



## Alternativas terapêuticas para o tratamento dos acidentes ofídicos e suas reações adversas

Therapeutic alternatives for the treatment of snakebites and their adverse reactions

Alternativas terapéuticas para el tratamiento de las mordeduras de serpientes y sus reacciones adversas.

Ana Paula Diniz Soares<sup>1</sup>, Yracema Sthephanny Rabelo Aguiar Santos<sup>1</sup>, Eder Magalhães Silva Fialho<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Discutir as abordagens terapêuticas que minimizem os efeitos adversos à soroterapia. **Revisão Bibliográfica:** As picadas de cobras são uma das principais causas de envenenamento por animais no Brasil, com maior incidência na região Norte, envolvendo especialmente o gênero *Bothrops*. No Brasil, os acidentes ofídicos são frequentemente causados pelos gêneros *Crotalus*, *Bothrops*, *Lachesis* (família *Viperidae*) e *Micrurus* (família *Elapidae*). O tratamento eficaz requer rápida intervenção do manejo inicial até o atendimento hospitalar, onde soros heterólogos são aplicados, embora associados a alta incidência de reações alérgicas. Estudos investigam compostos fenólicos para neutralizar os efeitos do veneno das cobras, direcionando principalmente as áreas do sistema nervoso, cardiovascular, hemostático e de necrose tecidual. A avaliação da gravidade do envenenamento por serpentes é crucial, pois determina a conduta apropriada. Os sintomas neurotóxicos incluem ptose palpebral, oftalmoplegia e eventualmente paralisia bulbar e respiratória. **Considerações finais:** A avaliação clínica e epidemiológica do ofidismo no Brasil é essencial para compreender a frequência, distribuição, principais espécies e gravidade das picadas de serpentes no país. Nesse contexto, pesquisas promissoras investigam o potencial do ácido fenólico como nova abordagem terapêutica contra os efeitos das picadas de serpentes, ressaltando a necessidade de mais investigações para avaliar completamente sua eficácia e segurança. **Palavras-chave:** Ofidismo, Soroterapia, Complicações, Alternativa terapêutica, Ácidos fenólicos.

### ABSTRACT

**Objective:** Discuss therapeutic approaches that minimize the adverse effects of serotherapy. **Bibliographic Review:** Snake bites are one of the main causes of animal poisoning in Brazil, with a higher incidence in the North region, especially involving the genus *Bothrops*. In Brazil, snakebites are frequently caused by the genera *Crotalus*, *Bothrops*, *Lachesis* (family *Viperidae*) and *Micrurus* (family *Elapidae*). Effective treatment requires rapid intervention from initial management to hospital care, where heterologous serums are applied, although associated with a high incidence of allergic reactions. Studies investigate phenolic compounds to neutralize the effects of snake venom, targeting mainly the areas of the nervous, cardiovascular, hemostatic and tissue necrosis systems. Assessing the severity of snake envenomation is crucial as it determines appropriate management. Neurotoxic symptoms include eyelid ptosis, ophthalmoplegia and eventually bulbar and respiratory paralysis. **Final considerations:** The clinical and epidemiological assessment of snakebites in Brazil is essential to understand the frequency, distribution, main species and severity of snake bites in the country. In this context, promising research is investigating the potential of phenolic acid as a new therapeutic approach against the effects of snake bites, highlighting the need for further investigations to fully evaluate its efficacy and safety. **Key words:** Ophidism, Serum therapy, Complications, Therapeutic alternative, Phenolic acids.

<sup>1</sup> AFYA Faculdade de Ciências Médicas Santa Inês, Santa Inês – MA.

## RESUMEN

**Objetivo:** Discutir enfoques terapéuticos que minimicen los efectos adversos de la seroterapia. **Revisión bibliográfica:** Las mordeduras de serpientes son una de las principales causas de envenenamiento de animales en Brasil, con mayor incidencia en la región Norte, especialmente involucrando al género *Bothrops*. En Brasil, las mordeduras de serpientes son causadas frecuentemente por los géneros *Crotalus*, *Bothrops*, *Lachesis* (familia *Viperidae*) y *Micrurus* (familia *Elapidae*). El tratamiento efectivo requiere una intervención rápida desde el manejo inicial hasta la atención hospitalaria, donde se aplican sueros heterólogos, aunque asociado con una alta incidencia de reacciones alérgicas. Los estudios investigan compuestos fenólicos para neutralizar los efectos del veneno de serpiente, rumbo a las áreas de los sistemas nervioso, cardiovascular, hemostático y de necrosis tisular. Evaluar la gravedad del envenenamiento por serpientes es crucial ya que determina el manejo adecuado. Los síntomas neurotóxicos incluyen ptosis palpebral, oftalmoplejía y, finalmente, parálisis bulbar y respiratoria. Consideraciones finales: La evaluación clínica y epidemiológica de las mordeduras de serpientes en Brasil es fundamental para comprender la frecuencia, distribución, principales especies y gravedad de las mordeduras de serpientes en el país. En este contexto, una investigación prometedora está investigando el potencial del ácido fenólico como un nuevo enfoque terapéutico contra los efectos de las mordeduras de serpientes, destacando la necesidad de realizar más investigaciones para evaluar completamente su eficacia y seguridad.

