ReGeo ISSN: 2177-3246

# ENVENENAMENTO POR BOTHROPS ATROX: DA COMPOSIÇÃO DO VENENO AOS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS SISTÊMICOS E RENAIS

# ENVENOMATION BY BOTHROPS ATROX: FROM VENOM COMPOSITION TO SYSTEMIC AND RENAL PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS

# ENVENENAMIENTO POR BOTHROPS ATROX: DE LA COMPOSICIÓN DEL VENENO A LOS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS SISTÉMICOS Y RENALES

https://doi.org/10.56238/revgeov17n9-079

**Data de submissão:** 16/08/2026 **Data de publicação:** 16/09/2026

**Terentia Batista Sá de Norões**
Instituição: Universidade Regional do Cariri (URCA), Departamento de Medicina, Laboratório de Farmacologia e Química Molecular (LFQM), Departamento de Química Biológica, Universidade Regional do Cariri (URCA)

**Helena Serra Azul Monteiro**
Instituição: Universidade Federal do Ceará (UFC), Departamento de Fisiologia e Farmacologia

**Silvio Caetano Alves Júnior**
Instituição: Laboratório de Farmacologia e Química Molecular (LFQM), Departamento de Química Biológica, Universidade Regional do Cariri (URCA)

**Lucas Yure Santos da Silva**
Instituição: Laboratório de Farmacologia e Química Molecular (LFQM), Departamento de Química Biológica, Universidade Regional do Cariri (URCA)

**Thais Tavares Sampaio**
Instituição: Universidade Federal do Ceará (UFC), Departamento de Fisiologia e Farmacologia

**Diego Pinto de Oliveira**
Instituição: Laboratório de Farmacologia e Química Molecular (LFQM), Departamento de Química Biológica, Universidade Regional do Cariri (URCA)

**Ricardo Parente Garcia Vieira**
Instituição: Universidade Regional do Cariri (URCA), Departamento de Medicina

**Aretha Feitosa de Araújo**
Instituição: Universidade Regional do Cariri (URCA), Departamento de Medicina

## RESUMO

Bothrops atrox é uma das serpentes de maior importância médica na região amazônica, sendo responsável por parcela expressiva dos acidentes ofídicos registrados nessa região. Seu veneno apresenta elevada complexidade bioquímica e contém diferentes famílias de toxinas, incluindo metaloproteinases, serinoproteases, fosfolipases, oxidases, lectinas, desintegrinas e peptídeos bioativos, cujas ações integradas estão relacionadas às manifestações locais e sistêmicas do envenenamento. Esta revisão narrativa teve como objetivo integrar os conhecimentos atuais sobre a

composição do veneno de B. atrox, seus principais mecanismos fisiopatológicos e, particularmente, os mecanismos envolvidos no comprometimento renal. As evidências disponíveis demonstram que a ação simultânea das toxinas promove degradação da matriz extracelular, lesão endotelial, inflamação, estresse oxidativo, distúrbios hemostáticos e alterações da microcirculação e da regulação vascular. Entre as complicações sistêmicas, destaca-se a lesão renal aguda, cuja fisiopatologia é multifatorial e envolve alterações hemodinâmicas, redução da perfusão renal, disfunção endotelial e microvascular, distúrbios da coagulação, resposta inflamatória e possíveis efeitos nefrotóxicos diretos dos componentes do veneno. Evidências clínicas e experimentais reforçam que o comprometimento renal não pode ser atribuído exclusivamente à hipoperfusão sistêmica, indicando participação direta do veneno sobre a fisiologia e a estrutura renal. A integração desses mecanismos amplia a compreensão da nefrotoxicidade associada ao envenenamento por B. atrox e evidencia a necessidade de estudos voltados à identificação de biomarcadores precoces e de alvos capazes de contribuir para a prevenção e o manejo da lesão renal.

**Palavras-chave:** *Bothrops atrox*. Envenenamento. Lesão Renal Aguda. Nefrotoxicidade. Toxinologia.

**ABSTRACT**
Bothrops atrox is one of the snakes of greatest medical importance in the Amazon region, being responsible for a significant portion of snakebite accidents recorded in this region. Its venom presents high biochemical complexity and contains different families of toxins, including metalloproteinases, serine proteases, phospholipases, oxidases, lectins, disintegrins and bioactive peptides, whose integrated actions are related to local and systemic manifestations of envenomation. This narrative review aimed to integrate current knowledge about the composition of B. atrox venom, its main pathophysiological mechanisms and, particularly, the mechanisms involved in renal impairment. Available evidence demonstrates that the simultaneous action of toxins promotes extracellular matrix degradation, endothelial injury, inflammation, oxidative stress, hemostatic disorders and alterations in microcirculation and vascular regulation. Among the systemic complications, acute kidney injury stands out, whose pathophysiology is multifactorial and involves hemodynamic alterations, reduction of renal perfusion, endothelial and microvascular dysfunction, coagulation disorders, inflammatory response and possible direct nephrotoxic effects of venom components. Clinical and experimental evidence reinforces that renal impairment cannot be attributed exclusively to systemic hypoperfusion, indicating direct participation of venom on renal physiology and structure. The integration of these mechanisms broadens the understanding of nephrotoxicity associated with B. atrox envenomation and highlights the need for studies aimed at identifying early biomarkers and targets capable of contributing to the prevention and management of kidney injury.

**Keywords:** *Bothrops atrox*. Envenomation. Acute Kidney Injury. Nephrotoxicity. Toxinology.

**RESUMEN**
Bothrops atrox es una de las serpientes de mayor importancia médica en la región amazónica, siendo responsable de una porción significativa de los accidentes ofídicos registrados en esta región. Su veneno presenta alta complejidad bioquímica y contiene diferentes familias de toxinas, incluyendo metaloproteinasas, serinoproteasas, fosfolipasas, oxidasas, lectinas, desintegrinas y péptidos bioactivos, cuyas acciones integradas están relacionadas con las manifestaciones locales y sistémicas del envenenamiento. Esta revisión narrativa tuvo como objetivo integrar los conocimientos actuales sobre la composición del veneno de B. atrox, sus principales mecanismos fisiopatológicos y, particularmente, los mecanismos implicados en el compromiso renal. La evidencia disponible demuestra que la acción simultánea de las toxinas promueve degradación de la matriz extracelular, lesión endotelial, inflamación, estrés oxidativo, trastornos hemostáticos y alteraciones de la

microcirculación y la regulación vascular. Entre las complicaciones sistémicas, destaca la lesión renal aguda, cuya fisiopatología es multifactorial e implica alteraciones hemodinámicas, reducción de la perfusión renal, disfunción endotelial y microvascular, trastornos de la coagulación, respuesta inflamatoria y posibles efectos nefrotóxicos directos de los componentes del veneno. La evidencia clínica y experimental refuerza que el compromiso renal no puede atribuirse exclusivamente a la hipoperfusión sistémica, indicando la participación directa del veneno en la fisiología y estructura renal. La integración de estos mecanismos amplía la comprensión de la nefrotoxicidad asociada al envenenamiento por B. atrox y evidencia la necesidad de estudios dirigidos a la identificación de biomarcadores tempranos y blancos capaces de contribuir a la prevención y manejo de la lesión renal.

**Palabras clave:** *Bothrops atrox*. Envenenamiento. Lesión Renal Aguda. Nefrotoxicidad. Toxinología.

## 1 INTRODUÇÃO

Os acidentes ofídicos constituem um importante problema de saúde pública, especialmente em regiões tropicais, onde fatores ambientais, socioeconômicos e dificuldades de acesso aos serviços de saúde contribuem para a ocorrência e a gravidade dos envenenamentos. Na América Latina, serpentes do gênero *Bothrops* estão entre as principais responsáveis pelos acidentes ofídicos de importância médica. Nesse contexto, *Bothrops atrox* destaca-se como a espécie de maior relevância na região Amazônica, apresentando ampla distribuição e elevada participação nos acidentes registrados nesse bioma (MONTEIRO *et al*., 2020). A ocorrência desses acidentes está particularmente associada às populações rurais e às atividades desenvolvidas em áreas de floresta, agricultura e extrativismo, afetando predominantemente os membros inferiores e indivíduos em idade economicamente ativa (MOTA-DA-SILVA *et al*., 2019; MONTEIRO *et al.,* 2020).

