



Toxinas animais: Serpentes da família Colubridae e seus venenos

Animal toxins: Snakes of the Colubridae family and their venoms

Priscila L. Hess^[a], Carla C. Squaiella-Baptistão^[b]

Resumo

Toxinas animais têm se tornado, há alguns anos, um alvo frequente de pesquisas científicas, no entanto, em relação a venenos de serpentes, a grande maioria dos estudos concentra-se nas serpentes peçonhentas das famílias Viperidae e Elapidae. Em contraste, muito pouco se sabe sobre os venenos produzidos por espécies opistóglifas pertencentes à família Colubridae e que podem causar acidentes significativos em humanos. Com base em levantamentos epidemiológicos e estudos da composição desses venenos, os mesmos têm se mostrado misturas contendo compostos de interesse, com mecanismos de ação semelhantes àqueles dos venenos das serpentes peçonhentas, mas menor complexidade proteômica. Diante disso, os venenos de colubrídeos opistóglifos são possíveis fontes de novos compostos biologicamente ativos, o que fornece perspectivas no campo de pesquisa de moléculas com ação sobre sistema imune ou diversos processos fisiológicos.

Palavras-chave: Colubrídeos. *Philodryas*. Serpentes não peçonhentas.

Abstract

In recent years, animal toxins have been making a frequent target of scientific research, however, in relation to snake venoms, the vast majority of studies focuses on venomous snakes from the Elapidae and Viperidae families. In contrast, very little is known about the venoms produced by opisthoglyphous species belonging to the Colubridae family, which can cause significant accidents in humans. Based on epidemiological surveys and studies of the composition of these venoms, these mixtures have proved to contain interesting compounds, with mechanisms of action similar to those of venoms from venomous snakes, but less proteomics complexity. Therefore, the venoms of opisthoglyphous colubrids are possible sources of new biologically active compounds, which provide insight into the search field of molecules that act on the immune system or several physiological processes.

Keywords: Colubrids. *Philodryas*. Non-venomous snakes.



^[a] Doutoranda em Imunologia pelo Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, no Laboratório de Imunoquímica, Instituto Butantan, São Paulo, SP - Brasil, e-mail: prihessvenom@butantan.gov.br

^[b] Mestre e doutora em Microbiologia e Imunologia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), pesquisadora científica do Laboratório de Imunoquímica, Instituto Butantan, São Paulo, SP - Brasil, e-mail: carlasquaiella@butantan.gov.br

Recebido: 25/05/2012
Received: 05/25/2012

Aprovado: 14/07/2012
Approved: 07/14/2012

Toxinas animais como alvos de pesquisas têm ganhado uma posição de destaque na produção científica brasileira, e estudos com venenos de serpentes, dentre outros, têm possibilitado a elucidação de diversos processos bioquímicos e fisiológicos manifestados durante o envenenamento, bem como contribuído sobremaneira na modelagem molecular de novos princípios ativos de drogas para os mais variados fins (Gutiérrez, 2002; Ménez, 1998). Atualmente há um grande número de toxinas purificadas e caracterizadas a partir de venenos de serpentes, sobretudo de diversas espécies do gênero *Bothrops* (Wagler, 1824) *sensu lato* (Theakston & Kamiguti, 2002).

Os acidentes ofídicos constituem um dos grandes problemas de saúde na América Latina (Warrell, 2004), principalmente no Brasil (Araújo, Santalúcia & Cabral, 2003), sendo atualmente classificados como doença negligenciada pela Organização Mundial da Saúde (World Health Organization, 2007). Ocorrem cerca de 25 mil casos de acidentes ofídicos ao ano, sendo a maioria deles registrados como causados por serpentes da família Viperidae (Oppel, 1811) (SINAN, 2012).

Dentre as famílias de serpentes, a antiga família Colubridae (Oppel, 1811), que atualmente teve a maioria de suas subfamílias elevadas à posição de novas famílias (Zaher, Grazziotin, Cadle, Murphy, Moura-Leite & Bonatto, 2009), é considerada a mais diversificada, pois compreende cerca de 65% das espécies de serpentes conhecidas (Franco, 2009; Zaher, et al. 2009). Abrange espécies áglifas e opistóglifas, sendo estas últimas capazes de ocasionar acidentes com humanos, uma vez que possuem glândulas de Duvernoy, responsáveis pela produção de secreção tóxica ou veneno; no entanto, são convencionalmente consideradas não peçonhentas.

Em contraste com a vasta literatura existente sobre os venenos de serpentes proteróglifas e solenóglifas, observa-se pouca investigação quanto aos venenos de serpentes opistóglifas. Assim, a composição dos venenos de colubrídeos é pouco conhecida (Minton, 1985, 1990). Fatores como a pouca quantidade de veneno produzida pela grande maioria das espécies e a ineficácia dos métodos de extração representam algumas das dificuldades de pesquisa nessa área.