**Palabras clave:** Ofidismo, Sueroterapia, Complicaciones, Alternativa terapéutica, Ácidos fenólicos.

## INTRODUÇÃO

Os acidentes ofídicos envolvem lesões resultantes de uma mordida de serpente, seja ela venenosa ou não, resultando em diferentes tipos de afecções. Nas mordidas de serpentes venenosas, ocorre a inoculação de uma substância tóxica, causando danos nos tecidos e provocando alterações fisiopatológicas locais ou sistêmicas com gravidade variável (VALDOLEIROS SR, et al., 2021).

Em escala global, entre 4,5 e 5,4 milhões de pessoas sofrem picadas de serpentes anualmente, e o número de óbitos reportados após essas ocorrências pode variar de 81.000 a 138.000 casos (ALCOBA G, et al., 2021). Por isso, desde 2017 o ofidismo entrou na lista das 20 doenças tropicais negligenciadas (DNTs) e um plano estratégico foi elaborado para reduzir as mortes em 50% até 2030 (RODRIGUEZ-CANSECO JM, et al., 2021). Segundo o Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SUS), entre 2015 e 2020, houve 1.351.976 acidentes por serpentes no Brasil, com maior incidência na faixa etária de 20 a 39 anos (SINAN, 2021).

Atualmente, a terapia recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para tratamento de acidentes ofídicos é a soroterapia. O Ministério da Saúde, desde 1986, tem sido responsável pela aquisição integral da produção de antivenenos dos quatro principais produtores nacionais: Instituto Butantan, Instituto Vital Brazil, Fundação Ezequiel Dias e Centro de Produção e Pesquisa de Imunobiológicos. Apesar de sua eficácia, esse método apresenta desafios, como acesso limitado em algumas regiões, eficácia reduzida na neutralização dos efeitos locais e exigência de baixas temperaturas para transporte e armazenamento, o que dificulta sua implementação em áreas rurais, além do alto custo associado e potenciais reações imunológicas adversas, como hipersensibilidade, anafilaxia e "doença do soro" (GREGO KF, et al., 2021).

Sendo assim, é crucial que durante a infusão e nas primeiras horas após a administração do soro, o paciente seja monitorado de maneira rigorosa, a fim de detectar precocemente possíveis reações adversas, tais como urticária, náuseas/vômitos, rouquidão e estridor laríngeo, broncoespasmo, hipotensão e choque (BRASIL, 2019). Nesse cenário, as plantas emergem como uma terapia complementar viável para acidentes ofídicos, pois contêm uma vasta gama de compostos bioativos, dentre eles, os ácidos fenólicos, que podem inibir as toxinas presentes no veneno (PONTES M, et al., 2021).

Esta revisão tem como objetivo fornecer uma visão abrangente e atualizada do potencial inibitório dos ácidos fenólicos contra a ação dos venenos ofídicos e seus efeitos no envenenamento, oferecendo insights para pesquisas futuras visando o desenvolvimento de tratamentos complementares para mordidas de cobra.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### Panorama dos acidentes com animais peçonhentos no Brasil

As serpentes desempenham um papel crucial no equilíbrio dos ecossistemas, porém, esse equilíbrio tem sido afetado principalmente pelas ações humanas, como o desmatamento. Esses animais são encontrados tanto em ambientes rurais quanto urbanos, o que contribui para os acidentes frequentes envolvendo serpentes e, muitas vezes, para sua exterminação (RULLI A, et al., 2023).

As picadas de cobras ocupam o terceiro lugar entre as causas mais comuns de envenenamento por animais no Brasil, ficando atrás dos escorpiões, que lideram como a principal causa, e das aranhas, que ocupam o segundo lugar. É importante ressaltar que as picadas de cobras têm uma incidência significativa na região Norte do país, especialmente em áreas dos estados de Roraima, Pará e Amapá. No entanto, devido à subnotificação, é possível que os números estejam subestimados (BISNETO PF, et al., 2020).