Na Amazônia brasileira, os acidentes botrópicos apresentam forte relação com características ambientais e ocupacionais, ocorrendo predominantemente em áreas rurais e atingindo principalmente indivíduos do sexo masculino e em idade economicamente ativa. A elevada frequência desses envenenamentos está associada, entre outros fatores, à realização de atividades agrícolas e extrativistas, que favorecem o contato entre seres humanos e serpentes em seus habitats naturais (ALCÂNTARA *et al.*, 2018; MONTEIRO *et al.*, 2020). Em comunidades do Alto Juruá, na Amazônia Ocidental brasileira, 21,5% dos indivíduos entrevistados relataram histórico de acidentes ofídicos, sendo os acidentes atribuídos ao gênero *Bothrops* os mais frequentes e *B. atrox* a espécie mais mencionada, enquanto a maioria das vítimas era composta por homens residentes em áreas rurais e envolvidos principalmente com agricultura e extrativismo (SILVA *et al.*, 2023). Além da exposição ocupacional, a distribuição dos acidentes botrópicos na Amazônia é influenciada por fatores ecológicos e geográficos, incluindo características da cobertura vegetal, condições climáticas e transformações ambientais, demonstrando que a epidemiologia do envenenamento resulta de uma interação complexa entre a distribuição das serpentes, o ambiente e as atividades humanas (ALCÂNTARA *et al.*, 2018). Esse cenário é agravado pela extensão territorial da região Amazônica e pelas dificuldades de acesso aos serviços de saúde em populações rurais e remotas, fatores que podem retardar a administração do antiveneno e favorecer a ocorrência de complicações decorrentes do envenenamento (MONTEIRO *et al.*, 2020).

O envenenamento por *Bothrops atrox* caracteriza-se por um conjunto complexo de manifestações locais e sistêmicas, cuja intensidade pode variar de acordo com fatores relacionados à serpente, à composição e quantidade de veneno inoculado, às características individuais da vítima e ao intervalo entre o acidente e o atendimento médico. As manifestações locais surgem geralmente nos

primeiros minutos ou horas após a picada e incluem dor, edema, eritema, equimose e sangramento no local afetado, podendo evoluir, nos casos mais graves, para formação de bolhas, necrose tecidual, infecção secundária e síndrome compartimental. Esses efeitos podem resultar em comprometimento funcional prolongado e sequelas, constituindo importante causa de morbidade associada ao envenenamento botrópico (MONTEIRO *et al.,* 2020; ALBUQUERQUE BARBORA *et al*., 2023; SILVA *et al.*, 2024). Paralelamente ao dano local, o veneno de *B. atrox* pode desencadear importantes alterações sistêmicas, particularmente distúrbios hemostáticos caracterizados por coagulopatia, sangue incoagulável e manifestações hemorrágicas, incluindo sangramento gengival, hematúria, hematêmese e hemorragias em outros sítios. Nos casos graves, podem ocorrer hipotensão, choque e lesão renal aguda, evidenciando que os efeitos do envenenamento não se restringem ao local da picada, mas resultam da ação integrada de diferentes componentes do veneno sobre a coagulação, o sistema vascular e diferentes órgãos e tecidos (MENDONÇA-DA-SILVA *et al.*, 2017; MONTEIRO *et al.*, 2020).

A diversidade das manifestações clínicas observadas no envenenamento por *Bothrops atrox* está diretamente relacionada à natureza complexa e multifatorial de seu veneno, constituído por diferentes famílias de proteínas e peptídeos biologicamente ativos que atuam de forma isolada ou integrada sobre diversos sistemas fisiológicos. Estudos proteômicos demonstram que as metaloproteinases de veneno de serpente (SVMPs), as serinoproteases (SVSPs) e as fosfolipases $A_2$ ($PLA_2$) representam algumas das principais classes de toxinas presentes no veneno de *B. atrox*, acompanhadas por componentes como L-aminoácido oxidases (LAAOs), lectinas tipo C e proteínas semelhantes a lectinas tipo C, desintegrinas, proteínas secretoras ricas em cisteína (CRISPs), hialuronidases e peptídeos vasoativos (CALVETE *et al.*, 2011; MONTEIRO *et al.*, 2020; LOPES DE SOUZA *et al.*, 2023). A atuação concomitante desses componentes está relacionada a diferentes eventos fisiopatológicos, incluindo proteólise e dano tecidual, alterações da hemostasia, hemorragia, inflamação, citotoxicidade e distúrbios vasculares, contribuindo para a heterogeneidade das manifestações locais e sistêmicas observadas após o envenenamento. Vale ressaltar que a composição do veneno de *B. atrox* não é uniforme, podendo apresentar variações ontogenéticas, geográficas e individuais, capazes de modificar a abundância relativa das toxinas e suas atividades biológicas e, consequentemente, contribuir para diferenças na apresentação clínica e na gravidade dos acidentes (GUÉRCIO *et al*., 2006; CALVETE *et al.*, 2011; MONTEIRO *et al*., 2020).

Entre as repercussões sistêmicas do envenenamento botrópico, o comprometimento renal merece particular atenção por sua associação com maior gravidade clínica, necessidade de terapia renal substitutiva e risco de desfechos desfavoráveis. A lesão renal aguda (LRA) constitui uma complicação

reconhecida dos acidentes causados por serpentes do gênero *Bothrops* e apresenta fisiopatologia multifatorial, envolvendo alterações hemodinâmicas e redução da perfusão renal, distúrbios da coagulação e da microcirculação, resposta inflamatória sistêmica, além da possível ação direta de componentes do veneno sobre estruturas glomerulares, tubulares e vasculares renais (PINHO *et al*., 2008; ALBUQUERQUE *et al.*, 2013). Especificamente nesses envenenamento, evidências clínicas reforçam a relevância dessa complicação. Em uma coorte de 127 pacientes vítimas de envenenamento na Amazônia brasileira, 38,6% desenvolveram LRA, e as concentrações plasmáticas do veneno apresentaram correlação positiva com os maiores níveis séricos de creatinina observados durante a hospitalização, sugerindo participação direta ou indireta, e potencialmente dependente da carga de veneno, na patogênese da disfunção renal (BRASILEIRO-MARTINS *et a*l., 2022). Além disso, alterações da resposta inflamatória parecem acompanhar o comprometimento renal, tendo sido observados níveis elevados de quimiocinas em pacientes que desenvolveram LRA após envenenamento botrópico, apontando para a possível participação de mecanismos imunoinflamatórios na instalação e progressão da lesão (NEVES *et al.*, 2022). Estudos experimentais com veneno de *B. atrox* também demonstram alterações da hemodinâmica e da função renal, incluindo modificações na pressão de perfusão, resistência vascular renal, fluxo urinário e filtração glomerular, acompanhadas de alterações histológicas, reforçando a hipótese de que a disfunção renal resulta da interação entre efeitos sistêmicos e ações do veneno sobre o próprio tecido renal (NORÕES *et al*., 2025).

Apesar dos avanços alcançados nas últimas décadas na caracterização do veneno de *Bothrops atrox* e na compreensão das manifestações clínicas do envenenamento, importantes aspectos de sua fisiopatologia permanecem incompletamente esclarecidos. Mais recentemente, a caracterização funcional de diferentes frações do veneno evidenciou que determinadas classes de toxinas apresentam relevante atividade citotóxica e capacidade de comprometer a integridade celular, reforçando a necessidade de compreender como a ação conjunta desses componentes contribui para o dano tecidual e para as manifestações sistêmicas do envenenamento (LOPES DE SOUZA *et al.,* 2023). No contexto renal, embora estudos clínicos e experimentais tenham demonstrado a ocorrência de LRA, alterações funcionais e participação de mediadores inflamatórios, os mecanismos responsáveis pelo comprometimento renal ainda não estão completamente definidos, particularmente quanto à contribuição relativa dos efeitos sistêmicos e da ação direta das toxinas sobre o tecido renal (BRASILEIRO-MARTINS *et al.*, 2022; NORÕES *et al*., 2025). Nesse contexto, torna-se relevante integrar as evidências disponíveis sobre a composição do veneno de *B. atrox*, seus mecanismos fisiopatológicos e suas repercussões sistêmicas e renais. Assim, esta revisão tem como objetivo analisar criticamente o conhecimento disponível sobre o envenenamento por *B. atrox*, com ênfase na relação

entre a composição do veneno, os mecanismos responsáveis pelas alterações sistêmicas e a fisiopatologia da lesão renal, bem como identificar lacunas no conhecimento que possam orientar futuras investigações e estratégias terapêuticas.