Várias enzimas têm sido detectadas em venenos de colubrídeos, as quais têm diversos mecanismos de ação e representando um papel biológico fundamental, uma vez que possivelmente atuam como secreções de digestão, contribuindo para a lubrificação e, também, para apreensão e morte de

suas presas (Hill & Mackessy, 2000; Weinstein & Kardong, 1994).

Os primeiros estudos com venenos dessas serpentes datam de 1769. Relatos de envenenamentos humanos graves por serpentes consideradas não peçonhentas têm sido descritos principalmente para as serpentes colubrídeas africanas e asiáticas dos gêneros *Dispholidus* Duvernoy, 1832, *Thelotornis* Laurenti, 1768, *Psammophylax* Fitzinger, 1843 e *Rhabdophis* Fitzinger, 1843 (Datta & Tu, 1993; Minton, 1990).

Dispholidus typus (A. Smith, 1829) e *Thelotornis kirtlandii* (Hallowell, 1844) causaram a morte dos herpetólogos Karl Patterson Schmidt e Robert Mertens, respectivamente. Seus quadros clínicos mostram principalmente hemorragia, desfibrinação, edema e insuficiência renal (Minton, 1990; Datta & Tu, 1993; Kuch & Mebs, 2002). Igualmente, acidentes graves foram relatados com *Rhabdophis subminiatus* (Schlegel, 1837), cujos sintomas foram a completa desfibrinação e o sangramento prolongado (Mather, Mayne & McMonagle, 1978). Sintomas semelhantes foram causados por *Rhabdophis tigrinus* (F. Boie, 1826), incluindo hemorragia superficial, sérios distúrbios na coagulação, hemólise e alterações do sistema nervoso central e autônomo (Mittleman & Goris, 1974).

No Brasil, há registros de envenenamentos ocorridos também por *Erythrolamprus aesculapii* (Linnaeus, 1766) (Martins, 1946), *Elapomorphus bilineatus* Duméril, Bibron e Duméril, 1854 [= *Phalotris lemniscatus* (Dum., Bibron e Dum., 1854)] (Lema, 1978) e *Boiruna maculata* (Boulenger, 1896) (Santos-Costa, Outeiral, D'Agostini & Cappeliari, 2000), dentre outros (Prado-Franceschi & Hyslop, 2002).

Os levantamentos mais recentes demonstraram que os acidentes ofídicos causados por serpentes colubrídeas envolvem principalmente os gêneros *Helicops* Wagler, 1830, *Oxyrhopus* Wagler, 1830, *Thamnodynastes* Wagler, 1830 e *Philodryas* Wagler, 1830 (Puerto & França, 2009), este último com diversas espécies envolvidas: *P. aestiva* (Duméril, Bibron e Duméril, 1854) (Puerto & França, 2009), *P. baroni* Berg, 1895 (Kuch & Jesberger, 1993), *P. patagoniensis* (Girard, 1858) (Araújo & Santos, 1997) e *P. olfersii* (Lichtenstein, 1823) (Araújo & Santos, 1997).

Os envenenamentos causados por serpentes do gênero *Philodryas* caracterizam-se por ação local intensa com dor, edema, hemorragia, sangramento passageiro e leve aumento de temperatura no local da mordida, linfadenopatia regional, eritema e equimose com coagulação normal (Ribeiro, Puerto & Jorge, 1999).

O Hospital Vital Brazil (HVB), localizado no Instituto Butantan, possui uma coleção de serpentes, cujos exemplares tombados são serpentes trazidas pelos acidentados tratados no hospital. Albolea, Salomão e Almeida-Santos (2000), compilando os registros dessa coleção, catalogaram 1.584 acidentes causados por serpentes não peçonhentas, sendo a família Colubridae responsável por 98,2% deles. Salomão, Albolea e Almeida-Santos (2003) apresentam informações dos registros anuais do HVB e da Coleção, no período de 1959 a 1999, e relatam que a frequência dos acidentes por serpentes não peçonhentas varia de 23,5 a 40,5%. Levantamentos realizados em diversas outras partes do país por Silveira e Nishioka (1992) e Carvalho e Nogueira (1998) indicam que as notificações têm sido subdimensionadas, e os dados epidemiológicos publicados provavelmente não refletem a situação real do número desses acidentes.