Na América Latina, o Brasil apresenta o maior número de acidentes com serpentes, com aproximadamente 22.000 casos por ano e uma letalidade de cerca de 0,45%. Esses incidentes são mais comuns em zonas rurais e regiões afastadas dos grandes centros urbanos. Os primeiros registros de serpentes peçonhentas no Brasil remontam ao período colonial, quando, em 1560, José de Anchieta fez observações clínico-epidemiológicas não sistematizadas sobre acidentes causados por jararacas, cascavéis e corais. No entanto, os primeiros dados epidemiológicos foram registrados e publicados por Vital Brazil ao levantar o número de óbitos por serpentes ocorridos no estado de São Paulo entre os anos de 1897 e 1900. Esses registros históricos são fundamentais para compreender a evolução do estudo e do combate aos acidentes com serpentes no Brasil (ARAÚJO S e ANDRADE E, 2019).

### Serpentes de interesse médico no Brasil

Na prática médica é necessário reconhecer o animal causador do acidente para indicar o melhor soro antiofídico para a espécie. Erros na identificação das serpentes podem resultar em condutas médicas inadequadas, pois diferentes espécies possuem venenos com composições e efeitos distintos (Quadro 1). Na maioria das vezes é difícil reconhecer a serpente apenas pelas características da lesão, mas é fundamental distinguir por meio dos sinais e sintomas clínicos de cada acidente. Os efeitos clínicos variam com a espécie, compreendendo os principais sintomas gerais (cefaleia, dor abdominal, choque, vômitos), sintomas locais (inchaço, bolha, dor, hemorragia) e sintomas sistêmicos (miotoxicidade, neurotoxicidade, toxicidade cardíaca e renal) (CAMPOS C, et al., 2023).

Para o reconhecimento, não é recomendada a captura da serpente devido aos riscos de um segundo acidente ofídico, assim, a fotografia surge como uma alternativa segura para tentar identificar a serpente. A correta identificação do animal não só contribui para um tratamento médico adequado, mas também auxilia na coleta de dados taxonômicos. Essas informações são essenciais para compreender a ecologia e epidemiologia do ofidismo, além de aprimorar o gerenciamento desse tipo de acidente (SILVA JÚNIOR DS, 2022).

Entre as principais serpentes peçonhentas responsáveis por acidentes em humanos no Brasil, incluem as espécies da família *Viperidae*, representadas pelos gêneros *Crotalus* (cascavel), *Bothrops* (jararaca) e *Lachesis* (surucucu), e as espécies da família *Elapidae*, representada por um único gênero, *Micrurus*, cujas espécies são conhecidas popularmente como corais-verdadeiras (CONCEIÇÃO MG, et al., 2023).

As cobras *Bothrops*, também chamadas de lanceolas, são o principal gênero de importância médica nas Américas Neotropicais. Estão envolvidas na maioria dos casos de envenenamento em estudos realizados no Brasil, Equador, Guiana Francesa, Colômbia, Argentina, Costa Rica e Panamá. Pertencente à família *Viperidae*, o gênero *Bothrops* compreende cerca de 50 espécies, amplamente distribuídas na América do Sul e Central (do sul do México à Argentina) e no Caribe. As principais espécies envolvidas em envenenamentos humanos são *B. atrox* na região amazônica, *B. asper* do sul do México ao oeste do Equador e Colômbia, e *B. jararaca* no sudeste do Brasil, Argentina e Paraguai. (LARRÉCHÉ, S. et al, 2021).

O gênero *Lachesis* é um gênero da família *Viperidae* encontrado em áreas remotas na América Central e do Sul. Seus membros compreendem as víboras mais longas do mundo, com adultos variando de 2 a 4,5 metros de comprimento. No Brasil, é encontrada apenas uma espécie, a *Lachesis muta*. Dentro desta espécie, há duas subespécies: a *Lachesis muta muta*, presente principalmente na Região Norte, e a *Lachesis muta rhombeata*, que pode ser encontrada em alguns remanescentes de Mata Atlântica e em algumas partes de florestas úmidas na Região Nordeste. Ambas são conhecidas popularmente como Surucucu-pico-de-jaca (SILVA L, 2020).

As cascavéis, do gênero *Crotalus*, são uma das serpentes mais temidas no Brasil, sendo a espécie *Crotalus durissus* a única encontrada em nosso território. Os acidentes causados por elas ocupam o segundo lugar em incidência no país, perdendo apenas para as serpentes do grupo *Bothrops*. Tais incidentes ocorrem com maior frequência em homens e trabalhadores rurais entre 20 e 49 anos. Encontradas principalmente nas regiões Nordeste e Sudeste, as cascavéis possuem uma cauda com guizo distintiva, que emite som quando agitada, servindo como advertência aos predadores. Embora não tenham o hábito de atacar, as cascavéis denunciam sua presença pelo ruído característico do guizo de suas caudas quando se sentem ameaçadas. (RULLI A, et al., 2023).

