOS BIOQUÍMICOS DO VENENO DAS
SERPENTES DO GÊNERO *Micrurus* E SEUS EFEITOS NO CORPO HUMANO

Rio de Janeiro

2011

Gabriel Gaspar Garcia

IDENTIFICAÇÃO DOS ASPECTOS BIOQUÍMICOS DO VENENO DAS
SERPENTES DO GÊNERO *Micrurus* E SEUS EFEITOS NO CORPO HUMANO

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Escola Politécnica de
Saúde Joaquim Venâncio como requisito
parcial para aprovação do curso técnico
de nível médio em saúde com
habilitação em Vigilância em Saúde.

Orientador: Ray Luiza Soares Salgado
Müller

Co-orientador: Danielle Ribeiro de
Moraes

Rio de Janeiro

2011

Gabriel Gaspar Garcia

IDENTIFICAÇÃO DOS ASPECTOS BIOQUÍMICOS DO VENENO DAS
SERPENTES DO GÊNERO *Micrurus* E SEUS EFEITOS NO CORPO HUMANO

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Escola Politécnica de
Saúde Joaquim Venâncio como requisito
parcial para aprovação do curso técnico
de nível médio em saúde com
habilitação em Vigilância em Saúde.

Aprovado em ____ / ____ / ____

BANCA EXAMINADORA

(Ray Luiza Soares Salgado Müller – FIOCRUZ / EPSJV / LABFORM)

(Ademar Couto – FIOCRUZ / CECAL)

(Ms. Flávio Henrique Marcolino da Paixão – FIOCRUZ / EPSJV / LATEC)

Rio de Janeiro

2011

*Dedico este trabalho a meus pais e todos
que me ajudaram.*

AGRADECIMENTOS

Tenho muitas pessoas para agradecer e sei que não conseguiria fazer meu trabalho sozinho e por sorte tive a ajuda de diversas pessoas em meu caminho para que me guiassem.

Primeiramente, gostaria de agradecer a minha família que sempre me deu suporte e incentivo em não desistir de meus objetivos e concluir obstáculos sem desistir ou enfraquecer.

Á minha orientadora, claro, que me amparou quando precisava de ajuda e sempre esteve presente em todos os momentos e se esforçou tanto quanto seu orientando. Também agradeço a minha co-orientadora, doce e sempre disposta, mesmo quando seu tempo não permitia.

Por fim, aos meus amigos, importantes não diretamente para a realização do trabalho, mas para os outros momentos, de descontração e de consolo em momentos que estava cansado.

RESUMO

O presente estudo trata sobre características bioquímicas do veneno do gênero *Micrurus*, conhecido popularmente pela cobra-coral, o único representante brasileiro da espécie, identificando ações neurotóxicas (pré e pós-sinápticas), miotóxicas, coagulantes, hemorrágicas, entre outras, e identificando nelas quais são os efeitos no corpo humano. O texto traz uma discussão com relação às serpentes brasileiras de todos os gêneros, identificando-as. Por fim, há a exposição de dados estatísticos sobre os acidentes com serpentes do gênero *Micrurus* pelo Brasil. O trabalho tem o objetivo de analisar as características bioquímicas da peçonha do gênero *Micrurus*. A metodologia é feita através da análise de artigos, estudos ofídicos e periódicos, sobre a peçonha do gênero *Micrurus*, além de visitas a centros de pesquisa. A conclusão feita foi que ainda existem muitos compostos, moléculas e toxinas pouco estudadas sobre o veneno da cobra-coral, e que cada serpente possui diferentes toxinas e características em seus venenos.

Palavras-chave: Veneno. *Micrurus*. Serpente . Neurotoxinas.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Características anatômicas de serpentes peçonhentas.....	12
Figura 2	Características anatômicas de serpentes peçonhentas e não peçonhentas.....	12
Figura 3	Tipos de dentição de serpentes.....	13
Figura 4	Evolução do aparelho inoculador de serpentes.....	14
Figura 5	Diferença morfológica entre gêneros de viperídeos.....	15
Figura 6	Estrutura das toxinas de Três- dígitos.....	24
Figura 7	Ação das toxinas do veneno do gênero <i>Micrurus</i> na célula humana.....	25
Figura 8	Estrutura do receptor nicotínico.....	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Espécies brasileiras de serpentes do gênero <i>Micrurus</i>	19
Tabela 2	Distribuição dos acidentes ofídicos, segundo o gênero da serpente envolvido no Brasil, 1990 – 1993.....	34
Tabela 3	Letalidade dos acedentes ofídicos por gênero de serpente no Brasil, 1990 – 1993.....	35

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Acidentes registrados pelo CIT/SC entre maio de 1984 e dezembro de 2005, divididos por sazonalidade.....	35
Gráfico 2	Percentual de casos de acidentes com <i>Micrurus</i> por ocupação dos pacientes.....	36
Gráfico 3	Número de pacientes atendidos em relação ao local do acidente no corpo....	37
Gráfico 4	Número de horas para a procura de assistência médica e casos sintomáticos e assintomáticos nos pacientes.....	38
Gráfico 5	Ação do antiveneno comercial em aves.....	39

LISTA DE SIGLAS

Lao L-aminoácido oxidase

Nfg Fator de crescimento neural

Ctl Lectinas do tipo C

Clrp Lectina semelhante à do tipo C

Wap Warpinas

FUNASA Fundação nacional de saúde

CIT/SC Centro de informações toxicológicas de Santa Catarina

EPI Equipamento de proteção individual

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	9
2 CARACTERIZAÇÃO DAS SERPENTES E ASPECTOS ANATÔMICOS.....	11
2.1 SERPENTES PEÇONHENTAS BRASILEIRAS.....	15
3 IDENTIFICAÇÃO DOS COMPONENTES BIOQUÍMICOS DO VENENO DO GÊNERO <i>Micrurus</i>.....	22
3.1 TOXINAS DE TRÊS-DÍGITOS.....	23
3.2 FOSFOLIPASES A2.....	28
3.3 PROTEASES.....	29
3.4 L-AMINOÁCIDO OXIDASE.....	30
3.5 FATOR DE CRESCIMENTO NEURAL.....	30
3.6 PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS.....	30
3.7 SNACLES.....	31
3.8 WARPINAS.....	31
3.9 ATIVIDADES ESPECÍFICAS DE VENENOS DE DIFERENTES ESPÉCIES DE <i>Micrurus</i>	32
4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS SOBRE OS CASOS DE ACIDENTES COM O GÊNERO <i>Micrurus</i>.....	34
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	41
REFERÊNCIAS.....	42
ANEXO A.....	43

1 INTRODUÇÃO

A classe *Reptilia* é formada por animais chamados de répteis, distribuídos em quatro ordens distintas: *Crocodylia* (crocodilos e jacarés), *Rhynchocephalia* (tuataras), *Chelonia* (tartarugas, cágados e jabutis) e *Squamata* (lagartos e serpentes). Essa última ordem está separada em duas subordens: *Ophidia* e *Lacertilia* (AMABIS e MARTHO, 2004). O gênero *Micrurus* está dentro da subordem *Ophidia* e é, portanto uma serpente.

O objetivo principal deste trabalho é então analisar as características bioquímicas da peçonha do gênero *Micrurus*, um dos gêneros de serpentes peçonhentas do Brasil, no corpo humano, e para isso, serão utilizados os objetivos específicos de identificar as características bioquímicas da peçonha do gênero *Micrurus*, localizar os efeitos da peçonha do gênero *Micrurus* no corpo humano e descrever as especificidades taxonômicas e epidemiologia de acidentes de cobras-coral no Brasil, como representante do gênero *Micrurus*.

É necessário o estudo sobre o ofidismo no Brasil e, conseqüentemente, este trabalho, pois são relatados a cada ano diversos casos sobre acidentes com serpentes.

O gênero *Micrurus* apresenta o menor número de acidentes com cobras peçonhentas, e por isso, existem poucos estudos e trabalhos sobre os efeitos do veneno da cobra-coral. Esse fato não deve ser ignorado, mas precisa ser incentivado o número de estudos, pois existem muitas espécies de *Micrurus* no Brasil, com ações bioquímicas que variam por espécie.

Quando uma pessoa é mordida por uma serpente peçonhenta, o tempo é crucial, já que as ações das toxinas são bem rápidas. O médico ou qualquer funcionário precisa identificar rápida e corretamente a sintomatologia e a causa dela, ou seja, a família ou gênero da serpente, para que seja aplicado o soro antiofídico correto. A parte mais importante em determinar a sintomatologia é que determinados sintomas estão ligados a um gênero de serpentes. Por exemplo, se uma paciente apresenta edema e equimose, podemos supor que o acidente foi botrópico, já que esse gênero de serpentes origina esses sintomas. Entretanto, se um paciente sofre de ptose palpebral¹ e insuficiência respiratória, entendemos que ele foi mordido por uma serpente do gênero *Micrurus* ou *Crotalus* (FUNASA, 2001).

Dessa forma, é importante o estudo sobre a *Micrurus*, pois apesar de representar o menor número de casos de picadas, eles ainda existem, e afetam uma parcela da

¹ Estado no qual uma das pálpebras fica caída, cobrindo parte do olho.

população, sendo que, nas regiões em que há o maior número de espécies, como a Amazônia, há mais dificuldade em notificar os acidentes.

Por essas razões, é importante que os estudos sobre o mecanismo de ação da peçonha no corpo se tornem mais frequentes e mais didáticos, para que o tratamento adequado possa ser providenciado.

É importante dizer que eu me relaciono muito bem com esse tema e ele foi escolhido pois sempre me interessei em como um veneno pode afetar o nosso corpo, e a partir disso, escolher um gênero de serpente peçonhenta não foi um passo muito distante. Além desses fatores, eu sempre gostei das ciências relacionadas às áreas de biologia e química, que também motivou minha escolha.

Para cumprir os objetivos propostos, serão analisados artigos, estudos ofídicos e periódicos, sobre a peçonha do gênero *Micrurus*. Um levantamento bibliográfico é essencial, pois reúne as informações essenciais para a realização da monografia. Além disso, a visitação de centros de pesquisas importantes no Rio de Janeiro, como o Instituto Vital Brasil, pois existem diversas informações sobre este tema e animais peçonhentos, que foram aproveitadas.

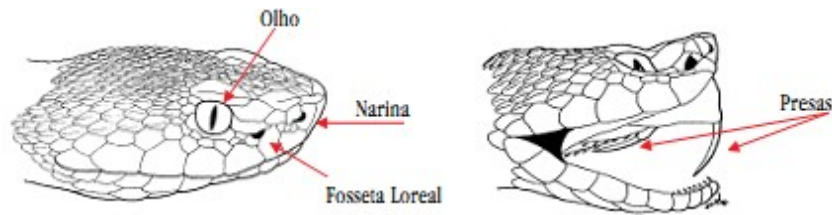
2 CARACTERIZAÇÃO DAS SERPENTES E ASPECTOS ANATÔMICOS

As serpentes se encontram na subordem *Ophidia*. É interessante ressaltar que existe uma distinção entre os termos “serpente” e “cobra”: o primeiro é utilizado ao mencionarmos qualquer animal da subordem *Ophidia*; e “cobra” se refere às serpentes peçonhentas do gênero *Naja* e *Ophiophagus* (AMABIS e MARTHO, 2004). No Brasil “cobra” é uma palavra utilizada coloquialmente para se referir a qualquer serpente, o que biologicamente está inadequado.