Embora a maioria dos registros não declare sérias consequências nos acidentes causados por serpentes opistóglifas, vários relatos ressaltam a importância de suas toxinas. Os principais componentes desses venenos são polipeptídeos, que podem apresentar atividade enzimática ou não. As toxinas enzimáticas podem ser hidrolases como as proteinases, fosfodiesterases e fosfolipases, que auxiliam a digestão do alimento das serpentes. As proteinases podem atuar em substratos inespecíficos ou altamente especializados, tais como as serinoproteinases e metaloproteinases. Proteinases inespecíficas estão amplamente distribuídas entre os venenos de colubrídeos (Hill & Mackessy, 2000; Mackessy, 2002). Os polipeptídeos não enzimáticos encontrados nos venenos de serpentes incluem cardiotoxinas, neurotoxinas, miotoxinas, inibidores de proteinases e acetilcolinesterases, apresentando diversas funções farmacológicas (Dufton & Hider, 1991).

No Brasil, 120 anos depois dos primeiros estudos com os venenos de colubrídeos no mundo, Martins (1946) foi o pioneiro, estudando em sua tese de doutoramento, os venenos de *Philodryas schotii* (= *P. patagoniensis*) e *E. aesculapii*. Abordando as características sistemáticas, a anatomia do aparelho inoculador de veneno, o estudo histológico da glândula, estudo do veneno, casos clínicos e tratamento, esse autor concluiu que são fortemente proteolíticos, pouco hemolíticos e sem ação coagulante, além de causadores de intensa ação local com edema e hemorragia. Relata, ainda, acidentes ocorridos com Vital Brazil, dois funcionários e o autor.

Todos sentiram dores locais, desenvolvendo em seguida intenso edema, recuperando-se em alguns dias. Quanto à forma de tratamento experimental, foram utilizados neutralizantes químicos, como permanganato de potássio, ácido acético e soro antiofídico – todos se mostraram ineficientes.

Brazil e Vellard (1926) testaram extratos glandulares de diversas espécies de colubrídeos, avaliados quanto à toxicidade, quanto às ações hemolítica, proteolítica e sobre a coagulação sanguínea; também foram avaliadas algumas propriedades antigênicas.

Após uma lacuna de 65 anos, Laporta-Ferreira e Salomão (1991) demonstraram que a secreção da glândula de Duvernoy de *Sibynomorphus neuwiedi* (Ihering, 1911) é tóxica tanto para gastrópodes como para camundongos, e também relataram a possível existência de alguma(s) toxina(s) de ação neurotóxica.

Assakura, Salomão, Puerto e Mandelbaum (1992) determinaram, para o veneno de *P. olfersii*, as atividades hemorrágica, edematogênica e fibrinogenolítica, sendo este desprovido de enzimas do tipo-trombina, procoagulantes, fosfolipase A₂ e de agregação plaquetária. Posteriormente, Assakura, Reichl e Mandelbaum (1994) isolaram cinco diferentes proteinases fibrin(ogen)olíticas desse mesmo veneno, sendo elas: PofibC1, C2, C3, H e S.

Prado-Franceschi, Hyslop, Cogo, Andrade, Assakura, Cruz-Höfling, et al. (1996), estudando os efeitos “*in vivo*” do veneno de *P. olfersii*, demonstraram sua ação miotóxica, com aumento dos níveis séricos de Creatino Quinase (CK) e lise das células musculares em camundongos. Além disso, foram observados paralisia e bloqueio irreversível em preparações da junção neuromuscular de pintainhos. Também isolaram parcialmente a fração responsável pelos efeitos sobre a transmissão neuromuscular “*in vitro*”. Mais tarde, Prado-Franceschi, et al. (1998) isolaram e caracterizaram uma fração miotóxica com peso molecular de 20 kDa, sem ação fosfolipásica.

A partir de 2003, um grupo argentino tem estudado os venenos de *P. olfersii* e *P. patagoniensis*, provenientes da Argentina, demonstrando características inflamatórias desses venenos, bem como indução de edema, hemorragia e a ausente atividade coagulante (Acosta, Leiva, Peichoto, Maruñak, Teibler & Rey, 2003; Peichoto, Acosta, Leiva, Teibler, Maruñak & Ruíz, 2004; Peichoto, Leiva, Moya, Rey & Acosta, 2005).

Alguns estudos de proteômica e transcriptômica têm demonstrado interessantes aspectos da complexidade destes venenos (Ching, Rocha, Paes-Leme,

Pimenta, Furtado, Serrano, et al. 2006; Rocha, Paixão-Cavalcante, Tambourgi & Furtado, 2006; Rocha & Furtado, 2007).

Mais recentemente, Rocha (2005), em sua tese de doutoramento, estabeleceu uma comparação entre os venenos de *P. olfersii*, *P. patagoniensis* e *Bothrops jararaca* (Wied, 1924), demonstrando que os mesmos são semelhantes ao veneno botrópico em alguns aspectos, sendo até mais ativos ou mais rápidos em determinadas ações.