As serpentes do gênero *Micrurus* formam um grupo diversificado de elapídeos semifossoriais que frequentemente cavam para procurar alimento ou abrigo, mas também realizam muitas de suas atividades na superfície. Elas são distribuídas desde o sul dos Estados Unidos até a Argentina (BLANCO-CAMPOS NG, et al., 2023). Em comparação com outras cobras venenosas, como víboras e cascavéis, as cobras corais tendem a ser mais reclusas, preferindo fugir quando se sentem ameaçadas em vez de atacar. Essa natureza cautelosa resulta em poucos casos de envenenamento por esse gênero. No entanto, é importante ressaltar que descrições detalhadas dos efeitos locais e sistêmicos causados pelo veneno de diferentes espécies são essenciais para garantir tratamentos mais eficazes e para evitar diagnósticos errôneos, como confundir picadas de falsas cobras corais com as reais (GOUVEIA IS, et al., 2021).

**Quadro 1:** Principais efeitos locais e sistêmicos ocasionados por acidentes por cada gênero de serpente.

Acidentes por gênero	Efeitos locais	Efeitos sistêmicos
Acidente por <i>Bothrops</i>	Edema Formação de bolhas Dor Hemorragias Degeneração muscular Mionecrose	Hemorragia Insuficiência renal aguda. Hepatotoxicidade Insuficiência respiratória Edema pulmonar agudo
Acidente por <i>Crotalus</i>	Dor Edema Sangramento Necrose tecidual Equimose	Angioedema Hematêmese Hematoquezia Náuseas Vômitos Diarréia Dispneia Anafilaxia
Acidente por <i>Micrurus</i>	Dor Edema Formigamento ou dormência	Náuseas Vômitos Tontura Dor abdominal Fraqueza muscular progressiva Insuficiência respiratória
Acidente por <i>Lachesis</i>	Dor Edema Necrose Formigamento ou dormência	Sudorese profusa Cólica abdominal Náusea Vômitos recorrente Diarréia aquosa Hipotensão diastólica e sistólica Bradycardia sinusal Marcha descoordenada Lapsos de consciência

Fonte: CAVALCANTE JS, et al., 2023; HESSEL MM e MCANINCH AS, 2024; PATEL V, et al., 2024; SOUSA RD, et al., 2020.

### **Gravidade, morbidade e letalidade**

As toxinas de maior relevância no envenenamento humano abrangem aquelas que impactam os sistemas nervoso, cardiovascular, hemostático e provocam necrose tecidual. As manifestações clínicas geralmente se dividem em três categorias: neurotoxicidade, hemotoxicidade e danos teciduais, sendo estes últimos os principais responsáveis pela morbidade decorrente das picadas de cobra. Algumas toxinas podem ter efeitos combinados, ampliando o espectro de morbidades possíveis. A classificação como caso grave ocorre quando há manifestações sistêmicas, independentemente da apresentação local. A avaliação da gravidade do acidente é crucial durante o atendimento à vítima, pois orienta a conduta apropriada (SILVA JÚNIOR DS, 2022).

A ação neurotóxica das toxinas de serpentes se evidencia nas vítimas por meio de sintomas iniciais como ptose palpebral, oftalmoplegia externa e midríase. Essas manifestações progridem para afetar os músculos inervados pelos demais nervos cranianos e espinhais, culminando em paralisia bulbar e respiratória. Caso não evolua para insuficiência respiratória, a condição pode eventualmente resultar em paralisia flácida total (SILVA JÚNIOR DS, 2022).

Os efeitos miotóxicos apresentados pelas picadas de cobras podem causar danos musculares, resultando em dor, fraqueza, inchaço localizado e, em casos graves, rabdomiólise, que pode levar à insuficiência renal. Além disso, as toxinas podem interferir diretamente na contração muscular, levando à fraqueza e comprometimento da função muscular, resultando em dificuldades de movimento, paralisia temporária ou permanente (RESIERE D, et al., 2022).

Os efeitos hemotóxicos do veneno podem incluir distúrbios de coagulação, sangramento excessivo, diminuição do número de plaquetas e danos aos vasos sanguíneos, podendo resultar em hemorragias internas, hemorragias cerebrais e choque hipovolêmico, que podem ser fatais se não tratados adequadamente (SANTOS WS, et al., 2022).

Além disso, algumas toxinas podem causar danos locais significativos aos tecidos ao redor do local da picada, incluindo necrose tecidual, edema, inflamação, dor intensa e danos aos músculos, tendões e vasos sanguíneos. Se não tratados, esses danos podem levar a infecções secundárias, amputações e outras complicações graves (RESIERE D, et al., 2022).