É necessário que façamos também uma distinção entre “animais venenosos” e “animais peçonhentos”. Alguns animais possuem mecanismos de defesa formados por toxinas, cujo objetivo é afastar predadores e se defender em um momento em que corre um grande risco, esses animais são chamados de venenosos, como espécies de sapos e peixes. Os animais ditos peçonhentos possuem dentes e outras formas inoculadoras de veneno, e esses aparelhos inoculadores de veneno (chamados presas) são usados para envenenar matando ou imobilizando o outro animal, para então se alimentar, como espécies serpentes e aranhas. Os animais peçonhentos também utilizam seu veneno, por meio das presas, se defendendo de possíveis ameaças (FIOCRUZ, 2011).













Desse modo podemos identificar dois tipos de serpentes: as peçonhentas e as não-peçonhentas. As serpentes peçonhentas (figuras 1 e 2) possuem cabeça achatada, triangular e com pequenas escamas, como o resto do corpo; olhos pequenos e com fendas, cauda que se afina bruscamente em seu corpo, presas inoculadoras de peçonha e fosseta loreal, um órgão termorreceptor situado entre o olho e a narina que possibilita às serpentes perceber a quantidade de calor em um ser vivo (figura 1). Isso é importante, pois a maioria das serpentes peçonhentas possui hábitos noturnos e uma visão ruim. As serpentes não-peçonhentas (figura 2) têm cabeças arredondadas, com placas e não escamas, sem fosseta loreal, apresentam olhos redondos assim como as pupilas, possuem hábitos diurnos, e a cauda se afina esporadicamente ao longo do corpo da serpente.

Figura 1 – Características anatômicas de serpentes peçonhentas.



Fonte: FUNASA, 2001.

Figura 2 – Características das serpentes peçonhentas e não peçonhentas.

Peçonhentas	Não Peçonhentas
	
Cabeça chata, triangular, bem destacada.	Cabeça estreita, alongada, mal destacada.
	
Olhos pequenos, com pupila em fenda vertical e fossa loreal entre os olhos e as narinas	Olhos grandes, com pupila circular, fossa lacrimal ausente.
	
Escamas do corpo alongadas, pontudas, imbricadas, com carena mediana, dando ao tato uma impressão de aspereza.	Escamas achatadas, sem carena, dando ao tato uma impressão de liso, escorregadio.
	
Cabeça com escamas pequenas semelhantes às do corpo.	Cabeça com placas em vez de escamas.
	
Cauda curta, afinada bruscamente.	Cauda longa, afinada gradualmente.
	
Quando perseguida, toma atitude de ataque, enroscando-se.	Quando perseguida, foge.

Fonte: Site Saúde Total , 1997 – 2007.

A partir daí, é importante citar que determinadas famílias de serpentes possuem aparelhos inoculadores de veneno (presas) diferentes, existindo apenas duas famílias de serpentes peçonhentas no Brasil de importância médica (*Elapidae* e *Viperidae*). Uma serpente pode ter quatro tipos de dentição: áglifa (figura 3A), dentição que não possui aparelho inoculador de veneno, ou seja, são características das serpentes não peçonhentas; opistóglifa (figura 3B), nesse tipo, um ou mais dentes se distinguem dos

outros na parte posterior da maxila, contendo um sulco por onde atravessam substâncias ativas produzidas por uma glândula chamada glândula de Duvernoy; proteróglifa (figura 3D), as presas maxilares são anteriores e se ligam a um canal de veneno, esse tipo de dentição é característico das serpentes venenosas da família *Elapidae*, representada no Brasil pelo gênero *Micrurus*; e solenóglifa (figura 3C), onde a presa é especializada para inocular veneno, é longa, delgada e oca, quando não está sendo utilizada permanece paralela ao crânio, mas quando a serpente injeta a peçonha se torna perpendicular a ele a dentição solenóglifa ocorre nas serpentes da família *Viperidae*, sendo um tipo de dentição mais evoluído e propício para a inoculação de peçonha. (MELGAREJO, 2003).

Figura 3 – Tipos de dentição de serpentes.

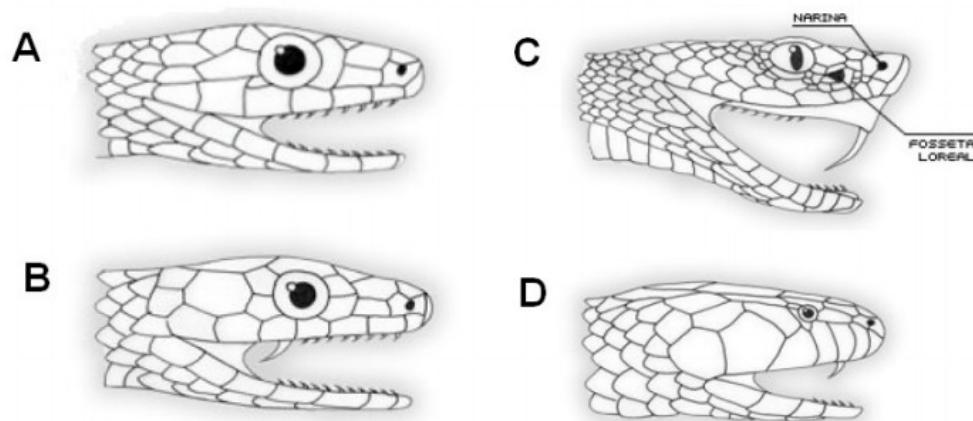


Figura 1. Tipos de dentição das serpentes. A. Áglifa, sem dente inoculador de veneno; B. Opistóglifa, dentes inoculadores de veneno na região posterior do maxilar; C. Solenóglifa, dentes inoculadores de veneno muito desenvolvido na região anterior do maxilar; D. Proteróglifa, dentes inoculadores pouco desenvolvidos situados na região anterior do maxilar. Adaptado de Alma R.W.L.Romano-Hoge.

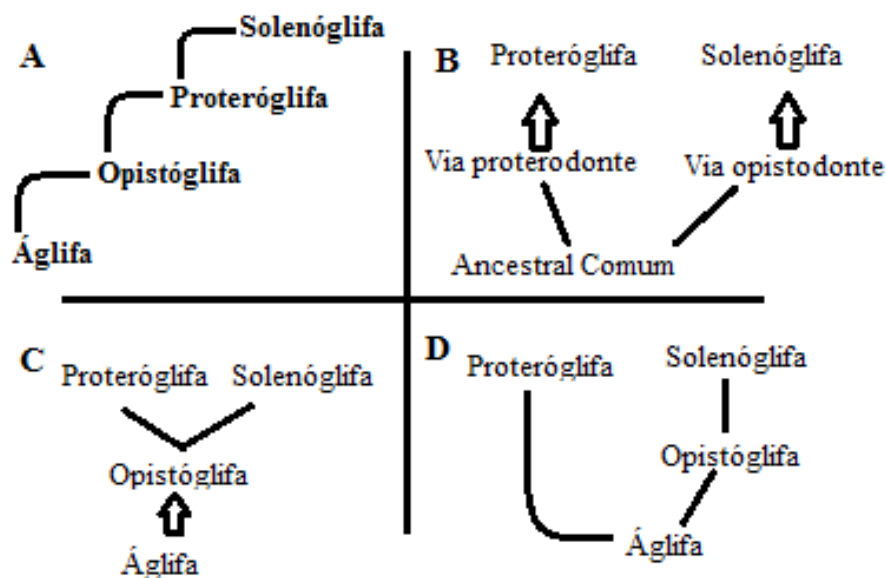
Fonte: MOREIRA, 2010.

O que nos pode parecer mais óbvio é que o processo evolutivo dos dentes inoculadores de veneno surgiu de forma linear, ou seja, a partir do tipo de dentição

áglifa, passando para opistóglifa, proteróglifa e por fim a solenóglifa, culminando na especialização máxima desse mecanismo (Figura 4A). Entretanto, foi contestada essa ideia, com o surgimento de diversas teorias, dentre as quais existem três principais. A primeira surge com Anthony (1955) (Figura 4B), que afirmava, a partir da morfologia craniana das serpentes, a existência de duas vias evolutivas; a opistodonte originando serpentes de aparelho inoculador solenóglifo, incluindo a família *Viperidae*, e a proterodonte, evoluindo para serpentes de aparelho inoculador proteróglifo, como os da família *Elapidae* (MELGAREJO, 2003).

Já Kardong (1983) (Figura 4C) contesta, com base nos seguintes critérios: posição da glândula venenosa, no desenvolvimento embrionário, na estrutura, posição e função dos dentes maxilares posteriores, alegando que as famílias *Elapidae* e *Viperidae* evoluíram de modo singular a partir de animais de dentição opistóglifa. Já a terceira teoria de Kochva (1987) (Figura 4D), a partir de características morfológicas das serpentes como: a glândula venenosa, forma craniana e da retina, e características bioquímicas das peçonhas das serpentes, mostra que o tipo de dentição proteróglifa surgiu a partir de ancestrais com dentição áglifa, independentemente da evolução das serpentes solenóglifas, que surgiram das de aparelho inoculador opistóglifo, estes que, assim como as serpentes de dentição proteróglifa, evoluíram de espécies áglifas (MELGAREJO, 2003).

Figura 4 – Evolução do aparelho inoculador de serpentes.

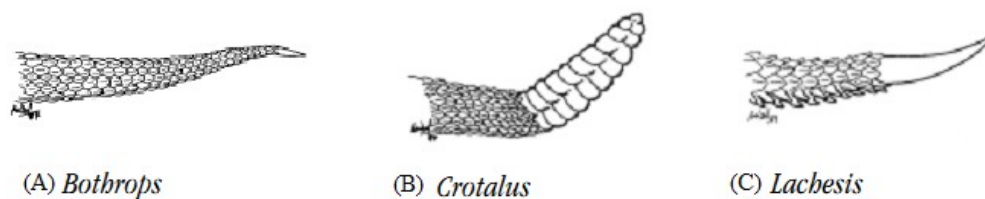


O tipo de aparelho inoculador de veneno não é a única diferença entre as famílias de serpentes. Cada família possui diferentes tipos de peçonha, com características bioquímicas distintas. As espécies de viperídeos, por exemplo, possuem bastantes proteases na composição de sua peçonha, enquanto as de elapídeos, especificamente a do gênero *Micrurus*, possui principalmente em sua peçonha neurotoxinas (FUNASA, 2001).

2.1 SERPENTES PEÇONHENTAS BRASILEIRAS

Foi descrito que no Brasil existem duas famílias de serpentes peçonhentas, (além de várias outras de famílias e gêneros diferentes de serpentes não peçonhentas) *Viperidae* e *Elapidae*. A primeira representa o maior número de gêneros de serpentes peçonhentas do Brasil (cinco ao todo) e segundo alguns autores possui uma subfamília *Crotalinae*, caracterizada pela presença da fosseta loreal nas espécies, todos os viperídeos brasileiros fazem parte dessa subfamília. Os viperídeos do Brasil possuem todas as características clássicas de serpentes peçonhentas (figura 2), e comporta cinco gêneros que somam aproximadamente 30 espécies: *Bothrops*, *Crotalus*, *Lachesis*, *Bothrocophias* e *Bothriopsis*. Os três primeiros representam a maior parte dos acidentes e espécies de serpentes peçonhentas do Brasil, e por isso os mais importantes a serem descritos (MELGAREJO, 2003), a diferença entre os mesmos pode ser identificada a partir da cauda das serpentes como podemos ver na figura 5:

Figura 5 – Diferença morfológica das caudas entre gêneros de viperídeos.