Dos estudos de Rocha (2005) e Rocha e Furtado (2007), surgiu o nosso interesse em investigar os mecanismos de ação local do veneno de *P. patagoniensis*, e, em 2008, demonstramos que esse veneno é capaz de induzir edema, dor (nocicepção), recrutamento de células inflamatórias polimorfo e mononucleares para o local da inoculação, com perfil cinético de inflamação aguda, além de degranulação de mastócitos, liberação de histamina e alteração das interações leucócito-endotélio, como *rolling*, adesão e transmigração celular. Ainda neste estudo, por meio da modulação farmacológica pela intervenção com diversos fármacos em vias de dor e edema, demonstramos que esse veneno induz dor pela via dos mediadores lipídicos derivados do ácido araquidônico, a via das ciclooxigenases, o que nos indica que um paciente envenenado por *P. patagoniensis* poderia ser tratado com o uso de anti-inflamatórios da classe não esteroidal, e a dor severa, com analgésicos opioides. Da mesma forma, tal veneno provoca edema dependente de metaloproteinases, pela via dos metabólitos do ácido araquidônico, podendo também o edema ser tratado pelo uso de anti-inflamatórios esteroidais e não esteroidais (Hess, 2008).

Este estudo trouxe também contribuições no que diz respeito à necrose de músculo esquelético provocada pelo veneno de *P. patagoniensis*, pois demonstramos que a mionecrose é dependente de metalo e serinoproteinases e que, nas primeiras horas, a degradação de proteínas miofibrilares é quase imperceptível. No entanto, seis e 24 horas após a inoculação, ocorre degradação mais extensa de proteínas musculares não colágenas, ocasionando mionecrose dos tipos coagulativa, miolítica e mista (Hess, 2008).

Buscando contribuir também no aspecto epidemiológico dos acidentes por serpentes consideradas não peçonhentas, analisamos os casos de acidentados por *P. patagoniensis* de 1959 a 2008, fazendo o cruzamento dos dados de prontuários de pacientes e das serpentes mantidas na coleção do HVB, a fim de estabelecer uma correlação entre a biologia do animal e os acidentes.

Observamos que, dos 297 casos analisados, 61% foram causados por fêmeas, e 89% das serpentes não tinham qualquer conteúdo estomacal, ou seja, não tinham se alimentado recentemente. A maioria dos acidentes ocorreu durante a primavera e o verão, nos períodos mais quentes do dia (Medeiros, Hess, Nicoleti, Sueiro, Duarte, Almeida-Santos, et al. 2010).

Das vítimas, foi possível observar que tinham entre 15 e 24 anos, e 69% eram homens. Noventa e dois por cento dos pacientes procuraram socorro médico até seis horas após a mordida, e as manifestações clínicas mais frequentes foram dor, sangramento transitório, eritema e edema. Menos de 3% relataram sintomas sistêmicos, apenas 13% receberam tratamento sintomático, como analgésicos, e 2,4% dos pacientes receberam erroneamente o soro antibotrópico antes de serem admitidos no HVB, apesar do uso do soro antibotrópico nesses casos ser altamente não recomendado (21), pois é inaceitável expor os pacientes aos riscos de reações adversas, e a maioria dos acidentes é leve e não demonstra manifestações sistêmicas relevantes (Hess, 2008; Medeiros, et al. 2010).

Aplicabilidade no desenvolvimento acadêmico, social e econômico

Dentro desse contexto, esses estudos da biologia e das características dos acidentes ocasionados por serpentes consideradas não peçonhentas podem fornecer informações aos profissionais da saúde para o estabelecimento de novas estratégias terapêuticas, bem como permitir a melhor diferenciação em relação aos acidentes botrópicos, com os quais são frequentemente confundidos, como citado anteriormente. Dessa forma, pode-se evitar não somente a exposição de pacientes a riscos, mas também o dispêndio desnecessário de recursos governamentais direcionados especificamente à produção dos antivenenos para o tratamento de acidentes com serpentes peçonhentas.

Apesar de ainda escassos, os estudos sobre os venenos de colubrídeos também têm contribuído de maneira fundamental para o avanço do conhecimento na área de venenos animais, especialmente serpentes. Isso porque, embora essa família não represente grande relevância em termos de acidentes envolvendo seres humanos, engloba cerca de 65% das espécies de serpentes conhecidas (Franco, 2009), o que torna seu estudo extremamente relevante para o entendimento da biologia, diversidade e evolução desses animais.