## 2 *BOTHROPS ATROX*: DISTRIBUIÇÃO, IMPORTÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA E CARACTERÍSTICAS DO ENVENENAMENTO

*Bothrops atrox* (Linnaeus, 1758), popularmente conhecida como jararaca-da-Amazônia, surucucu ou jararaca, pertence à família Viperidae e representa uma das espécies de serpentes peçonhentas de maior importância médica na América do Sul. Sua distribuição geográfica abrange ampla área da Bacia Amazônica, incluindo Brasil, Bolívia, Peru, Equador, Colômbia, Venezuela, Guianas e Suriname, ocupando diferentes ambientes florestais e áreas antropizadas. No Brasil, sua ocorrência concentra-se principalmente na Região Norte, onde é considerada a principal responsável pelos acidentes ofídicos registrados na Amazônia Legal. Sua elevada abundância, ampla distribuição e capacidade de adaptação a diferentes ambientes explicam, em grande parte, sua expressiva participação nos acidentes envolvendo serpentes peçonhentas (CAMPBELL; LAMAR, 2004; MONTEIRO *et al*., 2020).

Além de sua ampla distribuição geográfica, *B. atrox* apresenta características ecológicas que favorecem o contato frequente com populações humanas. Trata-se de uma espécie predominantemente terrestre, de hábitos crepusculares e noturnos, encontrada em ambientes de floresta primária, florestas secundárias, áreas agrícolas e regiões submetidas à intensa modificação ambiental. Como descrito anteriormente, os acidentes causados por essa serpente apresentam expressiva relevância clínica e embora a maioria dos pacientes apresente dor intensa, edema e alterações hemorrágicas restritas ao membro acometido, parte dos casos evolui com distúrbios da coagulação, manifestações hemorrágicas sistêmicas, hipotensão, choque e lesão renal aguda, podendo resultar em incapacidade permanente ou óbito quando o tratamento é retardado. A gravidade do envenenamento depende de múltiplos fatores, incluindo idade e tamanho da serpente, quantidade de veneno inoculado, local da picada, condições clínicas da vítima e intervalo entre o acidente e a administração do soro antiveneno (GUTIÉRREZ *et al.*, 2009; MONTEIRO *et al*., 2020).

Outro aspecto que contribui para a complexidade do envenenamento por essa serpente é a expressiva variabilidade biológica observada entre diferentes populações da espécie. Estudos demonstram que fatores ontogenéticos, geográficos, ambientais e até mesmo individuais influenciam significativamente a composição do veneno, modificando a abundância relativa de diferentes famílias de toxinas e, consequentemente, suas atividades biológicas. Essas variações podem refletir em

diferenças na intensidade das manifestações clínicas, na resposta inflamatória, nos distúrbios da coagulação e na ocorrência de complicações sistêmicas, incluindo o comprometimento renal. Dessa forma, compreender a variabilidade do veneno constitui etapa fundamental para interpretar os mecanismos fisiopatológicos do envenenamento (GUÉRCIO *et al*., 2006; CALVETE *et al*., 2011; MONTEIRO *et al*., 2020).

## 3 COMPOSIÇÃO BIOQUÍMICA E VARIABILIDADE DO VENENO DE BOTHROPS ATROX

O veneno de *Bothrops atrox* constitui uma secreção biológica altamente complexa, composta predominantemente por proteínas e peptídeos bioativos que atuam de forma coordenada sobre diferentes sistemas fisiológicos (tabela 1). Nas últimas duas décadas, o desenvolvimento de abordagens proteômicas ampliou significativamente o conhecimento sobre sua composição, revelando um repertório diversificado de toxinas responsáveis pelas manifestações observadas durante o envenenamento. Embora a composição qualitativa do veneno seja relativamente conservada, a abundância relativa das diferentes famílias de toxinas pode variar substancialmente entre populações, indivíduos e estágios de desenvolvimento da serpente, contribuindo para a diversidade clínica observada em vítimas de acidentes botrópicos (CALVETE *et al.*, 2011; GUÉRCIO *et al*., 2006; MONTEIRO *et al*., 2020).

Tabela 1.

| Família de toxinas | Principais efeitos biológicos | Possível participação na LRA |
|---|---|---|
| SVMPs | Hemorragia, proteólise | Alteração microvascular |
| SVSPs | Coagulação | Isquemia |
| $PLA_2$ | Inflamação, miotoxicidade | Citotoxicidade tubular |
| LAAOs | ROS, apoptose | Estresse oxidativo |
| Lectinas/Snaclecs | Plaquetas | Microtrombose |
| BPPs | Bradicinina/ECA | Hemodinâmica renal |

Fonte: Elaborada pelos autores

Estudos de venômica demonstram que as metaloproteinases de veneno de serpente (Snake Venom Metalloproteinases, SVMPs) representam a principal classe proteica presente no veneno de *B. atrox*, correspondendo a aproximadamente um terço do conteúdo proteico total, seguidas pelas serinoproteases (Snake Venom Serine Proteinases, SVSPs) e pelas fosfolipases $A_2$ ($PLA_2$). Outras famílias de proteínas biologicamente relevantes incluem L-aminoácido oxidases (LAAOs), lectinas do

tipo C (CTLs), proteínas semelhantes às lectinas tipo C (Snaclecs), desintegrinas, proteínas secretoras ricas em cisteína (CRISPs), hialuronidases, fosfodiesterases, 5'-nucleotidases e peptídeos potencializadores da bradicinina (Bradykinin-Potentiating Peptides, BPPs). Embora algumas dessas famílias estejam presentes em menores proporções, sua elevada atividade biológica faz com que exerçam papel importante na patogênese do envenenamento e na modulação de diferentes vias fisiológicas (CALVETE *et al*., 2011; MONTEIRO *et al.*, 2020;LOPES DE SOUZA *et al.,* 2023).

A interação entre essas diferentes classes de toxinas confere ao seu veneno elevada complexidade funcional e em vez de atuarem de maneira isolada, seus componentes estabelecem relações sinérgicas capazes de potencializar processos patológicos. Dessa forma, compreender a função biológica de cada família de toxinas representa um passo fundamental para explicar os mecanismos fisiopatológicos do envenenamento botrópico e identificar potenciais alvos para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e de moléculas bioativas de interesse farmacológico (GUTIÉRREZ *et al.*, 2009; CALVETE *et al*., 2011; MONTEIRO *et al.*, 2020).

## 3.1 PROTEÍNAS PROTEOLÍTICAS E SEUS EFEITOS BIOLÓGICOS

As proteínas proteolíticas constituem a fração funcional mais abundante e biologicamente relevante do veneno de *Bothrops atrox*, desempenhando papel central na fisiopatologia do envenenamento. Esse grupo é composto principalmente pelas metaloproteinases (SVMPs) e pelas serinoproteases (SVSPs), responsáveis por grande parte das alterações hemorrágicas, vasculares e hemostáticas observadas após a inoculação do veneno. A elevada atividade proteolítica dessas enzimas promove degradação de proteínas da matriz extracelular, alterações da integridade vascular, ativação ou inibição de fatores da coagulação e intensa remodelação do microambiente tecidual, contribuindo tanto para as manifestações locais quanto para os efeitos sistêmicos do envenenamento (CALVETE *et al*., 2011; FOX; SERRANO, 2005; MONTEIRO *et al*., 2020).

As SVMPs representam quantitativamente a principal família de toxinas do veneno de *B. atrox* e pertencem à família das reprolisinas, sendo classificadas em diferentes grupos estruturais. Essas enzimas apresentam elevada afinidade por proteínas da matriz extracelular e da membrana basal dos vasos sanguíneos, promovendo degradação de colágeno tipo IV, laminina, fibronectina e outras glicoproteínas estruturais. Como consequência, ocorre perda da integridade da parede vascular, aumento da permeabilidade capilar e desenvolvimento de hemorragias locais e sistêmicas, consideradas uma das principais características dos acidentes botrópicos. Além disso, as SVMPs participam da ativação de citocinas, quimiocinas e metaloproteinases endógenas, amplificando a

resposta inflamatória e o dano tecidual (FOX; SERRANO, 2005; GUTIÉRREZ *et al*., 2016; MONTEIRO *et al.*, 2020).

Outro aspecto relevante das SVMPs é sua capacidade de interferir na microcirculação e na homeostase vascular. A degradação da matriz extracelular e das junções endoteliais favorece extravasamento plasmático, edema e redução da perfusão tecidual, fenômenos que podem contribuir para o desenvolvimento de isquemia local e disfunção orgânica. No rim, alterações da microcirculação associadas à ação dessas toxinas têm sido apontadas como um dos mecanismos envolvidos na fisiopatologia da lesão renal aguda, atuando em conjunto com alterações hemodinâmicas sistêmicas e outros componentes do veneno (YOSHIDA *et al*., 2020; BRASILEIRO-MARTINS *et al.*, 2022; NORÕES *et al.*, 2025).