Fonte: FUNASA, 2001

Nas serpentes botropicas a cauda possui cauda com escamas subcaudais sem uma característica única (figura 5A), a cauda de *Crotalus* possuem um apêndice apical, um chocalho ou guizo (figura 5B) e *Lachesis* em que as últimas escamas subcaudais se eriçam, terminando em um espinho (MELGAREJO, 2003).

O gênero *Bothrops* produz a maior parte dos acidentes com animais peçonhentos no Brasil e é mais conhecido pelas jararacas e jararacuços. Esse gênero possui tanto espécies que são bastante conhecidas pela população e que se espalham por grande parte do território nacional (*Bothrops neuwiedi*) como espécies isoladas geograficamente como a jararaca-ilhoa (*Bothrops insularis*) espécie que evoluiu independentemente e se adaptou ao ambiente da Ilha da Queimada Grande e, portanto só existindo naquela região.

Sendo assim, existem aproximadamente dezoito espécies de *Bothrops* no Brasil, e algumas subespécies do complexo *B. neuwiedi* (MELGAREJO, 2003). As que possuem o maior foco pela saúde pública porque geram mais acidentes com humanos e estão distribuídas em mais abundância pelo território nacional segundo Melgarejo (2003) são: *B. alternatus* (Urutu-cruzeiro, localizada no sul e centro-sul do Brasil), *B. atrox* (Jararaca-do-norte, no vale amazônico e por todo norte), *B. erythromelas* (Jararaca-da-seca, no nordeste) *B. jararaca* (Jararaca, no sudeste, do sul da Bahia ao Rio grande do sul) *B. jararacuçu* (Jararacuçu, no sul e sudeste) *B. leucurus* (Jararaca, na faixa atlântica nordestina da Paraíba até o norte do Espírito Santo), *B. moojeni* (Caiçaca, do Paraná ao Maranhão). O conjunto de espécies *B. neuwiedi*, (jararaca-pintada, jararaca-de-rabo-branco) se espalha que ocupa quase todo o Brasil, com exceção da floresta amazônica, chegando até outros países como Bolívia, Argentina, Paraguai e Uruguai (MELGAREJO,2003).

A peçonha do gênero causa no homem principalmente necroses e bolhas devido as proteases, hialuronidasas, fosfolipases, a hemorragias que ocorrem no tecido e ao mecanismo de coagulação. Este última é um dos principais, ativando o fator x e unindo-se a ação da protrombina, uma enzima do veneno, causa a degradação e redução da fibrina e fibrinogênio. O mecanismo de coagulação e a plaquetopenia² dão origem a hemorragias. O quadro clínico se caracteriza por dor no local da picada, edema e equimose, sendo estes presentes na maioria dos acidentes. Em casos mais graves, podemos citar: hemorragias em diversos locais do corpo como gengivorragia, um edema maior e mais grave cobrindo uma área maior que somente o local da picada, (se a picada ocorrer na mão, o braço inteiro, por exemplo) bolhas e isquemia, levando a necrose dos tecidos. Assim, podem existir diversas conseqüências para esses sintomas, um paciente pode vir ao óbito por um choque e insuficiência renal aguda ou sofrer uma amputação devido à necrose, abscessos e síndrome compartimental (FUNASA, 2001).

² Diminuição do número de plaquetas no sangue.

O gênero *Crotalus* possui menos diversidade no Brasil e é representado pelas cascavéis, com chocalhos no final de suas caudas, possuindo variadas cores e figuras losangulares pelo corpo. Esse gênero possui apenas uma espécie, *Crotalus durissus* que por estar presente pela maior parte do território nacional, é dividida em cinco formas diferentes, divididas pelas localizações geográficas. As formas são: *Crotalus durissus terrificus*, (encontrada no centro-oeste e norte) *Crotalus durissus cascavella* (nas caatingas) *Crotalus durissus collilineatus* (centro-oeste e sudeste) *Crotalus durissus ruruina*, essa espécie está restrita as savanas de Roraima e é importante citar que o soro antiofídico não surte efeito com as toxinas de sua peçonha, sendo importante estudar a mesma; e *Crotalus durissus marajoensis* (isolada nas ilhas de Marajó, no Pará).

Os acidentes com esse gênero de serpente representam a maior porcentagem de mortes segundo FUNASA (2001), pelas características de sua peçonha. Dentre elas, a que leva às maiores complicações é a característica miotóxica, fazendo com que o quadro do paciente evolua para a insuficiência renal rapidamente, devido a rbdomiólise³, que libera na corrente sanguínea a proteína mioglobina, tóxica para os rins, essa sendo a razão pelo elevado número de óbitos. Além disso, existem aspectos relacionados à ação coagulante do veneno, assim como a botrópica, entretanto não é tão sério, pois não se evidencia plaquetopenia e hemorragias, apenas a incoagulabilidade do sangue. A última é a atividade causada pelas neurotoxinas pré-sinápticas, proporcionando dormência na face, ptose palpebral e dificuldade de movimentação, efeitos parecidos com os do gênero *Micrurus*. Diferente do acidente botrópico, não há dor no local da picada, nem edemas, mas vômitos, náuseas, dor muscular e urina escura.

As serpentes do gênero *Laquesis*, conhecidas como surucucus e surucutingas, foram divididas recentemente em duas espécies na América do Sul e Central, *L. melanocephala* e *L. stenophrys*, entretanto o nome não foi modificado na América do Sul, pois foram encontrados problemas taxonômicos que impediram a identificação das duas espécies, resultando em duas subespécies com o nome anteriormente usado para esse gênero: *L. muta*. A primeira *L.muta muta*, é encontrada na Amazônia e a outra, *L. muta rhombeata*, por toda mata atlântica, mas está em risco de extinção.

A peçonha laquética se caracteriza pelos efeitos coagulantes e proteolíticos, muito parecidos com os das espécies botrópicas, com atividade similar a trombina e com diversas proteases, causando necroses, dor e edemas. A ação neurotóxica, assim como a hemorrágica, não foi descrita em todas as espécies e profundamente estudada. O

³ Quebra, destruição do tecido muscular.

acidente pode levar o paciente a sentir, não só pela ação neurotóxica, como todas as outras: tontura, diarreia, cólica abdominal, hipotensão arterial, bradicardia, e em casos mais graves, síndrome compartimental, infecções e abscessos (FUNASA, 2001).

A família *Elapidae* faz parte da subordem *Ophidia*, possuindo diversas espécies como “mambas” e as “najas” e aproximadamente 250 espécies. No Brasil, essa família é representada pela cobra-coral, do gênero *Micrurus*, este possui aproximadamente 20 espécies diferentes (tabela 1), que se espalham por todas as regiões, sendo também o principal gênero da família *Elapidae* nas Américas. O gênero *Micrurus* possui todas as características de serpentes não-peçonhentas, (figura 2) (MELGAREJO, 2003) mas as cobras-coral, integrantes desse gênero, são peçonhentas, dificultando sua identificação. Além disso, o tipo de dentição da *Micrurus*, assim como o de toda a família, é proteróglifo, apresentando um aparelho inoculador de veneno não muito desenvolvido.

Outra dificuldade na identificação das cobras-coral peçonhentas é a existência de falsas-corais, que pertencem a várias famílias como *Erythrolamprus*, *Oxyrhopus* e *Anilius*. Essas serpentes mimetizam os anéis e as cores que as escamas da cobra-coral possuem, assim não é possível distingui-las apenas observando as cores que apresentam na parte de cima de seus corpos. Podemos distingui-las observando os dentes dos animais, já que as falsas-corais não possuem dentes inoculadores de veneno do tipo proteróglifo, ou conferindo a parte de baixo de seus corpos em algumas espécies de falsas corais, de modo que possuem coloração branca nessa região e não os anéis mimetizados das corais verdadeiras (STAHNKE, 2005). Essa característica das falsas-corais claramente pode ser tida como uma vantagem adaptativa dessas espécies de serpentes não peçonhentas em relação as outras, enganando o outro animal, imitando uma serpente peçonhenta e assim sendo menos ameaçadas. É importante citar que algumas espécies de falsas-corais possuem o anel por todo o corpo, sendo a única maneira de diferenciá-las das corais verdadeiras pelas presas.

Tabela 1 – Espécies brasileiras de serpentes do gênero *Micrurus* (MELGAREJO, 2003).

<i>Micrurus albicinctus</i>
<i>Micrurus altirostris</i>
<i>Micrurus averyi</i>
<i>Micrurus brasiliensis</i>
<i>Micrurus corallinus</i>
<i>Micrurus decoratus</i>
<i>Micrurus filiformis</i>
<i>Micrurus frontalis</i>
<i>Micrurus hemprichii</i>
<i>Micrurus ibiboboca</i>
<i>Micrurus lemniscatus</i>
<i>Micrurus mipartitus</i>
<i>Micrurus ornatissimus</i>
<i>Micrurus paraensis</i>
<i>Micrurus putumayensis</i>
<i>Micrurus spixii</i>
<i>Micrurus surinamensis</i>
<i>Micrurus tricolor</i>
<i>Micrurus waehnerorum</i>

Esse gênero, como dito antes, possui diversas características semelhantes a serpentes não-peçonhentas, apesar de serem serpentes peçonhentas, o que pode também ser entendido como uma vantagem adaptativa, para que as presas confundam a cobra-coral com uma serpente não peçonhenta. A cauda é curta e cilíndrica e possui escamas lisas pelo corpo, além da coloração característica de anéis que percorrem o corpo, as cores são: vermelho, amarelo, branco e preto. Essas cores são distribuídas de duas formas no Brasil, anéis pretos isolados ou em tríades. Por esse motivo, não há como distinguir as corais verdadeiras das falsas observando apenas os anéis e a seqüência dos mesmos.

A cobra-coral habita a camada superficial do solo e não possui natureza agressiva, não é ágil, tampouco é grande em comprimento. Essas qualidades associadas a sua pequena abertura bucal de aproximadamente 30° apresentam como consequência: o fato de ela não ser capaz, ou apresentar dificuldades em morder uma presa ou um humano facilmente (MELGAREJO, 2003), o que resulta em uma baixa estatística de acidentes de humanos com essas serpentes no Brasil. Entretanto isso gera uma característica típica da cobra-coral: quando consegue morder uma presa ou pessoa, não solta facilmente, com o objetivo de injetar a maior quantidade de peçonha possível. Os acidentes com a cobra-coral geralmente se localizam nas mãos, pelo manuseio inadequado das serpentes, sem técnica, ou pela confusão dela com a falsa-coral, não venenosa (ABREU, 2008).

As corais possuem hábitos fossoriais e subfossoriais, se localizando na camada superficial do solo, e por isso, possui um pescoço pouco desenvolvido, cauda curta e corpo cilíndrico, adaptações ao hábito fossorial de escavação do solo. Outra adaptação deste hábito já citado é a poça abertura bucal que surgiu pela rigidez do crânio da cobra-coral. As serpentes do gênero são ovíparas e colocam geralmente de 2 a 10 ovos no chão, em formigueiros ou em troncos em decomposição. Os filhotes nascem aproximadamente após dois meses, com 17 cm de comprimento e prontos para inocular a peçonha (MELGAREJO, 2003).