Perspectivas futuras

A pouca importância dada aos acidentes envolvendo serpentes da família Colubridae levou a uma defasagem no estudo do veneno desses animais em relação às duas principais famílias de importância médica, Viperidae e Elapidae (F. Boie, 1827). Nessas últimas, a composição do veneno de diversas espécies tem sido amplamente estudada, levando à purificação e caracterização de inúmeros componentes envolvidos no envenenamento, além de muitos com potencial farmacológico. Vale lembrar o exemplo clássico do anti-hipertensivo captopril, que foi desenvolvido a partir do isolamento de um fator potenciador de bradicinina (BPF) presente no veneno de *B. jararaca* (Ferreira, 1965).

Assim como os venenos de serpentes das famílias Viperidae e Elapidae, os venenos de colubrídeos também são uma rica fonte de novos compostos, o que constitui um vasto campo para a pesquisa e isolamento de substâncias com potencial farmacológico ou outras aplicações em diversas áreas da medicina. Nos últimos anos, alguns grupos têm se empenhado em estudar a atividade desses venenos, principalmente de *P. olfersii* e *P. patagoniensis*. Apesar disso, poucos compostos têm sido isolados e caracterizados, e os estudos nessa área têm se voltado principalmente para as toxinas presentes nos venenos.

Nos componentes tóxicos presentes em venenos de serpentes do gênero *Philodryas*, algumas enzimas têm sido isoladas e caracterizadas, permitindo sua correlação com as manifestações clínicas observadas em pacientes. Nesse sentido, já foi demonstrado que a hemorragia resulta da atividade de metaloproteases, que degradam proteínas da membrana basal da parede dos vasos, levando à perda da integridade dos capilares (Acosta, et al. 2003).

Dentre as metaloproteases presentes no veneno de *P. patagoniensis*, foi possível purificar uma α -fibrinogenase denominada patagonfibrase, com atividades fibrinogenolítica, caseinólítica e hemorrágica (Peichoto, Teibler, Mackessy, Leiva, Acosta, Gonçalves, Tanaka-Azevedo, et al. 2007). Uma proteína secretória rica em cisteína (CRiSP), denominada patagonina, também já foi purificada a partir do veneno dessa mesma espécie, demonstrando-se sua atividade miotóxica sobre o músculo gastrocnêmio de camundongos (Peichoto, Mackessy, Teibler, Tavares, Burckhardt, Breno, et al. 2009).

Dentre os compostos isolados dos venenos de colubrídeos, alguns despertam maior interesse, em razão de suas possíveis propriedades farmacológicas, como a que foi descrita para o veneno de *Trimorphodon biscutatus lambda* (Gehlbach, 1971), uma serpente da família Colubridae encontrada nas Américas do Norte e Central. Tanto o veneno dessa espécie quanto uma fosfolipase A2 isolada, denominada trimorfina, foram capazes de inibir o crescimento *in vitro* de promastigotas de *Leishmania major* (Yakimoff and Shokhor, 1914), sugerindo novas perspectivas para a descoberta de drogas para o tratamento da leishmaniose (Peichoto, Tavares, DeKrey & Mackessy, 2011).

Alguns efeitos sobre células do sistema imune também já foram descritos para compostos isolados do veneno de colubrídeos, como a própria patagonfibrase, que exerce importante efeito pró-inflamatório local, promovendo o recrutamento de leucócitos após sua inoculação no músculo gastrocnêmio ou na pata de camundongos (Peichoto, et al. 2007; Peichoto, Zychar, Tavares, Gonçalves, Acosta & Santoro, 2011), além de efeito sistêmico, induzindo infiltrado misto polimorfo e mononuclear nos pulmões de camundongos inoculados pela via intramuscular (Peichoto, et al. 2007). Tais efeitos sobre o sistema imunológico também despertam grande interesse, pois substâncias imunomoduladoras podem ser utilizadas tanto para suprimir quanto para estimular o sistema imune, em diferentes situações clínicas. Assim, a descoberta de novos compostos com essas propriedades também abre perspectivas para o desenvolvimento de novas drogas imunossupressoras ou imunoestimulantes, o que constitui um campo ainda pouco explorado para os venenos de colubrídeos.

Portanto, é evidente a enorme importância de se estudar os venenos dessas serpentes pouco exploradas, não apenas para o melhor entendimento dos acidentes envolvendo essas espécies, mas principalmente pelo potencial de descoberta de novos compostos com propriedades farmacológicas ou imunomoduladoras.

Referências

- Acosta, O., Leiva, L. C., Peichoto, M. E., Maruñak, S., Teibler, P., & Rey, L. (2003). Hemorrhagic activity of the Duvernoy's gland secretion of the xenodontine colubrid *Philodryas patagoniensis* from the north-east region of Argentina. *Toxicon*, 41(8), 1007-1012. doi:10.1016/S0041-0101(03)00074-6.