### **Protocolo do atendimento inicial em pacientes com acidentes ofídicos**

O sucesso do tratamento dependerá da rapidez com que se inicia o cuidado com a vítima desde o atendimento fora do hospital, e da disponibilidade dos medicamentos adequados ao seu ingresso no ambiente hospitalar. As primeiras medidas gerais ao tratar uma vítima de picada de serpente incluem repouso, limpeza e curativo da ferida, elevação do membro afetado, estabelecimento de acesso venoso, controle da diurese, antibioticoterapia conforme necessário, profilaxia contra o tétano, além de analgésicos e medicação pré-soroterápica, se indicado (DABILGOU AA, et al., 2021).

O número de acidentes ofídicos em países de baixa renda é expressivo, com fragilidades em seus sistemas públicos de saúde, com profissionais de saúde com acesso limitado a exames laboratoriais. O teste de coagulação sanguínea pode ser empregado como um indicador para detectar a presença de toxicidade sistêmica, uma vez que a incapacidade de coagulação sanguínea é um sintoma de intoxicação sistêmica. A coagulação da amostra indica que o paciente provavelmente não foi afetado por uma intoxicação sistêmica hematotóxica. Por outro lado, se a coagulação não ocorrer, é presumido que o paciente tenha sido afetado por uma intoxicação sistêmica hematotóxica, sugerindo a necessidade de terapia específica (SILVA JÚNIOR DS, 2022).

### **Tratamento e reações adversas**

O tratamento do ofidismo é fundamentado na soroterapia antiveneno, uma intervenção que remonta ao final do século XIX, sendo espécie-específica e a dose calculada com base na gravidade do envenenamento (NOGUEIRA D, 2020). As imunoglobulinas antiveneno, conhecidas como soros heterólogos, foram incluídas

na lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial de Saúde, e a produção nacional foi iniciada com a implementação do Programa Nacional de Controle de Picadas de Cobra em 1986 (SANTANA C e OLIVEIRA M, 2020).

A terapia utiliza soros heterólogos, obtidos de animais doadores (principalmente equinos), inoculados com pequenas quantidades do veneno específico para estimular a produção de anticorpos. Apesar de eficiente na restauração dos fatores de coagulação, a soroterapia não reverte lesões locais ou mediadores inflamatórios, exigindo a dose calculada com base no volume de veneno inoculado e classificação de gravidade. Doses complementares podem ser indicadas, dependendo de critérios clínicos e laboratoriais, com a administração precoce essencial para bloquear o veneno antes da ligação aos tecidos, idealmente em até seis horas após o acidente (NOGUEIRA D, 2020).

A administração do antiveneno é intravenosa (IV), e o acompanhamento contínuo do paciente, verificando complicações locais e sistêmicas, é crucial. O tempo de coagulação é utilizado para avaliar a eficácia do soro antibotrópico, e doses adicionais podem ser necessárias se a coagulação permanecer incoagulável ou não normalizar após 24 horas (BRASIL, 2019).

A terapia antiofídica é associada a uma elevada incidência de reações alérgicas, decorrente da natureza heteróloga de suas proteínas. Estas reações, classificadas em imediatas (até duas horas), precoces (nas primeiras 24 horas) e tardias (dias a semanas após a administração), apresentam risco significativo, especialmente, as imediatas, devido às manifestações respiratórias e hemodinâmicas (BRASIL, 2014b).

Sob perspectiva da imunologia, as classificações englobam diferentes tipos de respostas. Isso inclui as reações pirogênicas, que são desencadeadas por endotoxinas, as reações mediadas por IgE com anticorpos IgE contra proteínas antiveneno, as reações não mediadas por IgE, cujos mecanismos ainda não estão completamente compreendidos, e as reações tardias induzidas por complexos formados por proteínas antiveneno e anticorpos IgM e IgG.

Evidências recentes indicam a relação entre reações mediadas por IgE e a presença de agregados e fragmentos Fc nos soros antiofídicos. Reações imediatas frequentemente envolvem tosse, prurido, urticária, taquicardia, vômito, náusea e cefaleia (incidência de 3-54%, dependendo de fatores variados). Cerca de 5% dos casos de reações imediatas evoluem para síndrome anafilática, enquanto a maioria das reações anafiláticas é resultante da ativação do complemento por agregados de IgG ou seus fragmentos (NOGUEIRA D, 2020).