Existem diversas espécies de *Micrurus* no Brasil (Anexo A) e algumas delas são extremamente raras e se localizam, por exemplo, em altos de montanhas e locais menos ocupados da floresta amazônica, e outras que são vistas freqüentemente, sendo essas últimas mais importantes para serem descritas, pois causam maior número de acidentes. Temos então: *Micrurus corallinus* (Anexo A), uma das corais mais comuns nas regiões sul e sudeste, uma grande quantidade de estudos científicos se foca nessa espécie; *Micrurus frontalis*, um complexo formado por corais com tríades de anéis pretos entre os vermelhos e focinho com manchas irregulares pretas e amarelas, neste complexo, existem quatro espécies brasileiras, *M. frontalis* (Anexo A) (Minas Gerais, São Paulo, Mato Grosso e Mato Grosso do Sul), *M. altirostris* (Região Sul), *M. brasiliensis* (Goiás, norte de Minas Gerais e sul e sudoeste baiano) e *M. tricolor* (Sul e sudoeste do Mato Grosso do Sul); *Micrurus ibiboca*, espécie que apresenta focinho branco com poucas manchas escuras, presente no nordeste, do Maranhão à Bahia; *Micrurus lemniscatus* (Anexo A), muito maior que outras corais, chegando a 1,5 m de comprimento, habitando várias áreas do território brasileiro e de outros países, presente na floresta

amazônica, cerrado no centro-oeste e o litoral, na floresta atlântica; *Micrurus spixii*, também uma espécie de grande porte, com anéis amarelos largos, é uma serpente amazônica com três subespécies descritas no Brasil, *M. s. spixii*, *M. s. martuisi* e *M. s. obscurus*; e *Micrurus surinamensis*, espécie com hábitos aquáticos, amazônica e possui a cabeça toda vermelha, com bordas das placas pretas e seus anéis pretos medianos são mais largos que os outros, o que a distingue de outras corais, o Brasil possui duas subespécies que são encontradas na região norte, *M. s. surinamensis* e *M. s. nattereri* (MELGAREJO, 2003).

3 IDENTIFICAÇÃO DOS COMPONENTES BIOQUÍMICOS DO VENENO DO GÊNERO *Micrurus*

A essência dos venenos, não só o de serpentes, mas também de outros animais, é a mistura que contém grande quantidade de proteínas (MOREIRA, 2010) e possuem ações específicas que podem ocorrer de forma rápida ou não dependendo de diversos fatores. A composição do mesmo pode ser afetada por: sexo, idade, sazonalidade, território, presa e como dito anteriormente, a espécie de serpente, (SILVA e BUCARETCHI, 2003), mas em geral, é formado por cerca de 25% de sólidos totais, dos quais 70% a 90% são proteínas e polipeptídeos com elevada massa molecular, sendo o restante de 10% a 30% composto por substâncias de baixo peso molecular como carboidratos, lipídeos, aminoácidos, nucleotídeos e peptídeos (MOREIRA, 2010).

No capítulo anterior, foi descrito o efeito do veneno dos gêneros de serpentes brasileiras, excluindo-se o da *Micrurus*, pois ele será retratado nesse capítulo. O veneno da *Micrurus* se caracteriza principalmente por efeitos neurotóxicos que provocam no homem e na presa da serpente a imobilização do corpo, levando ao óbito em casos graves por insuficiência respiratória, causada pela paralisação do diafragma. O veneno das corais é considerado o veneno mais tóxico entre as serpentes brasileiras. Provavelmente, o veneno da cobra-coral possui essas características para que esta se alimente mais facilmente, visto que a presa se encontra paralisada. Esses efeitos são manifestados pela quantidade de neurotoxinas presentes no veneno como as α -neurotoxinas (ABREU, 2008).

Além do efeito neurotóxico, existe o miotóxico, que alguns autores acreditam estar ligado ao neurotóxico ou mascarado por esse, (SILVA e BUCARETCHI, 2003) ou seja, algumas ações de neurotoxinas podem causar mionecrose, como as fosfolipases A2. Podemos dizer então que as fosfolipases A2 causam o efeito mionecrótico nos humanos. A maioria dos venenos de corais causam efeitos miotóxicos e mionecrose e nos envenenamentos em humanos, uma mialgia pode se instalar sem indicar a mionecrose. Esse fato não pode ser comprovado pois efeitos macroscópicos não são

observados e testes para medir efeitos miotóxicos não são feitos quando um acidente ocorre (SILVA e BUCARETCHI, 2003).

Podem ser descritos cinco tipos de enzima nos venenos de serpentes: oxiredutases, hidrolases, glicosidases, proteases e lipases, sendo parte dessa última as fosfolipases e acetilcolinesterases, presentes no veneno do gênero *Micrurus*. Com relação à família *Elapidae* e conseqüentemente ao gênero *Micrurus*, podemos citar na composição de sua peçonha diversas toxinas como proteases, inibidores de proteases, serinoproteases, metaloproteases, proteínas ricas em cisteínas, lectinas e warpinas, além dos fosfolipases A2 e toxinas em forma de três-dígitos (MOREIRA, 2010). Será descrito então, cada uma destas toxinas.

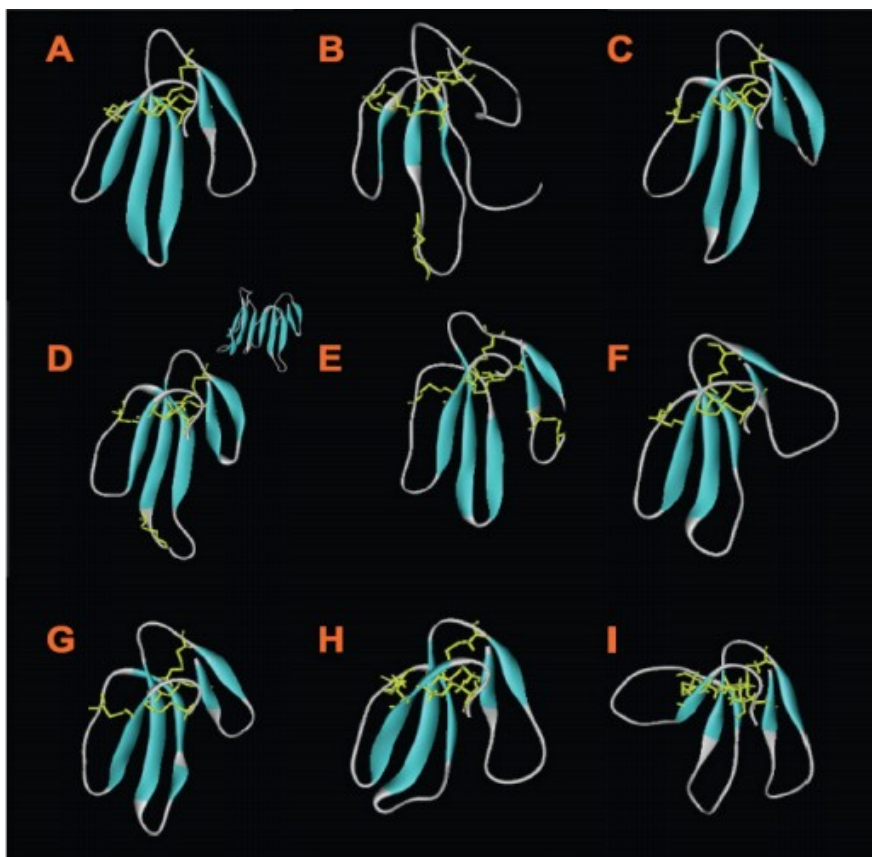
Segundo diversos estudos, o veneno do gênero *Micrurus* não se restringe a atividade neurotóxica, mas também foi identificada atividade miotóxica, hemorrágica e cardiovascular. No entanto, apenas os efeitos neurotóxicos e miotóxicos foram identificados em acidentes com humanos.

3.1 – TOXINAS DE TRÊS-DÍGITOS

São polipeptídeos que possuem de 60 a 74 resíduos de aminoácidos, que não possuem atividade enzimática. Resistentes à variações do ambiente, termoestáveis e facilmente absorvidas pela corrente sanguínea, se distribuem nos tecidos rapidamente, (MOREIRA, 2010) sendo esse um dos motivos pelos quais não há como extrair o veneno quando ocorre um acidente com uma serpente peçonhenta, algo que uma parte da população acredita ser possível e por isso há tentativas de espremer, sugar ou imobilizar o local para que o veneno não atinja todo o corpo.

As toxinas de três-dígitos possuem quatro ligações dissulfeto, das quais partem as estruturas secundárias. Os polipeptídeos são estruturados na forma β -pragueada com formato discoidal e achatado, apresentando um lado côncavo e outro convexo. As toxinas recebem esse nome pois possuem três alças nas quais estão situados os aminoácidos. (MOREIRA, 2010).

Figura 6 – Estrutura das toxinas de Três-dígitos.



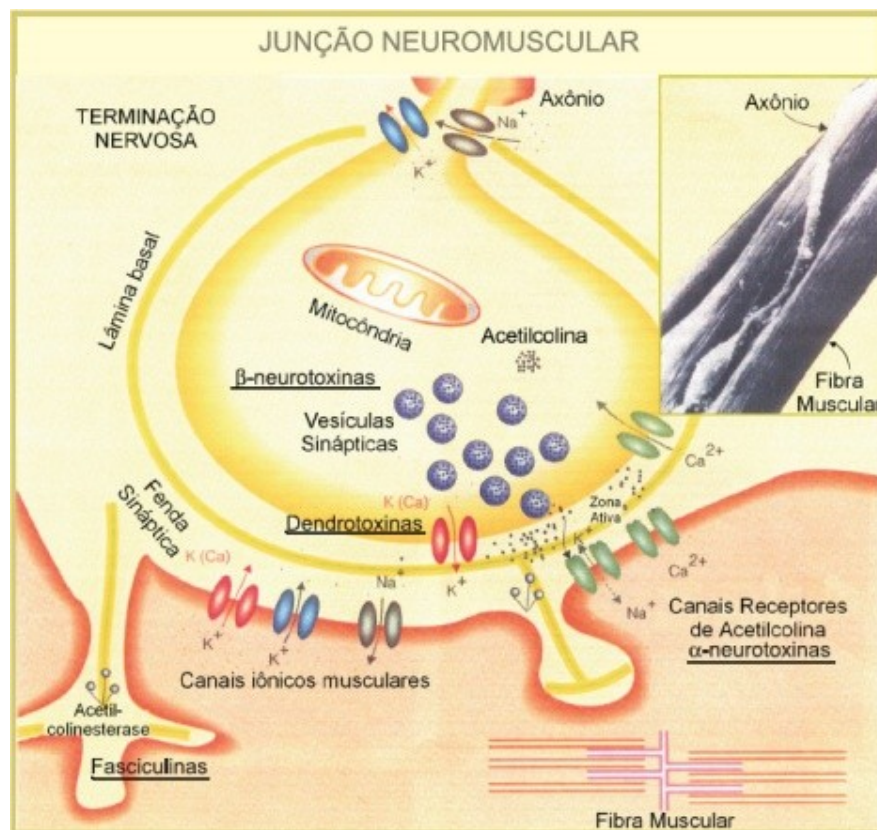
Fonte: MOREIRA, 2010.