As serinoproteases (SVSPs) constituem a segunda principal família de enzimas proteolíticas do veneno botrópico e apresentam ampla diversidade funcional. Muitas dessas proteínas exibem atividade semelhante à trombina, sendo capazes de clivar o fibrinogênio e modificar diferentes etapas da cascata de coagulação. Entretanto, ao contrário da trombina fisiológica, a formação de fibrina produzida por diversas SVSPs origina coágulos instáveis, rapidamente degradados, favorecendo o consumo de fatores da coagulação e a instalação de coagulopatias características do envenenamento botrópico. Outras SVSPs atuam sobre fatores V, VIII, XIII e proteínas do sistema fibrinolítico, podendo desencadear tanto estados pró-coagulantes quanto anticoagulantes, dependendo de sua especificidade enzimática (MARKLAND, 1998; SERRANO; MAROUN, 2005; PETRETSKI *et al*., 2000). A interação entre essas duas famílias de toxinas explica, em grande parte, a elevada frequência de manifestações hemorrágicas observadas em vítimas de acidentes por *B. atrox*, além de contribuir para alterações da perfusão tecidual e para o comprometimento funcional de diferentes órgãos, incluindo os rins.

## 3.2 TOXINAS CITOTÓXICAS E INFLAMATÓRIAS

Além das proteínas proteolíticas, o veneno de *Bothrops atrox* contém importantes toxinas envolvidas na indução da resposta inflamatória e do dano celular, destacando-se as fosfolipases $A_2$ ($PLA_2$), as L-aminoácido oxidases (LAAOs) e as hialuronidases. Embora apresentem mecanismos de ação distintos, essas moléculas atuam de forma sinérgica na amplificação da inflamação, da citotoxicidade e da destruição tecidual, contribuindo significativamente para o desenvolvimento do edema, da miotoxicidade e da necrose observados após o envenenamento botrópico (GUTIÉRREZ; LOMONTE, 2013; MONTEIRO *et al.*, 2020).

As fosfolipases $A_2$ constituem uma das famílias de toxinas mais estudadas em venenos botrópicos devido à sua ampla diversidade funcional. Essas enzimas hidrolisam fosfolipídios de membranas celulares, promovendo desestabilização da bicamada lipídica e liberação de ácido araquidônico, precursor de importantes mediadores inflamatórios, como prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos. Consequentemente, desencadeiam intenso processo inflamatório caracterizado por aumento da permeabilidade vascular, edema, recrutamento de leucócitos e liberação de citocinas pró-inflamatórias. Algumas isoformas apresentam atividade miotóxica expressiva mesmo na ausência de atividade catalítica, provocando lesão direta de fibras musculares e contribuindo para necrose local (LOMONTE; GUTIÉRREZ, 2011; GUTIÉRREZ; LOMONTE, 2013).

As L-aminoácido oxidases (LAAOs) são flavoproteínas responsáveis pela desaminação oxidativa de aminoácidos, produzindo peróxido de hidrogênio como subproduto da reação enzimática. A geração de espécies reativas de oxigênio faz dessas proteínas importantes indutoras de estresse oxidativo, apoptose e necrose celular. Além de seus efeitos citotóxicos, as LAAOs exercem atividade antimicrobiana, modulam a resposta inflamatória e participam do recrutamento de células do sistema imune, ampliando o dano tecidual induzido pelo veneno (DU; CLEMETSON, 2002; IZIDORO *et al.*, 2014).

As hialuronidases, por sua vez, são frequentemente denominadas “fatores de disseminação”, devido à capacidade de hidrolisar o ácido hialurônico presente na matriz extracelular. A degradação desse componente reduz a viscosidade do tecido conjuntivo e facilita a difusão das demais toxinas através dos tecidos, potencializando seus efeitos locais e sistêmicos. Embora presentes em menores concentrações quando comparadas às SVMPs e $PLA_2$, exercem papel importante na rápida propagação do veneno e na intensificação do processo inflamatório e do edema (KEMPARAJU; GIRISH, 2006). Assim, juntas, $PLA_2$, LAAOs e hialuronidases atuam de forma complementar às proteínas proteolíticas, ampliando o dano celular, a inflamação e a disseminação das toxinas pelo organismo. Essa interação contribui para a elevada complexidade fisiopatológica do envenenamento por *B. atrox* e constitui um dos principais fatores responsáveis pela progressão das lesões locais para alterações sistêmicas potencialmente graves.

### 3.3 PROTEÍNAS MODULADORAS DA HEMOSTASIA E DA FUNÇÃO VASCULAR

Além das proteínas proteolíticas e das toxinas citotóxicas, o veneno de *B. atrox* contém diversas moléculas capazes de modular a hemostasia, a integridade endotelial e a função vascular, desempenhando papel fundamental na fisiopatologia do envenenamento. Entre essas destacam-se as lectinas tipo C (C-type lectins, CTLs), as proteínas semelhantes às lectinas tipo C (Snake C-type lectin-

like proteins, Snaclecs), as desintegrinas, as proteínas secretoras ricas em cisteína (Cysteine-Rich Secretory Proteins, CRISPs), além de enzimas como fosfodiesterases e nucleotidases. Embora essas proteínas estejam presentes em menores concentrações, exercem importantes funções regulatórias sobre a agregação plaquetária, a coagulação sanguínea, a permeabilidade vascular e a microcirculação, potencializando os efeitos desencadeados (CALVETE *et al.*, 2011; MONTEIRO *et al.,* 2020).

As lectinas tipo C e as Snaclecs constituem um grupo altamente especializado de proteínas não enzimáticas que interagem com receptores presentes na superfície das plaquetas e das células endoteliais. Dependendo de sua especificidade molecular, essas proteínas podem estimular ou inibir a agregação plaquetária, interferir na adesão celular, modificando diferentes etapas da cascata de coagulação. Algumas toxinas apresentam elevada afinidade por receptores plaquetários, como GPIb, GPVI e integrina α2β1, alterando mecanismos de ativação, adesão e formação do tampão hemostático. Dessa forma, contribuem tanto para o desenvolvimento de estados pró-coagulantes quanto para distúrbios hemorrágicos observados durante o envenenamento botrópico (CLEMETSON, 2010; GUTIÉRREZ *et al.*, 2017).

As desintegrinas representam outro importante grupo funcional do veneno botrópico. Essas pequenas proteínas são capazes de se ligar às integrinas expressas em plaquetas, células endoteliais e leucócitos, modulando processos de adesão celular, migração leucocitária e interação célula-matriz extracelular. A inibição da agregação plaquetária mediada por determinadas desintegrinas, associada ao comprometimento estrutural promovido pelas metaloproteinases, contribui para o desequilíbrio hemostático característico do envenenamento por *Bothrops*. Além disso, por interferirem na sinalização celular e na angiogênese, essas moléculas têm despertado interesse como potenciais modelos para o desenvolvimento de agentes antitrombóticos e antineoplásicos (CALVETE, 2013; MCLEAN *et al.,* 2008).

As proteínas secretoras ricas em cisteína (CRISPs), embora menos abundantes, também participam da fisiopatologia por meio da modulação da função vascular e da excitabilidade celular. Estudos sugerem que essas proteínas podem interferir em canais iônicos dependentes de cálcio e potássio presentes em células musculares lisas vasculares, contribuindo para alterações do tônus vascular e da resposta inflamatória. Em conjunto com as fosfodiesterases e as nucleotidases, que promovem degradação de nucleotídeos extracelulares e modificam a disponibilidade local de ATP, ADP e adenosina, essas proteínas participam da regulação da agregação plaquetária, da permeabilidade vascular e da microcirculação, potencializando os distúrbios hemodinâmicos induzidos pelo veneno (AIRD, 2002; CALVETE *et al.,* 2011).

Em síntese, a atuação integrada dessas diferentes proteínas moduladoras amplia significativamente a complexidade fisiopatológica do envenenamento por *B. atrox*. Ao interferirem simultaneamente na coagulação, na função endotelial, na agregação plaquetária e na perfusão microvascular, essas toxinas estabelecem um ambiente favorável ao desenvolvimento de hemorragias, isquemia tecidual e disfunção orgânica. No contexto da LRA, alterações da microcirculação glomerular e da perfusão cortical, associadas aos distúrbios hemostáticos induzidos por essas proteínas, podem contribuir para a instalação e progressão do dano renal observado em pacientes e modelos experimentais.

## 3.4 PEPTÍDEOS BIOATIVOS E POTENCIAL FARMACOLÓGICO

O veneno de *Bothrops atrox* também contém diversos peptídeos biologicamente ativos que desempenham importante papel na modulação da função cardiovascular e da resposta vascular. Entre esses, destacam-se os peptídeos potencializadores da bradicinina (Bradykinin-Potentiating Peptides, BPPs), pequenas moléculas ricas em prolina que, apesar de não apresentarem atividade enzimática própria, exercem profunda influência sobre mecanismos reguladores da pressão arterial e da homeostase vascular. Estudos proteômicos recentes demonstram que esses peptídeos estão entre os componentes de maior abundância em venenos de serpentes da família Viperidae, evidenciando sua importância biológica e farmacológica (CALVETE *et al.*, 2011; ITO *et al*., 2023).