- Albolea, A. B. P., Salomão, M. G., & Almeida-Santos, S. M. (2000). Why do nonpoisonous snakes cause snakebite? *Toxicon*, *38*, 567-568.
- Araújo, F. A. A., Santalúcia, M., & Cabral, R. F. (2003). Epidemiologia dos acidentes por animais peçonhentos. In J. L. C. Cardoso, F. O. S. França, H. W. Fan, C. M. S. Málaque & V. Haddad Jr. (Ed.). *Animais peçonhentos no Brasil: Biologia, clínica e terapêutica dos acidentes* (pp. 6-12). São Paulo: Sarvier. doi:10.1590/S0036-46652003000600009.
- Araújo, M. E., & Santos, A. C. (1997). Cases of human envenoming caused by *Philodryas olfersii* and *Philodryas patagoniensis* (Serpentes: Colubridae). *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, *30*(6), 517-519. doi:10.1590/S0037-86821997000600013.
- Assakura, M. T., Salomão, M. G., Puerto, G., & Mandelbaum, F. R. (1992). Hemorrhagic, fibrinogenolytic and edema-forming activities of the venom of the colubrid snake *Philodryas olfersii* (green snake). *Toxicon*, *30*(4), 427-438. doi:10.1016/0041-0101(92)90539-H.
- Assakura, M. T., Reichl, A. P., & Mandelbaum, F. R. (1994). Isolation and characterization of five fibrin(ogen)olytic enzymes from the venom of *Philodryas olfersii* (green snake). *Toxicon*, *32*, 819-831. doi:10.1016/0041-0101(94)90007-8.
- Vital Brazil, O., & Vellard, J. (1926). Contribuição aos estudos das glândulas das serpentes aglyphas. *Memórias do Instituto Butantan, Tombo III*, 301-322.
- Carvalho, M. A., & Nogueira, F. N. (1998). Serpentes da área urbana de Cuiabá, Mato Grosso: Aspectos ecológicos e acidentes ofídicos associados. *Cadernos de Saúde Pública*, *14*(4), 753-763. doi:10.1590/S0102-311X1998000400017.
- Ching, A. T., Rocha, M. M., Paes-Leme, A. F., Pimenta, D. C., Furtado, M. F. D., Serrano, S. M. T. et al. (2006). Some aspects of the venom proteome of the Colubridae snake *Philodryas olfersii* revealed from a Duvernoy's (venom) gland transcriptome. *FEBS Letters*, *580*(18), 4417-4422. doi:10.1016/j.febslet.2006.08.018.
- Datta, G., & Tu, A. T. (1993). Toxicology and biochemistry of Colubridae venom. *Journal of Toxicology - Toxin Reviews*, *12*(1), 63-89. doi:10.3109/15569549309084186.
- Dufton, M. J., & Hider, R. C. (1991). The structure and pharmacology of Elapid cytotoxins. In A. L. Harvey (Ed.). *Snake Toxins* (pp. 259-302). New York: Pergamon Press.
- Ferreira, S. H. (1965). A bradykinin-potentiating factor (BPF) present in the venom of *Bothrops jararaca*. *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy*, *24*, 163-169. doi:10.1111/j.1476-5381.1965.tb02091.x
- Franco, F. L. (2009). Origem e diversidade das serpentes. In J. L. C. Cardoso, F. O. S. França, H. W. Fan, C. M. S. Málaque & V. Haddad Jr. (Ed.). *Animais peçonhentos no Brasil: Biologia, clínica e terapêutica dos acidentes* (pp. 22-41). São Paulo: Sarvier.
- Gutiérrez, J. M. (2002). Comprendiendo los venenos de serpientes: 50 años de investigaciones em América Latina. *Revista de Biología Tropical*, *50*, 377-394. PMID:12298273.
- Hess, P. L. (2008). Alterações locais induzidas pela secreção tóxica de *Philodryas patagoniensis* (Girard, 1857) (Serpentes: Colubridae). Dissertação de Mestrado. Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo-USP, São Paulo.
- Hill, R. E., & Mackessy, S. P. (2000). Characterization of venom (Duvernoy's secretion) from twelve species of colubrid snakes and partial sequence of four venom proteins. *Toxicon*, *38*(12), 1663-1687. doi:10.1016/S0041-0101(00)00091-X.
- Kuch, U., & Jesberger, U. (1993). Human envenomation from the bite of the South American colubrid snake species *Philodryas baroni* Berg, 1895. *Snake*, *25*, 63-65.
- Kuch, U., & Mebs, D. (2002). Envenomations by colubrid snakes in Africa, Europe, and the Middle East. *Journal of Toxicology - Toxin Reviews*, *21*, 159-179. doi:10.1081/TXR-120004745.
- Laporta-Ferreira, I. L., & Salomão, M. G. (1991). Morphology, physiology and toxicology of the oral glands of tropical coelophagous snake, *Sibynomorphus newwiedi* (Colubridae-Dipsadinae). *Zoologische Anzeiger*, *227*, 198-208.
- Lema, T. (1978). Relato de um envenenamento por uma cobra não venenosa. *Natureza em Revista*, *4*, 62-63.
- Mackessy, S. P. (2002). Biochemistry and Pharmacology of Colubrid Snake Venoms. *Journal of Toxicology - Toxin Reviews*, *2*(1-2), 43-83. doi:10.1081/TXR-120004741.
- Martins, N. (1916). *Das Opisthoglyphas Brasileiras e o seu veneno*. Tese de Doutorado. Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