Existem diversos tipos de toxinas de Três-dígitos, com uma estrutura semelhante entre si e que promovem efeitos bioquímicos diferenciados. Podemos citar então como toxinas de Três-dígitos: α -neurotoxinas (Figura 6A e 6B), que agem sobre os receptores nicotínicos; κ -bungarotoxinas (Figura 6D), reconhecem os receptores nicotínicos neurais; toxinas muscarínicas (Figura 6G), atuam nos receptores muscarínicos⁴; fasciculinas (Figura 6F), inibidores de acetilcolinesterases; calciseptinas, bloqueiam canais de cálcio tipo L; cardiotoxinas ou citotoxinas (Figura 6C), formam poros na membrana celular e dendroaspinas (Figura 6I), que participam dos processos de adesão celular; toxina FS2 (Figura 6H) e cadoxina (Figura 6E) (MOREIRA, 2010). Com

⁴ Receptores muscarínicos são receptores de neurotransmissores estimulados pela acetilcolina.

relação às dendroaspinas, há uma divergência quanto a seus efeitos. Segundo Kini, (2002) elas agem na adesão celular, enquanto Prieto da Silva (2002) afirma que elas formam poros na membrana celular (MOREIRA, 2010).

Figura 7 – Ação das toxinas do veneno do gênero *Micrurus* na célula humana.



Fonte: MOREIRA, 2010.

O movimento no corpo humano se dá através de estímulos nervosos, que podem acontecer no cérebro através de células chamadas neurônios que se dividem em corpo celular, local onde o núcleo da célula reside; dendritos, ramificações do corpo celular que são responsáveis por receber o estímulo nervoso; e axônios, prolongamentos do corpo celular, muito longos, que enviam o estímulo recebido pelo dendrito a outro neurônio. O impulso nervoso é recebido pelo dendrito e passado para o axônio, que por sua vez, o transmite para o dendrito de outra célula. Esse sistema acontece em um grande número de vezes para que uma ação seja realizada. O impulso nervoso pode acontecer de duas formas: no próprio cérebro, no sistema descrito anteriormente, por dendritos e axônios, sendo caracterizado como elétrico, pois não há nenhum espaço entre o dendrito e o axônio, e o impulso elétrico passa através deles. Esse fenômeno é

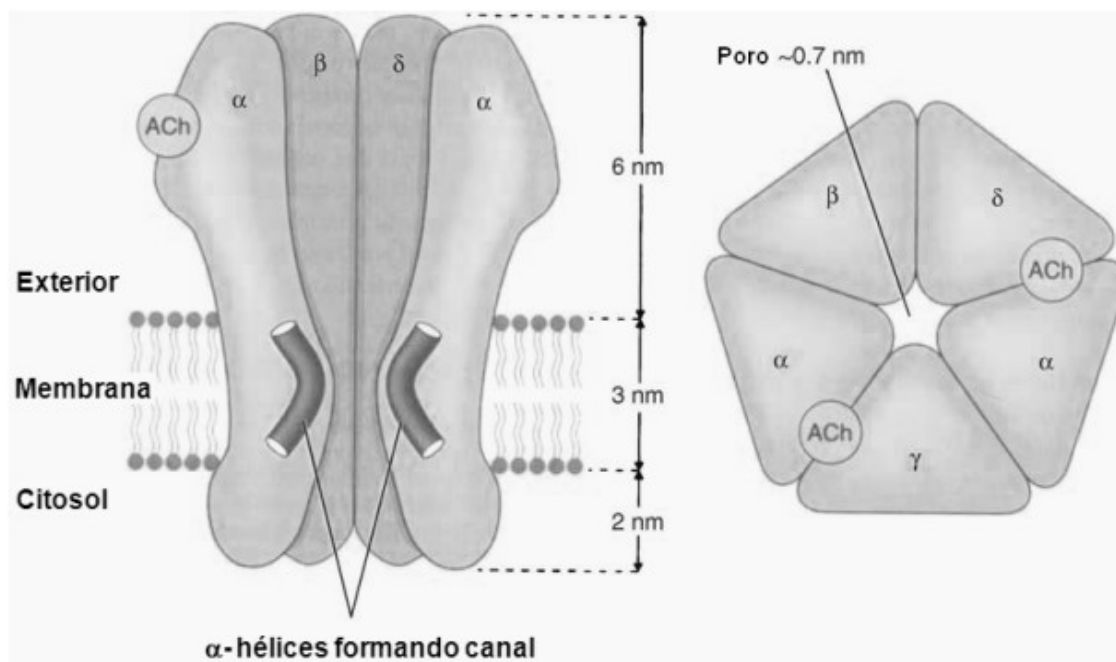
chamado de sinapse elétrica. O outro tipo de estímulo nervoso é o químico, em que os neurônios que estão fora do cérebro, um número bem reduzido, representado por axônios localizados na coluna vertebral, passam o estímulo através de neurotransmissores chamados acetilcolinas, entre as chamadas fendas sinápticas, para as células musculares, na chamada placa terminal. Esse tipo de transmissão nervosa é responsável pelos movimentos musculares do corpo humano. Os neurotransmissores passam da membrana pré-sináptica para a fenda sináptica e posteriormente para a membrana pós-sináptica finalizando a transmissão do estímulo e concluindo a sinapse química (AMABIS e MARTHO, 2004).

Como podemos ver na Figura 7, existem três principais toxinas de Três-dígitos no veneno do gênero *Micrurus* que agem na placa terminal, intervindo na sinapse química: α -neurotoxinas, fasciculinas e dendroaspinas. As primeiras se encarregam de interceptar os receptores colinérgicos; as fasciculinas agem inibindo a acetilcolinesterase, uma enzima que catalisa a acetilcolina; enquanto as dendroaspinas formam poros na membrana celular (MOREIRA, 2010). O veneno do gênero *Micrurus* age somente no sistema nervoso periférico e, portanto somente na sinapse química provavelmente, pois as toxinas não conseguem atravessar a barreira hematoencefálica⁵.

A sinapse nervosa ocorre a partir da acetilcolina, o neurotransmissor principal, que fica armazenado nas terminações nervosas. Aproximadamente 20% da acetilcolina é liberada, em vesículas sinápticas, na membrana celular do axônio, a membrana pré-sináptica na placa terminal. As vesículas se fundem à membrana pré-sináptica e geram uma leve diferença de cargas na membrana pós-sináptica. Entretanto, essa despolarização não é o bastante para gerar uma ação no músculo, ela causa outro efeito, o de liberação dos 80% de acetilcolina restante nas terminações nervosas, que ao passar pela fenda sináptica chega à membrana pós-sináptica e gera uma despolarização forte o suficiente para contrair o músculo. A acetilcolina então se liga a receptores nicotínicos, receptores de neurotransmissores na membrana pós-sináptica e depois é degradada pela enzima acetilcolinesterase.

⁵ Estrutura formada por células no cérebro que garante a proteção do sistema nervoso central, através da restrição da passagem de substâncias do corpo.

Figura 8 – Estrutura do receptor nicotínico.



Fonte: MOREIRA, 2010.

O receptor é uma proteína heteropentamétrica, presente no músculo e, portanto na membrana pós-sináptica. A acetilcolina pode se ligar a esse receptor em dois sítios de ligação: entre as cadeias $\alpha 1$ e γ e $\alpha 1$ e δ (Figura 8). As α -neurotoxinas ligam-se então nesses sítios dos receptores na placa terminal causando um bloqueio na transmissão da sinapse química e assim impedindo o movimento. Como o mecanismo de ação das α -neurotoxinas se dá na membrana pós-sináptica, são conhecidas como toxinas pós-sinápticas e causam esse efeito no homem (MOREIRA, 2010).

Essas neurotoxinas afetam principalmente os receptores nicotínicos de acetilcolina muscular, mas segundo Nirthan e Gwee (2004) algumas ainda afetam os receptores neuronais, e existe a possibilidade de agirem em outras moléculas e células também. Isso ocorre pois as α -neurotoxinas não são um grupo homogêneo, existindo diversos tipos delas. (MOREIRA, 2010)

As α -neurotoxinas de cadeia curta são formados de 60 a 62 aminoácidos e quatro ligações dissulfeto conservadas, elas se ligam com os receptores da musculatura

esquelética de mamífero ou do peixe elétrico *Torpedo marmorata*. Já as α -neurotoxinas de cadeia longa têm de 66 a 75 aminoácidos e cinco ligações dissulfeto, dentre as quais, quatro são conservadas, a quinta se localiza na segunda alça, e a primeira é mais curta que as das de cadeia curta. Esse tipo de α -neurotoxinas se ligam não só aos receptores nicotínicos de acetilcolina musculares como também com os receptores neuronais do tipo homopentamétricos sendo a quinta ligação dissulfeto o principal motivo pelo qual essas neurotoxinas possuem essa características. Por fim temos as neurotoxinas não convencionais, homólogas às de cadeia longa (MOREIRA, 2010), possuindo de 62 a 68 aminoácidos. Estas apresentam estrutura parecida com as de cadeia longa, sendo a diferença a localização da quinta ligação dissulfeto, que é na primeira alça nessas neurotoxinas. Elas são chamadas de fracas pois a quinta ligação proporciona baixa afinidade com os receptores musculares, e por isso são menos tóxicas. Existem autores que acreditam que estas neurotoxinas podem afetar outras estruturas moleculares (MOREIRA, 2010).

3.2 – FOSFOLIPASES A2

Fosfolipases são enzimas catalisadoras de hidrólises de glicerofosfolipídeos e são separadas em: A1, A2, B, C e D e não estão só presentes no veneno de animais, mas também no pâncreas de mamíferos (MOREIRA, 2010).

As fosfolipases A2 elapídicas possuem grande similaridade com as de mamíferos: possuem 120 aminoácidos e de seis a sete ligações dissulfeto com cinco formadas por α -hélices e as outras duas por β pregueadas. Essas fosfolipases são mais tóxicas que as dos mamíferos e produzem efeitos neurotóxicos, miotóxicos, cardiotoxicos, coagulantes, hemolíticos, convulsionantes, edematogênicos e hipotensores (MOREIRA, 2010).

Os efeitos tóxicos das fosfolipases não estão relacionados à catálise de fosfolipídios, mas a sua capacidade de se ligar a diversos sítios de proteínas que atuam como receptores de neurotransmissores, isso ocorre pois essas toxinas possuem um sítio diferente do catalítico que se liga através da complementaridade de cargas, da hidrofobicidade, e de forças van der Waals (MOREIRA, 2010). Podemos dizer então que as fosfolipases A2 possuem efeitos diferentes dos catalíticos, tanto que algumas toxinas dessa classe não possuem atividade enzimática (MOREIRA, 2010).

As fosfolipases A2 presentes no veneno do gênero *Micrurus* são chamadas de β -neurotoxinas e também estão presentes nas famílias *Crotalidae*, *Hydrophiidae* e *Viperidae*, inibindo a liberação de neuromediadores (MOREIRA, 2010), como podemos ver na Figura 7.