O interesse científico pelos BPPs teve início após a descoberta da bradicinina por Rocha e Silva, Beraldo e Rosenfeld em 1949, identificada como um potente peptídeo vasodilatador liberado durante a ação de venenos botrópicos sobre proteínas plasmáticas (ROCHA E SILVA *et al.*, 1949). Duas décadas mais tarde, Ferreira e colaboradores demonstraram que o veneno de *Bothrops jararaca* continha peptídeos capazes de potencializar os efeitos da bradicinina por meio da inibição da enzima conversora da angiotensina (ECA), reduzindo simultaneamente a degradação da bradicinina e a formação de angiotensina II. Essa descoberta estabeleceu um dos mais importantes marcos da farmacologia moderna, culminando no desenvolvimento do captopril, primeiro inibidor da ECA utilizado clinicamente no tratamento da hipertensão arterial e da insuficiência cardíaca (FERREIRA *et al.,* 1970; FERREIRA *et al*., 1995).

Além da modulação do sistema renina-angiotensina, evidências experimentais sugerem que os BPPs podem atuar em diferentes vias relacionadas à homeostase vascular, incluindo a potencialização da produção de óxido nítrico (NO), o aumento da biodisponibilidade de mediadores vasodilatadores e a modulação da função endotelial. Essas ações contribuem para redução da resistência vascular periférica, melhora da perfusão tecidual e controle da pressão arterial, embora seus efeitos possam

variar conforme a estrutura molecular de cada peptídeo e o contexto fisiológico analisado (CAMARGO *et al.,* 2012; MOURA *et al.*, 2023). A interação entre bradicinina, NO e endotélio constitui um dos principais mecanismos responsáveis pelos efeitos vasculares desencadeados por esses peptídeos, despertando interesse crescente no desenvolvimento de novas moléculas com potencial aplicação no tratamento de doenças cardiovasculares e inflamatórias.

Com base nisto, embora grande parte do conhecimento disponível tenha sido obtida a partir de estudos envolvendo *Bothrops jararaca*, investigações recentes demonstram que outras espécies de Viperidae, incluindo *Lachesis muta* e *Bothrops atrox*, também apresentam importante diversidade de peptídeos vasoativos. A caracterização desses componentes amplia a compreensão da evolução funcional dos venenos de serpentes e reforça seu potencial como fonte de novos candidatos farmacológicos. Logo, os BPPs representam um dos exemplos mais emblemáticos de como moléculas originalmente envolvidas na estratégia de predação e defesa das serpentes podem ser transformadas em ferramentas terapêuticas de grande impacto para a medicina moderna (MOURA *et al.*, 2023; FOX; SERRANO, 2008).

A compreensão da diversidade estrutural e funcional desses peptídeos transcende o interesse toxicológico, estabelecendo uma interface entre toxinologia, farmacologia e descoberta de fármacos. O sucesso do desenvolvimento dos inibidores da ECA demonstra que os venenos de serpentes constituem uma fonte singular de compostos bioativos, incentivando a investigação de novos peptídeos capazes de modular vias relacionadas à função vascular, inflamação, coagulação e lesão de órgãos-alvo, incluindo o rim.

## 4 MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS ENVOLVIDOS NO ENVENENAMENTO POR BOTHROPS ATROX

A fisiopatologia do envenenamento por *Bothrops atrox* resulta da ação simultânea e altamente integrada de diferentes classes de toxinas presentes no veneno. Ao contrário do que ocorre com toxinas isoladas, os componentes do veneno botrópico atuam de maneira sinérgica, estabelecendo uma complexa rede de interações capaz de amplificar seus efeitos biológicos. Logo após a inoculação, metaloproteinases, serinoproteases, fosfolipases $A_2$, L-aminoácido oxidases, lectinas tipo C, desintegrinas e diversos peptídeos bioativos passam a interagir com proteínas da matriz extracelular, células endoteliais, plaquetas, leucócitos e diferentes componentes da coagulação. Essa atuação coordenada desencadeia uma cascata de eventos locais e sistêmicos caracterizada por degradação tecidual, resposta inflamatória exacerbada, alterações da permeabilidade vascular, distúrbios hemostáticos e comprometimento da microcirculação, cuja intensidade depende não apenas da

quantidade de veneno inoculado, mas também da composição específica do veneno e da susceptibilidade do hospedeiro (FOX; SERRANO, 2005; GUTIÉRREZ *et al.,* 2017; MONTEIRO *et al.*, 2020).

Um dos eventos iniciais mais importantes desencadeados é a rápida degradação da matriz extracelular e o comprometimento da integridade do endotélio vascular, processo mediado predominantemente pelas metaloproteinases. A proteólise desses componentes promove desorganização da arquitetura vascular, perda da adesão entre células endoteliais e ruptura da membrana basal capilar, culminando em aumento da permeabilidade vascular, extravasamento plasmático e hemorragias locais frequentemente observadas nos acidentes botrópicos. Paralelamente, a degradação da matriz extracelular facilita a disseminação das demais toxinas pelo tecido, ampliando sua interação com células inflamatórias, fibras musculares, vasos sanguíneos e terminações nervosas, o que contribui para a rápida progressão das lesões locais (FOX; SERRANO, 2005; GUTIÉRREZ *et al.*, 2016)

Esse conjunto de alterações contribui para o desenvolvimento de edema, hemorragia e comprometimento da microcirculação, reduzindo a perfusão tecidual e favorecendo o estabelecimento de áreas de hipóxia e necrose. Em órgãos altamente dependentes da integridade microvascular, como o rim, essas alterações podem representar um dos primeiros eventos envolvidos na instalação da lesão renal aguda, especialmente quando associadas às alterações hemodinâmicas sistêmicas induzidas pelo envenenamento (YOSHIDA *et al*., 2020; BRASILEIRO-MARTINS *et al.*, 2022; NORÕES *et al.*, 2025).

A lesão vascular e tecidual desencadeada estabelece simultaneamente um microambiente pró-inflamatório, caracterizado pelo recrutamento de neutrófilos e monócitos e pela produção de citocinas, quimiocinas e mediadores lipídicos. Estudos experimentais com veneno de *B. atrox* demonstram aumento de mediadores como TNF-α, IL-1β, IL-6 e CCL-2, além de prostaglandinas e leucotrienos, indicando que diferentes vias inflamatórias são ativadas durante o envenenamento. A liberação de sinais endógenos decorrentes da lesão celular e da degradação da matriz extracelular contribui adicionalmente para a ativação da imunidade inata, estabelecendo um mecanismo de amplificação no qual o dano produzido pelas toxinas intensifica a própria resposta inflamatória (MOREIRA *et al.*, 2012; MOREIRA *et al*., 2013; MOREIRA *et al*., 2016).

Associado à inflamação, o estresse oxidativo constitui outro mecanismo capaz de ampliar o dano celular. As L-aminoácido oxidases, promovem geração de peróxido de hidrogênio e outras espécies reativas de oxigênio, enquanto leucócitos ativados constituem uma fonte adicional dessas moléculas. O desequilíbrio entre a produção de espécies reativas e os mecanismos antioxidantes pode

promover peroxidação lipídica, alterações de proteínas e membranas celulares, disfunção mitocondrial e morte celular, estabelecendo uma interação entre inflamação, estresse oxidativo e lesão tecidual.

Paralelamente, a ação combinada das SVMPs, SVSPs, lectinas tipo C e desintegrinas promove profunda desregulação da hemostasia. A ativação e o consumo de fatores da coagulação, a degradação do fibrinogênio, as alterações da função plaquetária e o comprometimento estrutural dos vasos favorecem simultaneamente coagulopatia de consumo e manifestações hemorrágicas. Evidências clínicas em pacientes envenenados por *B. atrox* também demonstram associação entre alterações do fibrinogênio e mediadores inflamatórios, reforçando a existência de uma interface entre inflamação e coagulação durante o envenenamento (WELLMANN *et al.,* 2020; MONTEIRO *et al.,* 2020).

Ainda, somam-se a esses mecanismos importantes alterações da regulação vascular. A liberação de mediadores endógenos, incluindo bradicinina, óxido nítrico, prostanóides e fator ativador de plaquetas (PAF), associada à presença de peptídeos potencializadores da bradicinina no veneno, pode favorecer vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e redução da resistência vascular periférica (PETRICEVICH *et al.*, 2000; HAVT *et al.*, 2001). A potencialização da bradicinina assume particular relevância, uma vez que esse mediador estimula a produção endotelial de óxido nítrico e prostaciclina, contribuindo para o relaxamento vascular. A participação do NO também encontra suporte em estudos experimentais com veneno de *B. atrox*, nos quais foi observado aumento da produção de nitrito após a administração do veneno e redução dessa resposta após o bloqueio da síntese de NO com L-NAME (NORÕES *et al*., 2025).