- Mather, H. M., Mayne, S., & McMonagle, T. M. (1978). Severe envenomation from "harmless" pet snake. *British Medical Journal*, 1(6123), 1324-1325. doi:10.1136/bmj.1.6123.1324-a.
- Medeiros, C. R., Hess, P. L., Nicoletti, A. F., Sueiro, L. R., Duarte, M. R., Almeida-Santos, S. M. et al. (2010). Bites by the colubrid snake *Philodryas patagoniensis*: A clinical and epidemiological study of 297 cases. *Toxicon*, 56(6), 1018-1024. doi:10.1016/j.toxicon.2010.07.006.
- Ménez, A. (1998). Functional architectures of animal toxins: a clue to drugs desing? *Toxicon*, 36(11), 1557-1572. doi:10.1016/S0041-0101(98)00148-2.
- Minton, A. (1985). Venom antigens oral secretions of Colubridae snakes. *Indiana Academy of Science*, 94, 600.
- Minton, S. A. (1990). Venomous bites non venomous snakes: a bibliography of colubrid envenomation. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 1, 119-127. doi:10.1580/0953-9859-1.2.119.
- Mittleman, M. B., & Goris, R. C. (1974). Envenomation from the bite of the Japanese colubrid snake, *Rhabdophis tigrinus* (Boie). *Herpetologica*, 30(2), 113-119.
- Peichoto, M. E., Acosta, O., Leiva, L., Teibler, P., Maruñak, S., & Ruíz, R. (2004). Muscle and skin necrotizing and edema-forming activities of Duvernoy's gland secretion of the xenodontine colubrid snake *Philodryas patagoniensis* from the north-east of Argentina. *Toxicon*, 44(6), 589-596. doi:10.1016/j.toxicon.2004.05.030.
- Peichoto, M. E., Leiva, L. C., Guaimás Moya, L. E., Rey, L., & Acosta, O. (2005). Duvernoy's gland secretion of *Philodryas patagoniensis* from the northeast of Argentina: Effects on blood coagulation. *Toxicon*, 45(4), 527-534. doi:10.1016/j.toxicon.2004.12.016.
- Peichoto, M. E., Teibler, P., Mackessy, S. P., Leiva, L., Acosta, O., Gonçalves, L. R. C. et al. (2007). Purification and characterization of patagonfibrase, a metalloproteinase showing α -fibrinogenolytic and hemorrhagic activities, from *Philodryas patagoniensis* snake venom. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1770(5), 810-819. doi:10.1016/j.bbagen.2006.12.014.
- Peichoto, M. E., Mackessy, S. P., Teibler, P., Tavares, F. L., Burckhardt, P. L., Breno, M. C. et al. (2009). Purification and characterization of a cystein-rich secretory protein from *Philodryas patagoniensis* snake venom. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 150(1), 79-84. doi:10.1016/j.cbpc.2009.03.002.
- Peichoto, M. E., Tavares, F. L., DeKrey, G., & Mackessy, S. P. (2011). A comparative study of the effects of venoms of five rear-fanged snake species on the growth of *Leishmania major*: Identification of a protein with inhibitory activity against the parasite. *Toxicon*, 58(1), 28-34. doi:10.1016/j.toxicon.2011.04.018.
- Peichoto, M. E., Zychar, B. C., Tavares, F. L., Gonçalves, L. R. C., Acosta, O., & Santoro, M. L. (2011). Inflammatory effects of patagonfibrase, a metalloproteinase from *Philodryas patagoniensis* (Patagonia Green racer; Dipsadidae) venom. *Experimental Biology and Medicine*. 236(10), 1166-1172. doi:10.1258/ebm.2011.011125.
- Prado-Franceschi, J., Hyslop, S., Cogo, J. C., Andrade, A. L., Assakura, M. T., Cruz-Höfling, M. A. et al. (1996). The effects of Duvernoy's gland secretion from the xenodontine colubrid *Philodryas olfersii* on striated muscle and the neuromuscular junction: Partial characterization of a neuromuscular fraction. *Toxicon*, 34(4), 459-466. doi:10.1016/0041-0101(95)00146-8.
- Prado-Franceschi, J., Hyslop, S., Cogo, J. C., Andrade, A. L., Assakura, M. T., Reichl, A. P. et al (1998). Characterization of a myotoxin from the Duvernoy's gland secretion of the xenodontine colubrid *Philodryas olfersii* (green snake): Effects on striated muscle and the neuromuscular junction. *Toxicon*, 36(10), 1407-1421. doi:10.1016/S0041-0101(98)00075-0.
- Prado-Franceschi, J., & Hyslop, S. (2002). South American colubrid envenomations. *Journal of Toxicology - Toxin Reviews*, 21, 117-158. doi:10.1081/TXR-120004744.
- Puerto, G., & França, F. O. S. (2009). Serpentes não peçonhentas e aspectos clínicos dos acidentes. In J. L. C. Cardoso, F. O. S. França, H. W. Fan, C. M. S. Málaque & V. Haddad Jr. (Ed.). *Animais peçonhentos no Brasil: Biologia, clínica e terapêutica dos acidentes*. (2. ed., pp. 125-131). São Paulo: Sarvier.
- Ribeiro, L. A., Puerto, G., & Jorge, M. T. (1999). Bites by the colubrid snake *Philodryas olfersii*: A clinical and epidemiological study of 43 cases. *Toxicon*, 37(6), 943-948. doi: 10.1016/S0041-0101(98)00191-3.
- Rocha, M. M. T. (2005). Estudo comparado dos venenos de *Philodryas olfersii* (Lichtenstein, 1823) e *Philodryas patagoniensis* (Girard, 1857) (SERPENTES: COLUBRIDAE). Tese de Doutorado. Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo - USP, São Paulo.