As reações tardias, como a doença do soro e a reação de Arthus, apresentam manifestações moderadas e transitórias, incluindo cefaleia, febre, astenia, mialgia, dores articulares, exantemas e nefropatia com proteinúria. A doença do soro, desencadeada pela síntese de anticorpos contra imunoglobulinas ou outros componentes do antiveneno, manifesta-se entre uma e três semanas após o tratamento. A reação de Arthus, inflamação localizada, ocorre de seis a oito horas após a administração e persiste por dois a quatro dias (BRASIL, 2014b).

Portanto, a ampla variabilidade nas taxas de eventos adversos reflete não apenas a diversidade de soros e esquemas terapêuticos, mas também as diferenças regionais e a falta de padronização nos desfechos relatados, limitando a interpretação dos resultados devido à predominância de dados retrospectivos (NOGUEIRA D, 2020).

### **Terapia alternativa com ácido fenólico**

Os tratamentos atuais envolvem a administração de anticorpos produzidos por meio da hiperimunização de animais de grande porte, como equinos ou ovinos, com venenos de serpentes. Embora os antivenenos de origem animal sejam eficazes na neutralização dos efeitos sistêmicos e potencialmente letais dos venenos, sua eficácia na mitigação dos danos teciduais locais é limitada. Isso ocorre devido à rapidez com que esses danos ocorrem e ao atraso frequente na administração do antiveneno. Além disso, devido às reações adversas que os antivenenos podem induzir, sua administração requer equipe médica em hospitais ou clínicas, muitas vezes distantes do local da picada. Em algumas regiões, a disponibilidade e acessibilidade

dos antivenenos são limitadas, o que impede uma resposta eficaz ao envenenamento ofídico. A busca por novas terapias capazes de neutralizar as toxinas responsáveis pelos danos teciduais é um desafio considerável, dada a rapidez com que esses efeitos se manifestam e sua potencial irreversibilidade (BITTENBINDER MA, et al., 2024).

Estudos mostraram que metabólitos secundários isolados principalmente de plantas podem afetar claramente a homeostase humana, tornando-se a base para a produção de muitos fitoterápicos e no desenvolvimento de novos medicamentos. Atualmente, mais de 55% dos compostos medicinais são derivados de produtos naturais. Extratos, frações e isolados de plantas demonstraram a atividade inibitória de venenos de cobra, incluindo suas toxinas purificadas. Esses inibidores não apenas reduzem o dano tecidual local, mas também retardam a fácil difusão de toxinas sistêmicas e, portanto, aumentam o tempo de sobrevivência do paciente. Muitas comunidades indígenas e agrícolas utilizam os recursos disponíveis (geralmente plantas) como alternativa à terapia antiveneno, utilizando extratos, banhos ou infusões de plantas medicinais na tentativa de tratar ou minimizar os efeitos do veneno, como hemorragia e edema. Claramente, estudos etnobotânicos têm conseguido identificar plantas medicinais e compostos ativos que inibem a ação do veneno de cobra. Esse conhecimento tem sido utilizado para o desenvolvimento de terapias alternativas para tratar os efeitos do envenenamento por picada de cobra (GÓMEZ-BETANCUR I, et al., 2019).

Os ácidos fenólicos, compostos aromáticos que contêm um grupo ácido carboxílico, encontrados em várias fontes vegetais, possuem propriedades benéficas para saúde humana e são categorizados em ácidos hidroxibenzóicos e ácidos hidroxicinâmicos. Os ácidos hidroxibenzóicos possuem uma estrutura com sete átomos de carbono (C6-C1), enquanto os ácidos hidroxicinâmicos têm nove átomos de carbono (C6-C3) em sua estrutura (KUMAR N e GOEL N, 2019; RASHMI HB e NEGI PS, 2020).

Estudos indicam que esses compostos podem ser eficazes na inibição do veneno ou toxinas de diversas espécies de serpentes, que desempenham um papel crucial nos efeitos locais e sistêmicos do envenenamento (CARDOSO FF, et al., 2020; CESAR, et al., 2019; SALVADOR, et al., 2019). A utilização do ácido fenólico como terapia para picadas de cobras é uma abordagem que vem sendo explorada, dada sua variedade de substâncias com propriedades medicinais.

Esses ácidos interagem com enzimas de venenos, inibindo suas funções nocivas e prevenindo danos. O ácido 2-hidroxi-4-metoxibenzeno tem potencial adjuvante em soro contra Daboia russellii, reduzindo letalidade e hemorragias, e apresentando ação anti-inflamatória. O ácido elágico inibe toxicidade muscular em *B. jararacussu*. O ácido gálico inibe proteólise, edemas, hemorragias e necroses em *D. russellii* e *Crotalus durissus*. O ácido salicílico controla hemorragias e reduz mortalidade em *D. russellii* e *E. carinatus*. O ácido vanílico suprime atividades enzimáticas em *Bothrops* e *Crotalus*. Ácidos cafeico e ferúlico suprimem fosfolipase A2 e danos neuromusculares. O ácido romarínico inativa atividades hemorrágicas e enzimáticas em *B. jararacussu* e outras espécies (FERREIRA S, et al., 2022).