Por fim, a integração entre vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, perda de volume para o interstício, hemorragia e alterações da microcirculação pode culminar em hipotensão e redução da perfusão de órgãos. Assim, as repercussões sistêmicas do envenenamento por *B. atrox* resultam da interação dinâmica entre ação direta das toxinas e respostas secundárias do hospedeiro, envolvendo simultaneamente dano vascular, inflamação, estresse oxidativo, distúrbios hemostáticos e alterações hemodinâmicas. Esse caráter multifatorial é particularmente relevante para órgãos altamente dependentes de perfusão e integridade microvascular, como os rins, estabelecendo a conexão fisiopatológica para o desenvolvimento de lesão renal aguda e outras alterações da função renal.

## 5 COMPROMETIMENTO RENAL NO ENVENENAMENTO POR BOTHROPS ATROX

O comprometimento renal constitui uma das complicações sistêmicas mais relevantes do envenenamento botrópico e pode variar desde alterações discretas da função renal até lesão renal aguda (LRA) grave, com necessidade de terapia renal substitutiva. Sua fisiopatologia é complexa e multifatorial, resultando da interação entre mecanismos indiretos, decorrentes das repercussões

sistêmicas do envenenamento, e efeitos potencialmente diretos dos componentes do veneno sobre as estruturas renais. Entre os mecanismos propostos destacam-se alterações hemodinâmicas e da perfusão renal, distúrbios da microcirculação e da coagulação, inflamação, estresse oxidativo e lesão tubular, que podem ocorrer simultaneamente e potencializar o comprometimento da função renal (ALBUQUERQUE *et al*., 2020; BRASILEIRO-MARTINS *et al.*, 2022; NORÕES *et al.*, 2025).

As alterações hemodinâmicas sistêmicas constituem um dos mecanismos clássicos implicados no desenvolvimento da LRA após o envenenamento. Hipotensão, hemorragia, aumento da permeabilidade vascular e deslocamento de líquido para o espaço intersticial podem reduzir o volume circulante efetivo e comprometer a perfusão renal. Entretanto, evidências experimentais indicam que as alterações renais não dependem exclusivamente dessas repercussões sistêmicas. Em modelo de rim isolado perfundido, no qual fatores como hipotensão sistêmica, hemorragia e respostas neuro-hormonais estão ausentes, a exposição direta ao veneno de *B. atrox* produziu redução da pressão de perfusão e da resistência vascular renal, acompanhada por alterações do fluxo urinário e aumento da taxa de filtração glomerular. Esses achados demonstram que o veneno é capaz de modificar diretamente a hemodinâmica renal e sugerem a participação de componentes vasoativos em seus efeitos sobre a circulação intrarrenal e também *in*terfere na função tubular. No mesmo modelo experimental, foram observadas reduções no transporte tubular percentual de sódio e cloreto, sem alteração significativa no transporte de potássio, além de aumento do clearance osmótico. Histologicamente, os rins expostos ao veneno apresentaram alterações tubulares e presença de material proteináceo intratubular. A ocorrência dessas alterações em um sistema renal isolado reforça a hipótese de nefrotoxicidade direta e demonstra que o comprometimento renal induzido pelo veneno não pode ser atribuído exclusivamente à redução sistêmica da pressão arterial ou à hipovolemia (NORÕES *et al*., 2025).

As evidências clínicas corroboram a importância do envolvimento renal no envenenamento por *B. atrox*. Em uma coorte de 127 pacientes vítimas de acidentes por essa espécie na Amazônia brasileira, a LRA ocorreu em 38,6% dos casos, sendo a idade avançada e a presença de comorbidades associadas ao seu desenvolvimento. Particularmente relevante foi a identificação de uma associação positiva entre a concentração plasmática do veneno e os níveis máximos de creatinina sérica, indicando que maior exposição sistêmica aos componentes tóxicos está relacionada à maior gravidade do comprometimento renal (BRASILEIRO-MARTINS *et al.,* 2022). Esses resultados fortalecem a hipótese de que, além das alterações hemodinâmicas secundárias ao envenenamento, a carga circulante de toxinas desempenha papel importante na fisiopatologia da LRA. A resposta inflamatória também parece participar de maneira relevante da lesão renal. Pacientes que desenvolveram LRA após envenenamento por *B. atrox*

apresentaram alterações no perfil de mediadores imunológicos, com destaque para CCL-2 e CXCL-8, apontadas como potenciais biomarcadores prognósticos de comprometimento renal. A elevação dessas quimiocinas sugere recrutamento e ativação de células inflamatórias no contexto da lesão, estabelecendo uma possível conexão entre a resposta inflamatória sistêmica desencadeada pelo veneno e a progressão da disfunção renal (NEVES *et al*., 2022).

Os distúrbios hemostáticos constituem outro possível elo entre o envenenamento e o dano renal. A coagulopatia induzida pelo veneno, associada à ativação ou consumo de fatores da coagulação e alterações plaquetárias, pode comprometer a microcirculação renal. Em situações mais graves, a ocorrência de microangiopatia trombótica pode produzir trombos na microvasculatura, isquemia e lesão endotelial, contribuindo para a deterioração da função renal. Um relato recente de envenenamento fatal por *B. atrox* documentou coagulopatia de consumo associada à microangiopatia trombótica, deterioração progressiva da função renal e necrose tubular aguda, ilustrando a interação potencial entre alterações hemostáticas, microvasculares e renais nos quadros graves (DUARTE *et al.*, 2025).

Juntas, essas evidências indicam que a LRA associada ao envenenamento por *B. atrox* não deve ser interpretada exclusivamente como consequência de hipoperfusão renal. Um modelo fisiopatológico mais abrangente envolve a interação entre alterações hemodinâmicas sistêmicas e intrarrenais, ação direta de toxinas, disfunção endotelial e microvascular, distúrbios da coagulação, inflamação, estresse oxidativo e lesão tubular. A contribuição relativa de cada mecanismo provavelmente varia conforme a quantidade e a composição do veneno inoculado, a gravidade do envenenamento e as características individuais do paciente. A identificação desses diferentes componentes fisiopatológicos também reforça a necessidade de biomarcadores capazes de detectar precocemente a lesão renal e de estratégias terapêuticas que, além da neutralização do veneno circulante, possam limitar os mecanismos secundários responsáveis pela progressão do dano renal.

Em conclusão, *Bothrops atrox* apresenta um veneno de elevada complexidade bioquímica, cujos componentes atuam de forma integrada sobre tecidos, vasos sanguíneos, hemostasia e resposta inflamatória, produzindo manifestações locais e sistêmicas de intensidade variável. Entre as complicações sistêmicas, a lesão renal aguda destaca-se por sua natureza multifatorial e potencial impacto sobre o prognóstico. As evidências atualmente disponíveis sustentam que o comprometimento renal não decorre exclusivamente das alterações hemodinâmicas sistêmicas, mas também envolve distúrbios da microcirculação, inflamação, alterações hemostáticas e efeitos diretos do veneno sobre a fisiologia e a estrutura renal. A integração entre toxinologia, fisiopatologia renal e investigação clínica será fundamental para esclarecer esses mecanismos, identificar biomarcadores precoces e,

futuramente, estabelecer estratégias complementares à soroterapia capazes de reduzir a morbidade renal associada ao envenenamento por *B. atrox*.

## REFERÊNCIAS

AIRD, Steven D. Ophidian envenomation strategies and the role of purines. *Toxicon*, v. 40, n. 4, p. 335–393, 2002. DOI: 10.1016/S0041-0101(01)00232-X.

ALBUQUERQUE BARBOSA, Fabiane Bianca; RAAD, Rima de Souza; SANTOS IBIAPINA, Hiochelson Najibe; FREIRE DOS REIS, Monique; NEVES, Juliana Costa Ferreira; ANDRADE, Rosilene Viana; NASCIMENTO, Thaís Pinto; VALLE, Fabio Francesconi; CASEWELL, Nicholas R.; SACHETT, Jacqueline; SARTIM, Marco Aurélio; MONTEIRO, Wuelton; COSTA, Allyson Guimarães; FERREIRA, Luiz Carlos Lima. Dermatopathological findings of *Bothrops atrox* snakebites: a case series in the Brazilian Amazon. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 18, n. 12, e0012704, 2024. DOI: 10.1371/journal.pntd.0012704.