A atividade neurotóxica acontece pois as β -neurotoxinas se ligam à membrana plasmática pré sináptica e catalisam a hidrólise fosfolipídica. Elas também agem dentro do citoplasma da célula pré-sináptica, nas vesículas sinápticas, produzindo o mesmo efeito. Com essas ações na célula, aumenta a quantidade de lisofosfolípídeos e ácidos graxos, resultados da catálise, fazendo com que a membrana se torne mais permeável ao cátion Ca^{2+} , aumentando sua quantidade na célula, e este excesso causa a degeneração de organelas celulares e da terminação nervosa (MOREIRA, 2010). É justamente essa característica que causa o efeito miotóxico, como descrito no início do capítulo. O excesso de cálcio na célula afeta o sarcolema e conseqüentemente ao retículo endoplasmático, aumentando o número de Ca^{2+} no citoplasma. Esse aumento causa danos mitocondriais e fosfolipases dependentes do Ca^{2+} . Esses fatores causam necrose da célula muscular, caracterizando a atividade miotóxica do veneno (SILVA e BUCARETCHI, 2003)

A atividade pré-sináptica se dá em três fases: a redução na liberação de acetilcolina, seguida pelo aumento na liberação e na terceira ocorre um bloqueio completo e irreversível na transmissão sináptica química (MOREIRA, 2010).

3.3 – PROTEASES

São enzimas catalisadoras de proteínas, com alto peso molecular, que intervêm diretamente na cascata de coagulação sanguínea, produzindo um efeito de coagulação para auxiliar na digestão. Esse grupo está mais presente na família *Viperidae* de modo geral, sendo pouco presente na família *Elapidae* (MOREIRA, 2010). As serpentes eláidicas australianas apresentam efeitos proteolíticos em seus venenos e apenas algumas espécies de *Micrurus* possuem essas toxinas. As proteases são divididas em serinoproteases e metaloproteases (MOREIRA, 2010).

3.4 - L-AMINOÁCIDO OXIDASE (LAAO)

São flavoenzimas⁶ que convertem os L-aminoácidos em cetoácidos⁷, liberando peróxido de oxigênio e amônia. Grupo mais estudado nos venenos, responsável por sua coloração amarela (MOREIRA, 2010). *In vitro*, essas toxinas possuem diversos efeitos e reações bioquímicas: atividade citotóxica, antitumoral, apoptótica, hemorrágica, inibição da agregação plaquetária e antimicrobiana. Apesar de todos os efeitos, seu quadro de envenenamento ainda é desconhecido (MOREIRA, 2010).

3.5 – FATOR DE CRESCIMENTO NEURAL (NGF)

São proteínas formadas por complexos homodiméricos, associados por ligações não covalentes e agem no desenvolvimento de neurônios colinérgicos. Regulam e mantêm o desenvolvimento de neurônios provenientes de neurônios sensoriais embrionários e células nervosas. Além disso, promovem o extravasamento plasmático e a liberação de histamina das células sanguíneas. Nos veneno, os NGF deixam o local onde ocorreu o acidente mais suscetível a substâncias que não interviriam nos tecidos afetados (MOREIRA, 2010).

3.6 – PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS

Classe de peptídeos estruturada em anéis e composta por 17 aminoácidos e uma ligação dissulfeto conservada. Atuam sobre a pressão arterial e a homeostase do volume plasmático devido a sua atuação na regulação do balanço entre eletrólito e água. Os peptídeos natriuréticos nos venenos de serpentes do gênero *Micrurus* afetam a vasodilatação, relaxam a musculatura lisa (MOREIRA, 2010) e aumentam a permeabilidade no local da picada o que também auxilia no rápido alastramento das

⁶ Enzimas que possuem como cofator um derivado de um nucleotídeo da riboflavina.

⁷ Moléculas orgânicas que contêm um grupo funcional carbonila e ácido carboxílico.

toxinas no corpo da presa, um efeito identificado na espécie *M. corallinus* (MOREIRA, 2010).

3.7 – SNACLES

Eram chamadas de lectinas do tipo C. São proteínas que não apresentam atividade enzimática, homodimétricas ou heterodimétricas, com cadeias de aminoácidos alfa e beta relacionadas estruturalmente e possuem ligações dissulfeto.

Existem dois tipos de lectinas: as do tipo C, (CTL) que se ligam a carboidratos quando há presença de Ca^{2+} , iniciando um grande número de processos como os de adesão, aglutinação, endocitose, neutralização do patógeno e agregação de plaquetas (MOREIRA, 2010).

O outro tipo de lectina ocorre quando as primeiras perdem a capacidade de se ligarem aos carboidratos, se tornando lectinas do tipo (CLRP), mantendo características estruturais com as do primeiro tipo. Este grupo promove atividade anticoagulante e agregação plaquetária por se ligar com o receptor de membrana das plaquetas (MOREIRA, 2010).

As CLT causam uma atividade anticoagulante por se ligarem com a trombina ou com os fatores IX e X da cascata de coagulação. Já as CLEP induzem a agregação de plaquetas, produzindo um efeito coagulante, pelo fato de se ligarem ao receptor de membrana das plaquetas (MOREIRA, 2010).

3.8 – WARPINAS (WAP)

Warpinas (Whey Acid Protein) são estruturadas por cerca de 50 aminoácidos com oito resíduos de cisteínas⁸ conservados, que formam quatro ligações dissulfeto. As warpinas formam um grupo com diferentes ações biológicas devido às regiões entre as cisteínas, que se modificam em cada tipo de warpina. Dentre as ações podemos citar: inibição de Na^+K^+ ATPases, proteases, inibição do crescimento e atividades bactericidas (MOREIRA, 2010). Em mamíferos as warpinas agem na maturação espermática no epidídimo (MOREIRA, 2010). No veneno de serpentes, a atividade bioquímica das

⁸ Aminoácido que compõe as proteínas.

warpinas foi pouco estudada, mas alguns autores acreditam que elas atuam na inibição do crescimento de bactérias Gram-positivas, uma ação antimicrobiana (MOREIRA, 2010).

3.9 – ATIVIDADES ESPECÍFICAS DE VENENOS DE DIFERENTES ESPÉCIES DE *Micrurus*.

Como o gênero *Micrurus* possui um grande número de espécies no Brasil, existem diferentes efeitos no veneno de cada uma dessas espécies. Alguns deles ainda não foram estudados e, portanto, ainda não se sabe se existem mais efeitos relacionados ao veneno de corais. Mencionei, então, alguns desses casos específicos restringindo-os apenas as espécies de *Micrurus* brasileiras.

O veneno de *M. altirostris* é caracterizado pelo bloqueio neuromuscular irreversível de ação subsináptica sem envolvimento de enzimas (ABREU, 2008). A atividade neurotóxica pré-sináptica foi descrita nas espécies *M. corallinus*, e no veneno de *M. lemniscatus* foram identificadas quatro fosfolipases com atividade pré-sináptica capazes de induzir efeitos comportamentais, eletroencefalográficos e degeneração neuronal em camundongos. Foi identificada atividade convulsionante, mas baixa atividade epileptogênica (MOREIRA, 2010).

A ação miotóxica foi experimentalmente identificada nos venenos de: *M. frontalis*, *M. surinamesis*, *M. altirostris*, *M. spixii*, *M. corallinus*, *M. albicinctus*, *M. iboboca*, *M. averyi* e *M. lemniscatus* (MOREIRA, 2010).

Atividade edematogênica não se evidencia na maioria das espécies brasileiras em quase todas as regiões, entretanto todas as espécies amazônicas apresentaram formação de edema e atividade miotóxica (MOREIRA, 2010).

As espécies *M. brasiliensis*, *M. lemniscatus*, *M. corallinus* e *M. frontalis* causaram hemorragia visceral e subendocárdica em ratos e o veneno de *M. averyi* causa uma hemorragia discreta (MOREIRA, 2010).

A espécie *M. altirostris* ainda apresenta atividade hemolítica nos leucócitos, provavelmente causada pelas fosfolipases A2. Essas toxinas também promovem a ruptura de lisossomos na célula, fato observado nas espécies: *M. lemniscatus*, *M. Surinamensis* e *M. frontalis* (MOREIRA, 2010).

Alguns autores, como dito na seção 2.1 acreditam que citoxinas e cardiotoxinas são sinônimas, mas outros autores acreditam que certas corais apresentam efeitos

cardiovasculares devido a essas toxinas ao se ligarem a receptores na membrana das fibras musculares cardíacas, causando paralisia irreversível e parada cardíaca. Isso é observado na espécie *M. fluvius* que não existe no Brasil, mas acredita-se que espécies brasileiras possam apresentar o mesmo efeito (SILVA e BUCARETCHI, 2003). O veneno da espécie *M. frontalis* apresenta esse efeito, causado por fosfolipases A2 com atividade hipotensora e hemorrágica, que ainda não possui estrutura determinada (MOREIRA, 2010).

4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS SOBRE OS CASOS DE ACIDENTES COM O GÊNERO *Micrurus*

Segundo a FUNASA (2001), foram notificados 81.611 acidentes com serpentes peçonhentas entre 1990 e 1993, e segundo a Tabela 2, 0,3% deles foram com *Micrurus*:

Tabela 2 - Distribuição dos acidentes ofídicos, segundo o gênero da serpente envolvido no Brasil, 1990 – 1993..

Distribuição	nº acidentes	%
<i>Bothrops</i>	59.619	73,1
<i>Crotalus</i>	5.072	6,2
<i>Lachesis</i>	939	1,1
<i>Micrurus</i>	281	0,3
Não informados	13.339	16,3
Não peçonhentos	2.361	3,0

Fonte: FUNASA, 2001.

Como podemos ver na Tabela 2, a maioria dos acidentes ofídicos é causado pelo gênero *Bothrops*, e o menor número pelo gênero *Micrurus* provavelmente devido às características descritas na secção 2, das serpentes desse gênero serem dóceis, possuírem hábitos fossoriais e subfossoriais e apresentarem pouca abertura bucal.

Dessa forma, é natural que o gênero também possua o menor número de óbitos, já que poucos casos são registrados, como mostra a Tabela 3. É importante ressaltar que essa tabela mostra como a letalidade do gênero *Crotalus* é a maior do Brasil, devido às características do veneno desse gênero, expostas no secção 2.1.

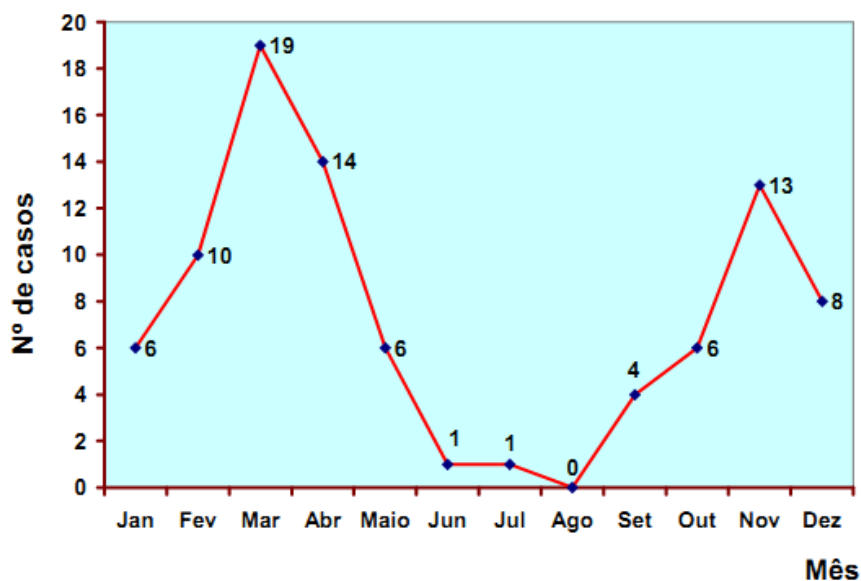
Tabela 3 – Letalidade dos acidentes ofídicos por gênero de serpente no Brasil, 1990 – 1993.