Essas moléculas demonstram atividade antioxidante ao neutralizar substâncias reativas de oxigênio e interagem com diversas enzimas, como hidrolases, oxidoredutases e isomerases. Além disso, muitos compostos fenólicos mostram capacidade de inibir a fosfolipase A2 contra uma variedade de venenos de serpentes. Os mecanismos pelos quais esses compostos atuam como antídotos contraveneno de cobra incluem a eliminação de radicais livres, a doação de hidrogênio, a neutralização de oxigênio singlete, a quelação de íons metálicos e até mesmo a interferência nos sítios ativos das toxinas do veneno ou nos receptores suscetíveis a ataques químicos (GÓMEZ-BETANCUR I, et al., 2019).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A avaliação clínica e epidemiológica do ofidismo no Brasil é essencial para compreender a frequência, distribuição, principais espécies e gravidade das picadas de serpentes no país. Novas abordagens terapêuticas, como o uso de ácidos fenólicos, têm surgido como promissoras para combater os efeitos das picadas, oferecendo uma possível alternativa terapêutica. No entanto, é importante ressaltar que mais pesquisas são necessárias para avaliar completamente sua eficácia e segurança antes de serem implementadas de forma generalizada.

## REFERÊNCIAS

1. ALCOBA G, et al. Novel transdisciplinary methodology for cross-sectional analysis of snakebite epidemiology at national scale. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(2):e0009023.
2. ARAÚJO S, ANDRADE E. Aspectos epidemiológicos dos acidentes ofídicos ocorridos no estado do Piauí, Nordeste do Brasil, entre os anos de 2003 e 2017. *Pesquisa e Ensino em Ciências Exatas e da Natureza*, 2019; 3 (2):154 p.
3. BLANCO-CAMPOS NG, et al. Historia natural de la serpiente de coral *Micrurus apiatus* (Jan, 1858) en la Península de Yucatán, México. *Gayana*, 2023; 87(2) 123-138.
4. BISNETO PF, et al. Coral snake bites in Brazilian Amazonia: Perpetrating species, epidemiology and clinical aspects. *Toxicon: official journal of the International Society on Toxinology*, 2020; 175: 7p.
5. BITTENBINDER MA, et al. Tissue damaging toxins in snake venoms: mechanisms of action, pathophysiology and treatment strategies. *Commun Biol*. 2024;7(1):358.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Acidentes ofídicos. [Brasília]: Ministério da Saúde. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/animais-peconhentos/acidentes-ofidicos>. Acessado em: 14 de janeiro de 2024.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. 3ª ed. Brasília, 2019. Disponível em: [https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_vigilancia\\_saude\\_3ed.pdf](https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_3ed.pdf). Acessado em: 15 de janeiro de 2024.
8. BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação. 3ª. Ed. Brasília, 254p. 2014b. Disponível em: [https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_vigilancia\\_epidemiologica\\_eventos\\_adversos\\_pos\\_vacinacao.pdf](https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_epidemiologica_eventos_adversos_pos_vacinacao.pdf). Acessado em: 15 de janeiro de 2024.
9. BRITO M, et al. Completeness of notifications of accidents involving venomous animals in the Information System for Notifiable Diseases: a descriptive study, Brazil, 2007-2019. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 2023;32:1-16.
10. CAMPOS C, et al. Perfil epidemiológico de acidentes com animais peçonhentos no estado do Maranhão. *Brazilian Journal Of Health Review*, 2023;6(3): 8853-8864.
11. CARDOSO FF, et al. Neutralização de uma proteína botrópica tipo PLA2 por ácido caftárico, um novo e potente inibidor da mictoricidade ofídica. *Bioquímica*, 2020;170:163-172.
12. CAVALGANTE JS, et al. Crosstalk of Inflammation and Coagulation in *Bothrops* Snakebite Envenoming: Endogenous Signaling Pathways and Pathophysiology. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023.
13. CESAR P, et al. Molecular interactions between *p*-coumaric acid and snake venom toxins. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2019; 125: 14594-14603.
14. CONCEIÇÃO MG, et al. O potencial terapêutico das toxinas ofídicas brasileiras e as pesquisas clínicas para o desenvolvimento de novos medicamentos. *Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo*, 2023; 68.
15. DABILGOU AA, et al. Hemorrhagic stroke following snake bite in Burkina Faso (West Africa). A case series. *Trop Dis Travel Med Vaccines*. 2021;7(1):25.
16. FERREIRA S, et al. The potential of phenolic acids in therapy against snakebites: A review, *Toxicon*, 2022; 208:1-12.
17. GÓMEZ-BETANCUR I, et al. Perspective on the Therapeutics of Anti-Snake Venom. *Molecules*. 2019;24(18):3276.
18. GOUVEIA IS, et al. Case report of a coral snake bite (*Micrurus ibiboboca*) in the state of Pernambuco, northeast Brazil. *Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR, Umuarama*, 2021;24:2.
19. GREGO KF, et al. Maintenance of venomous snakes in captivity for venom production at Butantan Institute from 1908 to the present: a scoping history. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*. 2021;27,e20200068.
20. HESSEL MM, MCANINCH SA. Coral Snake Toxicity. *StatPearls*, 2023.
21. KUMAR N, GOEL N. Ácidos fenólicos: moléculas naturais versáteis com aplicações terapêuticas promissoras. *Biotecnologia Rep*. 2019;24, e00370.
22. LARRÉCHÉ S, et al. Bleeding and thrombosis: Insights into pathophysiology of *Bothrops* venom-related hemostasis disorders. *International journal of molecular sciences*, 2021;22(17):9643.
23. NASCIMENTO J, et al. Acidente ofídico vítima que evoluiu para amputação transtibial no município de Santa Fé do Araguaia. *JNT- Facit Business and Technology Journal, Araguaína*, 2021;28(1): 228-240.
24. NOGUEIRA D. Análise do perfil de segurança clínica da soroterapia para acidentes ofídicos em um centro de referência em Minas Gerais . 2020. 108 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva – Área