ALBUQUERQUE, Polianna L. M. M.; JACINTO, Camilla N.; SILVA JUNIOR, Geraldo B.; LIMA, Juliana B.; VERAS, Maria do Socorro B.; DAHER, Elizabeth F. Acute kidney injury caused by *Crotalus* and *Bothrops* snake venom: a review of epidemiology, clinical manifestations and treatment. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 55, n. 5, p. 295–301, 2013. DOI: 10.1590/S0036-46652013000500001.

ALCÂNTARA, João Arthur; BERNARDE, Paulo Sérgio; SACHETT, Jacqueline; MOTA DA SILVA, Ageane; VALENTE, Samara Freire; PEIXOTO, Henry Maia; LACERDA, Marcus; OLIVEIRA, Maria Regina; SARAIVA, Ivan; SAMPAIO, Vanderson de Souza; MONTEIRO, Wuelton Marcelo. Stepping into a dangerous quagmire: macroecological determinants of *Bothrops* envenomings, Brazilian Amazon. *PLoS ONE*, v. 13, n. 12, e0208532, 2018. DOI: 10.1371/journal.pone.0208532.

BRASILEIRO-MARTINS, Lisele Maria; NASCIMENTO, Thaís Pinto; SILVA-NETO, Alexandre Vilhena; MARTINS, Felipe; CAVALCANTE, Sofia Angiole; MARTINS, Rodrigo Barros; MARQUES, Hedylamar; COLOMBINI, Monica; MARTINS, Marilaine; SARTIM, Marco Aurélio; WEN, Fan Hui; FERREIRA, Luiz Carlos de Lima; SACHETT, Jacqueline de Almeida Gonçalves; MOURA-DA-SILVA, Ana Maria; AQUINO, Priscila Ferreira de; MONTEIRO, Wuelton Marcelo. The severity of acute kidney injury correlates with plasma venom levels in *Bothrops atrox* envenomings. *Toxicon*, v. 219, p. 106924, 2022. DOI: 10.1016/j.toxicon.2022.09.010.

CALVETE, Juan J. The continuing saga of snake venom disintegrins. *Toxicon*, v. 62, p. 40–49, 2013. DOI: 10.1016/j.toxicon.2012.09.005.

CALVETE, Juan J.; SANZ, Libia; PÉREZ, Alicia; BORGES, Adolfo; VARGAS, Alba M.; LOMONTE, Bruno; ANGULO, Yamileth; GUTIÉRREZ, José María; CHALKIDIS, Hipócrates M.; MOURÃO, Rosa H. V.; FURTADO, M. Fatima D.; MOURA-DA-SILVA, Ana M. Snake population venomics and antivenomics of *Bothrops atrox*: paedomorphism along its transamazonian dispersal and implications of geographic venom variability on snakebite management. *Journal of Proteomics*, v. 74, n. 4, p. 510–527, 2011. DOI: 10.1016/j.jprot.2011.01.003.

CAMARGO, Antonio C. M.; IANZER, Danielle; GUERREIRO, Juliano R.; SERRANO, Solange M. T. Bradykinin-potentiating peptides: beyond captopril. *Toxicon*, v. 59, n. 4, p. 516–523, 2012. DOI: 10.1016/j.toxicon.2011.07.013.

CAMPBELL, Jonathan A.; LAMAR, William W. *The Venomous Reptiles of the Western Hemisphere*. Ithaca: Comstock Publishing Associates/Cornell University Press, 2004. 2 v., 1032 p. ISBN 0-8014-4141-2.

CLEMETSON, Kenneth J. Snaclecs (snake C-type lectins) that inhibit or activate platelets by binding to receptors. *Toxicon*, v. 56, n. 7, p. 1236–1246, 2010. DOI: 10.1016/j.toxicon.2010.03.011.

DA SILVA, Washington Roberto Gonçalves Bezerra; DE SIQUEIRA SANTOS, Lucas; LIRA, Diego; DE OLIVEIRA LUNA, K.P.; FOOK, Sayonara Maria Lia; ALVES, Rômulo Romeu Nóbrega. Who are the most affected by *Bothrops* snakebite envenoming in Brazil? A clinical-epidemiological profile study among the regions of the country. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 17, n. 10, e0011708, 2023. DOI: 10.1371/journal.pntd.0011708

DU, Xiao-Yan; CLEMETSON, Kenneth J. Snake venom L-amino acid oxidases. *Toxicon*, v. 40, n. 6, p. 659–665, 2002. DOI: 10.1016/S0041-0101(02)00102-2.

DUARTE, Larissa Rocha Alípio; CARVALHO, Érica; MELO, Tigran Francis Chehuan; BARBOSA, Fabiane Bianca Albuquerque; ANDRADE, Rosilene Viana de; SARTIM, Marco; ARAÚJO, Felipe Queiroz; SACHETT, Jacqueline; PIVOTO, Guilherme; FERREIRA, Luiz Carlos de Lima; MONTEIRO, Wuelton. Fatal *Bothrops atrox* snakebite with thrombotic microangiopathy, hemorrhagic stroke and acute kidney injury. *Toxicon*, v. 268, art. 108610, 2025. DOI: 10.1016/j.toxicon.2025.108610.

FERREIRA, L. A.; MÖLLRING, T.; LEBRUN, F. L.; RAIDA, M.; ZNOTTKA, R.; HABERMEHL, G. G. Structure and effects of a kinin potentiating fraction F (AppF) isolated from *Agkistrodon piscivorus piscivorus* venom. *Toxicon*, v. 33, n. 10, p. 1313–1319, 1995. DOI: 10.1016/0041-0101(95)00071-S.

FERREIRA, Sérgio H.; BARTELT, Diana C.; GREENE, Lewis J. Isolation of bradykinin-potentiating peptides from *Bothrops jararaca* venom. *Biochemistry*, v. 9, n. 13, p. 2583–2593, 1970. DOI: 10.1021/bi00815a005.

FOX, Jay W.; SERRANO, Solange M. T. Structural considerations of the snake venom metalloproteinases, key members of the M12 reprolysin family of metalloproteinases. *Toxicon*, v. 45, n. 8, p. 969–985, 2005. DOI: 10.1016/j.toxicon.2005.02.012.

GUTIÉRREZ, José María; ESCALANTE, Teresa; RUCAVADO, Alexandra; HERRERA, Cristina. Hemorrhage caused by snake venom metalloproteinases: a journey of discovery and understanding. *Toxins*, v. 8, n. 4, art. 93, 2016. DOI: 10.3390/toxins8040093.

GUTIÉRREZ, José María; LOMONTE, Bruno. Phospholipases $A_2$: unveiling the secrets of a functionally versatile group of snake venom toxins. *Toxicon*, v. 62, p. 27–39, 2013. DOI: 10.1016/j.toxicon.2012.09.006.

GUTIÉRREZ, José María; RUCAVADO, Alexandra; CHAVES, Fernando; DÍAZ, Cecilia; ESCALANTE, Teresa. Experimental pathology of local tissue damage induced by *Bothrops asper* snake venom. *Toxicon*, v. 54, n. 7, p. 958–975, 2009. DOI: 10.1016/j.toxicon.2009.01.038.

GUÉRCIO, Rafael A. P.; SHEVCHENKO, Anna; SHEVCHENKO, Andrej; LÓPEZ-LOZANO, Jorge L.; PABA, Jaqueline; MONTEIRO, M. V.; RICART, Carlos A. O. Ontogenetic variations in the venom proteome of the Amazonian snake *Bothrops atrox*. *Proteome Science*, v. 4, art. 11, 2006. DOI: 10.1186/1477-5956-4-11.

HAVT, Alexandre; FONTELES, Manassés C.; MONTEIRO, Helena S. A. The renal effects of *Bothrops jararacussu* venom and the role of $PLA_2$ and PAF blockers. *Toxicon*, v. 39, n. 12, p. 1841–1846, 2001. DOI: 10.1016/S0041-0101(01)00146-5.

ITO, Lucas T.; MIYAMOTO, Jackson G.; SANT'ANNA, Sávio S.; GREGO, Kathleen F.; TANAKA-AZEVEDO, Anita M.; TASHIMA, Alexandre K. Unveiling the peptidome diversity of *Lachesis muta* snake venom: discovery of novel fragments of metalloproteinase, L-amino acid oxidase, and bradykinin potentiating peptides. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 683, 149090, 2023. DOI: 10.1016/j.bbrc.2023.10.022

IZIDORO, Luiz Fernando M.; SOBRINHO, Juliana C.; MENDES, Mirian M.; COSTA, Tássia R.; GRABNER, Amy N.; RODRIGUES, Veridiana M.; DA SILVA, Saulo L.; ZANCHI, Fernando B.; ZULIANI, Juliana P.; FERNANDES, Carla F. C.; CALDERON, Leonardo A.; STÁBELI, Rodrigo G.; SOARES, Andreimar M. Snake venom L-amino acid oxidases: trends in pharmacology and biochemistry. *BioMed Research International*, v. 2014, art. 196754, 2014. DOI: 10.1155/2014/196754.