Gênero	nº Casos	nº Óbitos	Letalidade (%)
<i>Bothrops</i>	59.619	185	0,31
<i>Crotalus</i>	5.072	95	1,87
<i>Lachesis</i>	939	9	0,95
<i>Micrurus</i>	281	1	0,36
Não informado	13.339	69	0,52
Total	79.250	359	0,45

Fonte: FUNASA, 2001.

Nos acidentes registrados com cobra-coral pelo Centro de Informações Toxicológicas de Santa Catarina (CIT/SC), entre maio de 1984 e dezembro de 2005, houveram 88 pacientes que sofreram acidentes com *Micrurus* (Gráfico 1).

Gráfico 1 – Acidentes registrados pelo CIT/SC entre maio de 1984 e dezembro de 2005, divididos por sazonalidade pelo gênero *Micrurus*.



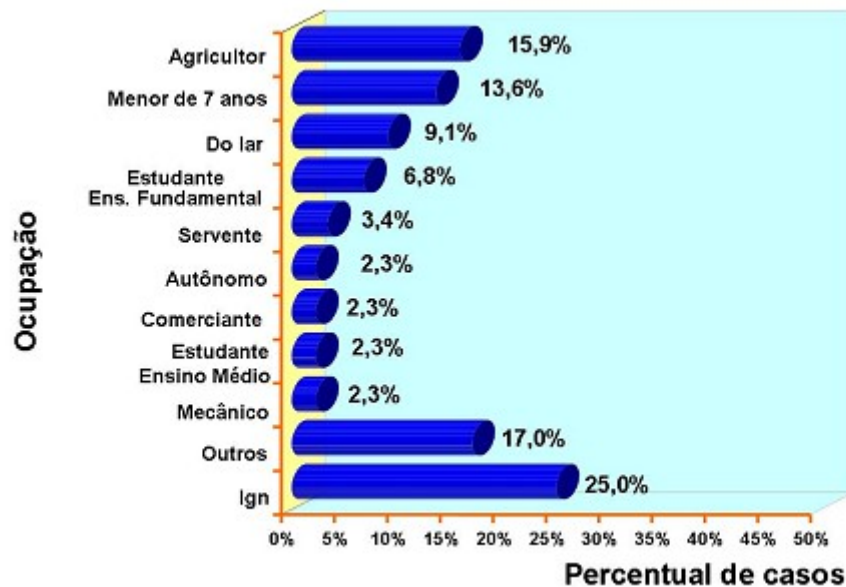
Fonte: Rodrigues, 2006

A partir desse caso específico podemos identificar certas características nos acidentes com o gênero, identificando um aspecto sazonal nos acidentes, visto que o maior número deles aconteceu nos meses de março, abril e novembro, meses de alta temperatura. Constatamos então que há uma relação direta entre os acidentes e a época relacionada ao plantio e colheita agrícola, pois nesses meses mais quentes, aumenta a vegetação (dificultando a visualização das serpentes), o número de serpentes na área rural e o número de trabalhadores, que aparecem com menos proteção e Equipamentos de Proteção Individual (EPI) pela alta temperatura, deixando expostas as extremidades do corpo, que serviriam para proteção deles contra acidentes (RODRIGUES, 2006). Além disso, os meses quentes estão relacionados à época de reprodução das serpentes, que ficam mais ativas e irritadas.

Segundo a ocupação, podemos ver que em Santa Catarina, a maior parcela da população afetada foram os trabalhadores rurais, seguidos por crianças menores de 7

anos e donas-de-casa. Algo muito presente no Brasil, mas que varia já que existem estados em que a maioria das serpentes estão em ambientes urbanos (Gráfico 2).

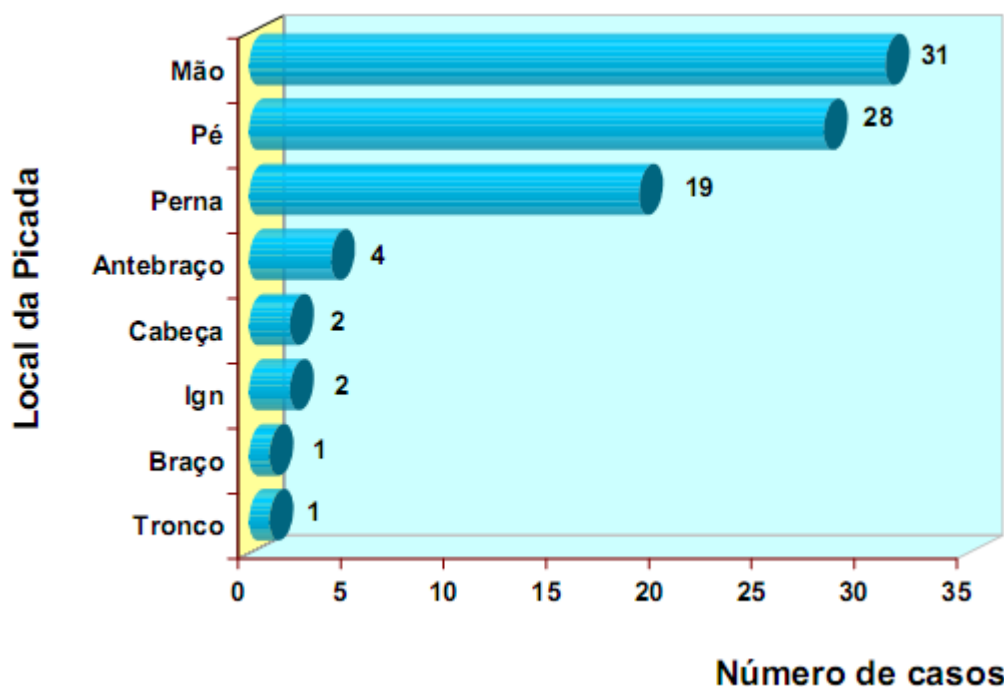
Gráfico 2 – Percentual de casos de acidentes com *Micrurus* por ocupação dos pacientes, entre maio de 1984 e dezembro de 2005.



Fonte: Rodrigues, 2006.

A partir do gráfico 2, podemos entender a razão pela qual a maioria dos acidentes com *Micrurus* se localiza nas mãos porque os mais afetados tem uma relação direta com o solo e assim tendem a sofrer acidentes nas extremidades do corpo, sendo outro motivo ao manuseio inadequado de serpentes pelos pesquisadores (Gráfico 3).

Gráfico 3 – Número de pacientes atendidos em relação ao local do acidente no corpo.



Fonte: Rodrigues, 2006.

Para evitar esses acidentes é importante que o Sistema de Saúde promova para os trabalhadores ações de conscientização e a importância de usar os EPI e o motivo do uso: evitar, entre outros acidentes de trabalho, os com serpentes peçonhentas, algo que não ocorre, visto que os trabalhadores rurais representam o maior número de acidentes. O mais grave é que o Sistema de Saúde não reconhece os acidentes ofídicos como acidentes ocupacionais ou doenças ocupacionais tanto para os agricultores quanto para as donas-de-casa, resultando na negativa de concessão de benefícios ao trabalhador que sofra um acidente com serpentes peçonhentas, o que representa um encaminhamento errôneo, pois o trabalhador fica incapacitado de trabalhar por um período de tempo em que não recebe remuneração alguma (RODRIGUES, 2006).

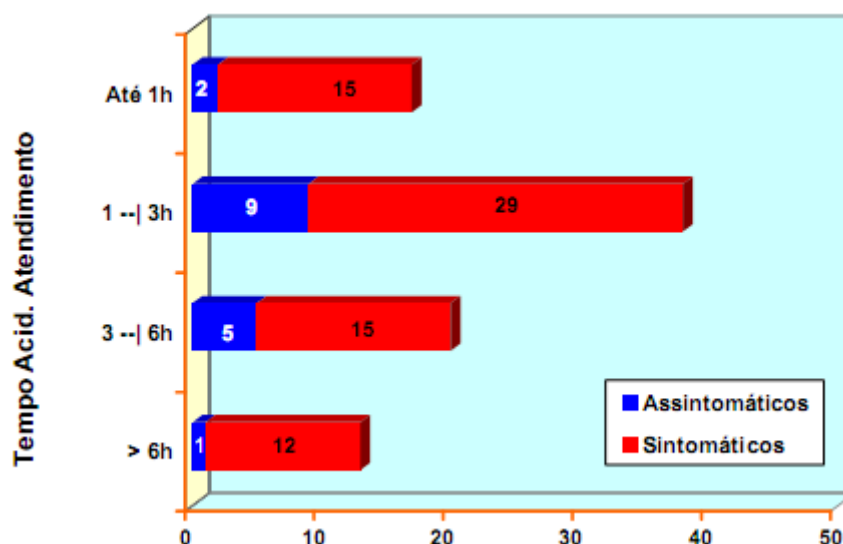
No estudo de Nascimento (2000) sobre os acidentes com *Micrurus* em Roraima, a desestruturação da saúde pública se mostra presente novamente, pois o autor afirma que apesar dos acidentes ofídicos representarem um grande problema da saúde pública, as notificações desses casos são escassas. Dos 309 casos estudados em Roraima, a maioria (49%) se localizou no município de Alto Alegre, caracterizado por áreas vegetais: florestas e campos abertos. Nesse local, ocorreu o maior número de acidentes ofídicos dos poucos registrados com serpentes do gênero *Micrurus* e espécie *Laquesia muta*. Esse grande número de acidentes se deve a área Indígena Yanomami no município que recebeu a maior porcentagem desses acidentes (74%), provavelmente

pela proximidade dos índios dos locais com o maior número de espécies de serpente e também por possuir maior número de serpentes peçonhentas em áreas florestais do que em áreas urbanas (NASCIMENTO, 2000).

Dessa forma, podemos identificar tanto em Santa Catarina como em Roraima que as áreas rurais representam grande parte dos acidentes e as pessoas que possuem alguma relação com ambientes de vegetação estão mais propícios a envenenamentos. Assim, é importante ressaltar a possibilidade de diversos acidentes em áreas indígenas no norte do Brasil que não são registrados pela falta de notificação apropriada pelo isolamento geográfico dessas áreas, justamente as que possuem mais espécies de corais com venenos ainda não estudados completamente.

O período de ação do veneno nos pacientes em Santa Catarina (Gráfico 4), se deu de forma irregular pois 17 pacientes chegaram ao hospital em menos de uma hora, 39 entre uma e três horas, 20 entre três e seis horas e 13 em mais de seis horas (RODRIGUES, 2006). Podemos entender que o tempo para o aparecimento de sintomas varia, fazendo com que o paciente talvez se confunda achando que um acidente não ocorreu, mas na verdade os sintomas ainda não se manifestaram.