- Rocha, M. M. T., Paixão-Cavalcante, D., Tambourgi, D. V., & Furtado, M. F. D. (2006). Duvernoy's gland secretion of *Philodryas olfersii* and *Philodryas patagoniensis* (Colubridae): Neutralization of local and systemic effects by commercial bothropic antivenom (*Bothrops* genus). *Toxicon*, *47*(1), 95-103. doi:10.1016/j.toxicon.2005.10.005.
- Rocha, M. M. T., & Furtado, M. F. D. (2007). Análise das atividades biológicas dos venenos de *Philodryas olfersii* (Lichtenstein) e *Philodryas patagoniensis* (Girard) (Serpentes Colubridae). *Revista Brasileira de Zoologia*, *24*(2), 410-418. doi:10.1590/S0101-81752007000200019.
- Salomão, M. G., Albolea, A. B. P., & Almeida-Santos, S. M. (2003). Colubrid snakebite: A public health problem in Brazil. *Herpet Review*, *34*, 307-312.
- Santos-Costa, M. C., Outeiral, A. B., D'Agostini, F., & Cappeliari, L. (2000). Envenomation by the Neotropical Colubrid *Boiruna maculata* (Boulenger, 1896): A case report. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, *42*(5), 283-286. doi:10.1590/S0036-46652000000500008.
- Silveira, P. V. P., & Nishioka, S. A. (1992). Non-venomous snake bite and snake bite without envenoming in a Brazilian teaching Hospital. Analysis of 91 cases. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, *34*(6), 499-503. doi:10.1590/S0036-46651992000600002.
- Sistema de informação de agravos de notificação - SINAN. *Animais peçonhentos*. Recuperado em 24 Maio 2012, de <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/index.php>.
- Theakston, R. D. G., & Kamiguti, A. S. (2002). A list of animal toxins and some other natural products with biological activity. *Toxicon*, *40*(5), 579-651. PMID: 11951814.
- Warrell, D. A. (2004). Snakebites in Central and South America: Epidemiology, clinical features, and clinical management. In J. A. Campbell, W. W. Lamar. (Ed.). *The venomous reptiles of the Western hemisphere* (Vol.2, pp. 709-761). Ithaca: Comstok.
- Weinstein, S. A., & Kardong, K.V. (1994). Properties of Duvernoy's secretions from opisthoglyphous and aglyphous colubrid snakes. *Toxicon*, *32*(10), 1161-1185. doi:10.1016/0041-0101(94)90347-6.
- World Health Organization. (2007). *Rabies and Envenomings. A Neglected Public Health Issue*. Geneva: WHO.
- Zaher, H., Grazziotin, F. G., Cadle, J. E., Murphy, R. W., Moura-Leite, J. C., & Bonatto, S. L. (2009). Molecular phylogeny of advanced snakes (Serpentes, Caenophidia) with an emphasis on South American Xenodontines: A revised classification and descriptions of new taxa. *Papéis Avulsos de Zoologia*, *49*(11), 115-153. doi:10.1590/S0031-10492009001100001.