KEMPARAJU, K.; GIRISH, K. S. Snake venom hyaluronidase: a therapeutic target. *Cell Biochemistry and Function*, v. 24, n. 1, p. 7–12, 2006. DOI: 10.1002/cbf.1261.

LINNAEUS, Carl. *Systema Naturae per Regna Tria Naturae, secundum Classes, Ordines, Genera, Species, cum Characteribus, Differentiis, Synonymis, Locis*. 10. ed. Stockholm: Laurentii Salvii, 1758. Obs.: para a autoria taxonômica de *Bothrops atrox* — *Bothrops atrox* (Linnaeus, 1758) — normalmente não é necessário incluir Linnaeus na lista de referências, a menos que você tenha citado explicitamente a obra taxonômica.

LOMONTE, Bruno; GUTIÉRREZ, José María. Phospholipases A2 from Viperidae snake venoms: how do they induce skeletal muscle damage? *Acta Chimica Slovenica*, v. 58, n. 4, p. 647–659, 2011.

LOPES-DE-SOUZA, Leticia; COSTAL-OLIVEIRA, Fernanda; RODRIGUES, Carolina Rego; STRANSKY, Stephanie; DE ASSIS, Thamyres C. S.; LIBERATO, Camila; VIVAS-RUIZ, Dan; YARLEQUE CHOCAS, Armando; GUERRA-DUARTE, Clara; BRAGA, Vania M. M.; CHÁVEZ-OLORTEGUI, Carlos. *Bothrops atrox* venom: biochemical properties and cellular phenotypes of three highly toxic classes of toxins. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics*, v. 1871, n. 6, 140930, 2023. DOI: 10.1016/j.bbapap.2023.140930

MARKLAND, Francis S. Jr. Snake venom fibrinogenolytic and fibrinolytic enzymes: an updated inventory. Registry of Exogenous Hemostatic Factors of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thrombosis and Haemostasis*, v. 79, n. 3, p. 668–674, 1998.

McLane MA, Joerger T, Mahmoud A. Disintegrins in health and disease. *Front Biosci.* 2008;13:6617–6637. doi:10.2741/3177.

MENDONÇA-DA-SILVA, Iran; TAVARES, Antônio Magela; SACHETT, Jacqueline; SARDINHA, José Felipe; ZAPAROLLI, Lilian; SANTOS, Maria Fátima Gomes; LACERDA, Marcus; MONTEIRO, Wuelton Marcelo. Safety and efficacy of a freeze-dried trivalent antivenom for snakebites in the Brazilian Amazon: an open randomized controlled phase IIb clinical trial. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 11, n. 11, e0006068, 2017. DOI: 10.1371/journal.pntd.0006068.

MONTEIRO *et al.*, 2020, que já está na sua lista. É aquele artigo *Bothrops atrox, the most important snake involved in human envenomings in the Amazon...*, *Toxicon: X*, 6, 100037.

MONTEIRO, Wuelton Marcelo; CONTRERAS-BERNAL, Jorge Carlos; FERREIRA BISNETO, Pedro; SACHETT, Jacqueline; MENDONÇA DA SILVA, Iran; LACERDA, Marcus; COSTA, Allyson Guimarães da; VAL, Fernando; BRASILEIRO, Lisele; SARTIM, Marco Aurélio; SILVA-DE-OLIVEIRA, Sâmella; BERNARDE, Paulo Sérgio; KAEFER, Igor L.; GRAZZIOTIN, Felipe Gobbi; WEN, Fan Hui; MOURA-DA-SILVA, Ana Maria. *Bothrops atrox*, the most important snake involved in human envenomings in the Amazon: how venomics contributes to the knowledge of snake biology and clinical toxinology. *Toxicon: X*, v. 6, 100037, 2020. DOI: 10.1016/j.toxcx.2020.100037.

MOREIRA, Vanessa; DOS-SANTOS, Maria Cristina; NASCIMENTO, Neide Galvão; DA SILVA, Henrique Borges; FERNANDES, Cristina Maria; D'IMPÉRIO LIMA, Maria Regina; TEIXEIRA, Catarina. Local inflammatory events induced by *Bothrops atrox* snake venom and the release of distinct classes of inflammatory mediators. *Toxicon*, v. 60, n. 1, p. 12–20, 2012. DOI: 10.1016/j.toxicon.2012.03.004.

MOREIRA, Vanessa; TEIXEIRA, Catarina; DA SILVA, Henrique Borges; D'IMPÉRIO LIMA, Maria Regina; DOS-SANTOS, Maria Cristina. The crucial role of the MyD88 adaptor protein in the inflammatory response induced by *Bothrops atrox* venom. *Toxicon*, v. 67, p. 37–46, 2013. DOI: 10.1016/j.toxicon.2013.02.010.

MOREIRA, Vanessa; TEIXEIRA, Catarina; DA SILVA, Henrique Borges; D'IMPÉRIO LIMA, Maria Regina; DOS-SANTOS, Maria Cristina. The role of TLR2 in the acute inflammatory response induced by *Bothrops atrox* snake venom. *Toxicon*, v. 118, p. 121–128, 2016.

MOTA DA SILVA, Ageane; SACHETT, Jacqueline; MONTEIRO, Wuelton Marcelo; BERNARDE, Paulo Sérgio. Extractivism of palm tree fruits: a risky activity because of snakebites in the state of Acre, Western Brazilian Amazon. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 52, e20180195, 2019. DOI: 10.1590/0037-8682-0195-2018

NORÕES, Terentia Batista Sa; JORGE, Antonio Rafael Coelho; MONTEIRO, Helena Serra Azul; VIEIRA, Ricardo Parente Garcia; MACÊDO, Breno De Sá Barreto. Renal Effects and Nitric Oxide Response Induced by *Bothrops atrox* Snake Venom in an Isolated Perfused Kidney Model. *Toxins*, v. 17, n. 8, art. 363, 2025. DOI: 10.3390/toxins17080363.

PETRETSKI, J. H.; KANASHIRO, M.; SILVA, C. P.; ALVES, E. W.; KIPNIS, T. L. Two related thrombin-like enzymes present in *Bothrops atrox* venom. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 33, n. 11, p. 1293–1300, 2000. DOI: 10.1590/S0100-879X2000001100005.

PINHO, Fábia M. Oliveira; YU, Luis; BURDMANN, Emmanuel A. Snakebite-induced acute kidney injury in Latin America. *Seminars in Nephrology*, v. 28, n. 4, p. 354–362, 2008. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2008.04.004.

ROCHA E SILVA, Maurício; BERALDO, Wilson T.; ROSENFELD, Gastão. Bradykinin, a hypotensive and smooth muscle stimulating factor released from plasma globulin by snake venoms and by trypsin. *American Journal of Physiology*, v. 156, n. 2, p. 261–273, 1949. DOI: 10.1152/ajplegacy.1949.156.2.261.

SERRANO, Solange M. T.; MAROUN, Rachid C. Snake venom serine proteinases: sequence homology vs. substrate specificity, a paradox to be solved. *Toxicon*, v. 45, n. 8, p. 1115–1132, 2005. DOI: 10.1016/j.toxicon.2005.02.020.

WELLMANN, Irmgardt Alicia María; IBIAPINA, Hiochelson Najibe Santos; SACHETT, Jacqueline Almeida Gonçalves; SARTIM, Marco Aurélio; SILVA, Iran Mendonça; OLIVEIRA, Sâmella Silva; TARRAGÔ, Andréa Monteiro; MOURA-DA-SILVA, Ana Maria; LACERDA, Marcus Vinícius Guimarães; FERREIRA, Luiz Carlos de Lima; MALHEIRO, Adriana; MONTEIRO, Wuelton Marcelo; COSTA, Allyson Guimarães. Correlating fibrinogen consumption and profiles of inflammatory molecules in human envenomation's by *Bothrops atrox* in the Brazilian Amazon. *Frontiers in Immunology*, v. 11, art. 1874, 2020. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01874.

YOSHIDA, Edson Hideaki; DINI, Murilo Melo Juste; CAMPANHOLI, Jessica; COGO, José Carlos; GROTTO, Denise; HYSLOP, Stephen; HANAI-YOSHIDA, Valquíria Miwa; OSHIMA-FRANCO, Yoko. Acute kidney injury caused by the intraperitoneal injection of *Bothrops jararaca* venom in rats. *Natural Product Research*, v. 34, n. 17, p. 2533–2538, 2020. DOI: 10.1080/14786419.2018.1543675.