Gráfico 4 - Número de horas para a procura de assistência médica e de casos sintomáticos e assintomáticos nos pacientes.

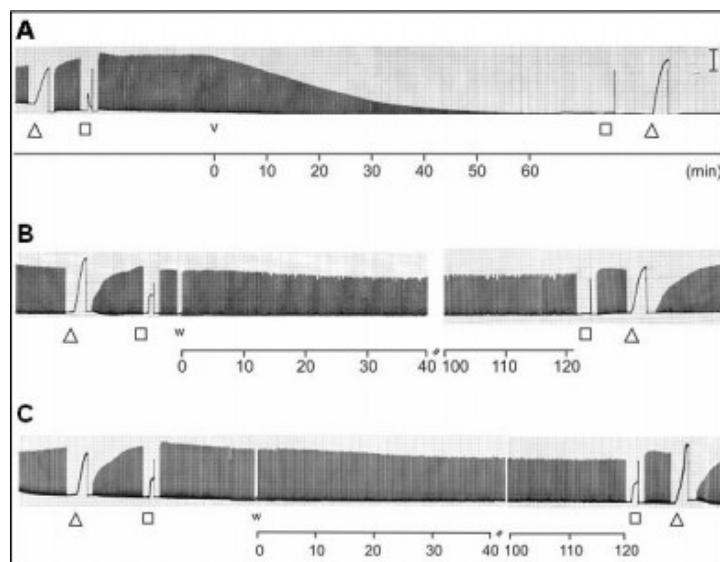


Fonte: Rodrigues, 2006.

Um problema na saúde pública diz respeito ao antiveneno produzido no Brasil para combater o efeito causado nos acidentes com *Micrurus*. O soro mais utilizado é o

soro anti-elapídico, genérico para toda a família *Elapidae*, sendo pouco satisfatório para bloquear como ação neurotóxica. Abreu (2008) afirma que o antiveneno comercial não é eficaz como deveria, e que foi incapaz de impedir o efeito bloqueio neuromuscular causado pelo veneno de *M. altirostris*, em biventer cervicis ⁹de pintainho. Costatou-se também que o antiveneno foi apenas eficiente quando a proporção deste foi aumentada em relação a recomendação do fabricante. O antiveneno foi obtido pelo Instituto Butantan, produzido por cavalos a partir das espécies *M. frontalis* e *M. corallinus*. É dito que o antiveneno neutraliza 1,5 mg do veneno do gênero *Micrurus* com 1,0 ml de antiveneno, algo que não é constatado no estudo (Gráfico 5).

Gráfico 5 – Ação do antiveneno comercial em aves.



Registro miográfico representativo da resposta contrátil ao estímulo indireto em preparações biventer cervicis de pintainho. A- bloqueio tempo-dependente produzido pelo veneno de *Micrurus altirostris* (1 µg/mL). B e C- neutralização, pelo antiveneno comercial, do bloqueio induzido pelo veneno. Em B, foi efetuado um aumento de 10 vezes na proporção do antiveneno, indicada pelo fabricante (1 mL de antiveneno neutraliza 1,5 mg do veneno de *Micrurus* spp.). Em C, uma elevada concentração do antiveneno (aumento de 20 vezes na proporção indicada na ampola pelo fabricante) foi requerida para neutralizar a ação neuromuscular do veneno. As respostas à ACh exógena (□, 110 µM) e ao KCl (Δ, 20 mM) foram obtidas antes e após a adição do veneno ou da mistura veneno:antiveneno. Os registros mostrados aqui são representativos de 6 experimentos. V - veneno. Barra vertical = 1 g.

Fonte: Abreu, 2008.

Além de ser importante providenciar um antiveneno ou soro antiofídico que abranja todo gênero e evite o bloqueio neuromuscular de forma eficiente para todas as

⁹ Músculo encontrado em pintainhos.

espécies do mesmo, é importante o uso de neostigmina na composição algo que não ocorre atualmente pois esta pode reverter o efeito pós-sináptico de diversas espécies de serpentes como a *M. frontalis*, pelas suas características acetilcolinesterásticas (ABREU, 2008).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo sobre as características das serpentes peçonhentas, características bioquímicas e a estatística dos acidentes relacionados a cobra-coral, revelou uma profundidade impressionante, visto que vários aspectos da saúde pública podem ser relacionados com o tema.

Outro fato, foi a pouca disponibilidade de informações, sendo muito difícil reunir características do veneno, explicitando que os estudos sobre o ofidismo, um tema de extrema importância para a saúde pública brasileira, é pouco estudado.

Apesar das características principais terem sido descritas, é importante ressaltar que ainda existem várias lacunas e efeitos ainda não descobertos que ajudariam a criar mecanismos melhores para evitar acidentes com serpentes do gênero *Micrurus*.

REFERÊNCIAS

ABREU, Valdemir Francisco de. **Estudo da ação do veneno bruto de *Micrurus altirostris* (cobra uruguaiana) sobre a junção neuromuscular e da capacidade de neutralização do antiveneno comercial e do anti-soro específico.** São Paulo: [s.n]. 2008.

AMABIS, José Mariano; MARTHO, Gilberto Rodrigues. **Biologia dos organismos: A diversidade dos seres vivos, anatomia e fisiologia de plantas e animais.** 2. ed. São Paulo: Moderna, 2004.

FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE. **Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos.** 2. ed. Brasília: Assessoria de comunicação e educação em saúde, 2001.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. **Animais peçonhentos e venenosos.** [S.l.]: [s.n]. [entre 2000 e 2004]. Disponível em: <<http://www.fiocruz.br/sinitox/serpentes.htm>>. Acessado em: 15/11/2010.

MELGAREJO, Aníbal Rafael. Serpentes Peçonhentas do Brasil. In: CARDOSO, J.L.C .*et al.* **Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes.** São Paulo: Sarvier; 2003. p. 45-70.

MOREIRA, Karla Graziella. **Estudo dos componentes protéicos da peçonha da serpente *Micrurus frontalis* (SERPENTES: ELAPIDAE).** Brasília: [s.n.]. 2010. P. 2-19.

NASCIMENTO, Sebastião Pereira do. Aspectos epidemiológicos dos acidentes ofídicos ocorridos no Estado de Roraima, Brasil, entre 1992 e 1998. **Caderno saúde pública**, v. 16, n. 1, p. 271-276, jan. – mar. 2000

SILVA, Nelson Jorge da Jr.; Bucarechi, Fábio. In: CARDOSO, J.L.C .*et al.* **Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes.** São Paulo: Sarvier; 2003. p. 116-124.

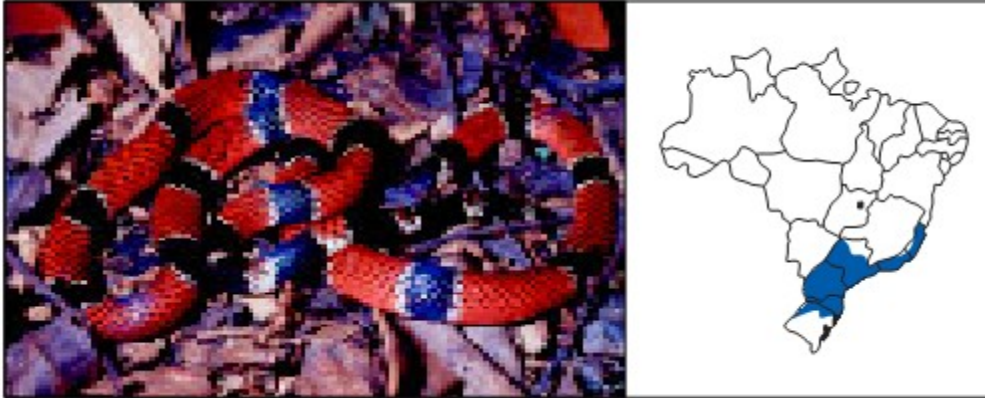
STAHNKE, Leonardo Francisco. **Curiosidades sobre serpentes.** [S.l.]: [s.n.]. 2005. Disponível em: <http://www.unisinos.br/_diversos/laboratorios/embriologia/_arquivos/curiosidades-serpentes.pdf>. Acesso em: 05 dez. 6 p.

RODRIGUES, Cinthia Kunze. **Aspectos clínicos e epidemiológicos dos acidentes por *Micrurus* registrados no Centro de Informações Toxicológicas de Santa Catarina - CIT/SC.** Santa Catarina: [s.n]. 2006.

ANEXOS

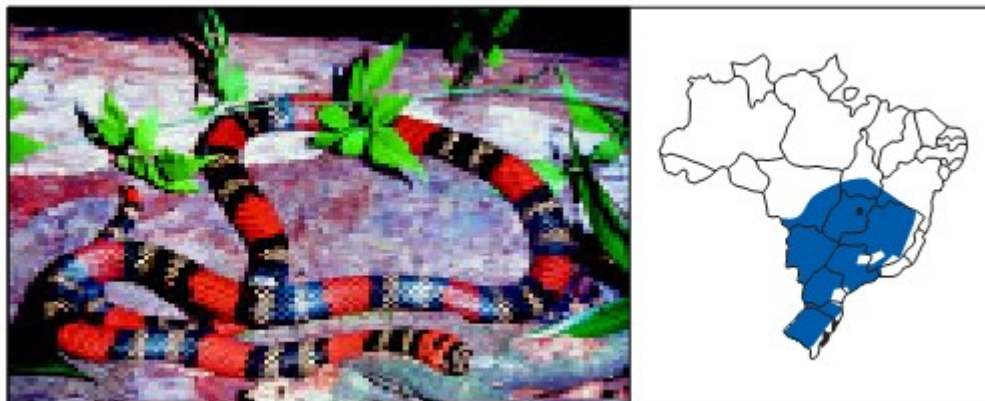
ANEXO A - Espécies principais de serpentes brasileiras e sua localização no Brasil.

Micrurus corallinus



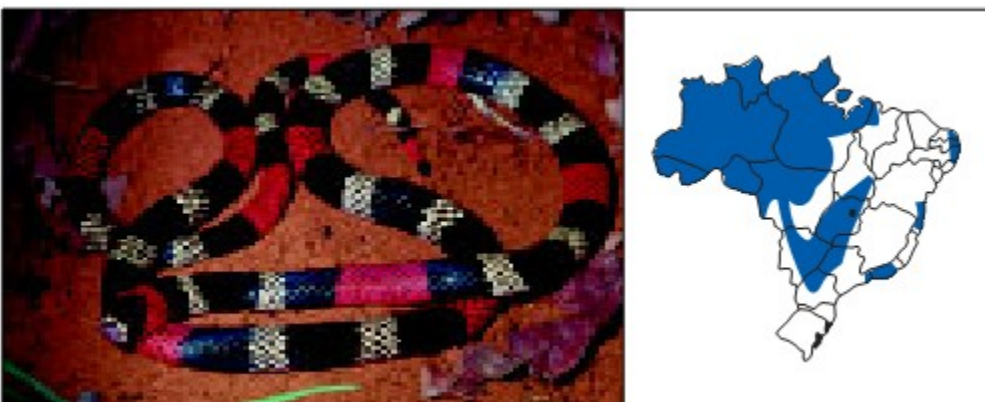
Fonte: FUNASA, 2001.

Micrurus frontalis



Fonte: FUNASA, 2001.

Micrurus lemniscatus



Fonte: FUNASA, 2001.