- de concentração em Epidemiologia) - Instituto René Rachou. Fundação Oswaldo Cruz, Belo Horizonte, 2020; 108 p.
25. PATEL V, et al. Rattle Snake Toxicity. StatPearls, 2024.
  26. PONTES M, et al. Harpalyce brasiliensis Benth: A prolific source of bioactive flavonoids with antiophidic potential. Phytochemistry Letters, 2021; 41: 158-167.
  27. RASHMI HB, NEGI PS. Ácidos fenólicos de vegetais: uma revisão sobre estabilidade de processamento e benefícios para a saúde. Alimentos Res. Interno, 2020; 136, 109298.
  28. RESIERE D, et al. Inflammation and Oxidative Stress in Snakebite Envenomation: A Brief Descriptive Review and Clinical Implications. Toxins (Basel). 2022;14(11):802.
  29. RODRÍGUEZ-CANSECO JM, et al. Panorama epidemiológico de las mordeduras por serpientes en la península de Baja California, México (2003-2018). Gac Med Mex. 2021;157(6).
  30. RULLI A, et al. Incidência nacional de acidentes de crotalus sp e sua implicância nos casos graves de injúria renal aguda (IRA). Revista Foco, 2023;16:e3117.
  31. SANTANA C, OLIVEIRA M. Avaliação do uso de soros antivenenos na emergência de um hospital público regional de Vitória da Conquista (BA), Brasil. Ciência & Saúde Coletiva, 2020;25:869-878.
  32. SANTOS WS, et al. Proteomic analysis reveals rattlesnake venom modulation of proteins associated with cardiac tissue damage in mouse hearts. J Proteomics. 2022;258:104530.
  33. SILVA JÚNIOR DS. Acidentes ofídicos na população pediátrica em um hospital universitário no Norte do Brasil: uma proposta de ensino em saúde. Dissertação (Mestrado) – Curso de Programa de Pós-Graduação em Ensino, Ciências e Saúde. Universidade Federal do Tocantins, Palmas, 2022; 70 p.
  34. SILVA L. Análise dos constituintes de baixa massa molecular no veneno de Lachesis muta. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Toxinas de Interesse em Saúde) – Centro de Formação de Recursos Humanos para o SUS/SP. Instituto Butantan, São Paulo, 2020; 31 p.
  35. SINAN. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Funcionamento, 2021. Disponível em: <http://portalsinan.saude.gov.br/funcionamentos>. Acesso em: 13 jan. 2024.
  36. SOUSA RD, et al. A brief review on the natural history, venomics and the medical importance of bushmaster (Lachesis) pit viper snakes. Toxicon X, 2020: e100053.
  37. VALDOLEIROS SR, et al. Animais Venenosos em Território Português: Abordagem Clínica de Picadas e Mordeduras [Venomous Animals in the Portuguese Territory: Clinical Management of Bites and Stings]. Acta Med Port. 2021;34(11):784-795.