

POTENCIAL NEUTRALIZANTE DE ANTIVENENOS LATINO-AMERICANOS FRENTE ÀS ATIVIDADES DE VENENOS BOTRÓPICOS.

Evaldo Joaquim de Farias Filho¹; Joeliton dos Santos Cavalcante²; Maurício Reis³; Cayo Antônio Soares de Almeida⁴

¹Graduando em Ciências Biológicas, Universidade Estadual da Paraíba (UEPB).

E-mail: farias_evaldo@hotmail.com

²Graduando em Ciências Biológicas, Universidade Estadual da Paraíba (UEPB).

E-mail: joeliton.biologia@gmail.com

³Graduando em Farmácia, Faculdade Maurício de Nassau (UNINASSAU).

E-mail: mauricioreis127@gmail.com

⁴Doutorando em Neurociências, Laboratório de Neurogenética, Universidade Federal do ABC (UFABC).

E-mail: cayo.almeida@butantan.gov.br

Resumo: Elevada a categoria de doenças negligenciadas em países tropicais e subtropicais pela OMS, os acidentes ofídicos até então consistem em um problema quando considerado sua terapêutica, uma vez que o único produto disponível e que apresenta eficácia são os antivenenos produzidos em modelos animais. Os antivenenos empregados na terapêutica em casos de ofidismo são compostos por anticorpos obtidos de processos de imunização para obtenção de F(ab')₂ ou IgG (precipitação de ácido caprílico). Porém, este produto apresenta uma deficiência que consiste na sua especificidade, onde um antiveneno eficaz para o tratamento de acidentes por uma espécie em uma região pode não apresentar o mesmo efeito contra o veneno de outra espécie. Dessa forma, o presente estudo objetivou explorar o conhecimento atual para eficácia de antivenenos produzidos por indústrias da América Latina frente ao veneno de espécies de interesse clínico. Verificou-se nos estudos selecionados que antivenenos apresentam diferentes potenciais de neutralização para atividades hemorrágica, letal, desfibrinogênica e coagulante. Para o Brasil, o antiveneno apresentou deficiência na neutralização de algumas atividades do veneno da serpente *Bothrops leucurus*, uma espécie de grande interesse clínico para o Nordeste do Brasil. Dessa forma, antivenenos apresentam um perfil neutralizante e reatividade cruzada com variações quanto a dose efetiva para neutralizar a atividade tóxica conforme a espécie e atividade tóxica do veneno de espécies de *Bothrops*. No entanto, os estudos presentes na literatura se concentram em apenas algumas espécies, havendo a necessidade da abrangência de outras.

Palavras-chave: Ofidismo, soroterapia, venenos de serpentes.

INTRODUÇÃO

O ofidismo representa uma questão de saúde pública negligenciada em muitos países tropicais e subtropicais (CHIPPAUX, J, 2017 a). Em 09 de junho de 2017, a OMS elevou acidentes ofídicos a Categoria A das doenças tropicais negligenciadas. Geralmente, os acidentes ofídicos são registrados em áreas rurais e geograficamente difíceis, levando em prática a gestão das vítimas, que depende em grande parte do acesso aos cuidados, influenciando assim o curso clínico de envenenamento e na acessibilidade de antivenenos (CHIPPAUX, J, 2017 b).

Os antivenenos salvam milhares de vidas a cada ano, e para que ocorra a validação da efetividade do produto esse é submetido a ensaios que avaliem seu potencial neutralizante contra o efeito letal de venenos (GUTIÉRREZ et al., 2017). Atualmente, mesmo um grande universo heterogêneo de indústrias produtoras de antivenenos, as limitações na disponibilidade, acessibilidade do antiveneno e na eficácia da neutralização de atividades tóxicas em várias partes do mundo representam um problema de grande relevância de saúde pública (WILLIAMS et al., 2011).

A composição proteômica do veneno de serpentes sofrem grandes variações conforme os níveis taxonômicos, sejam eles gêneros, espécies e até mesmo entre e dentro de populações e indivíduos da mesma espécie, que ocorrem em função da idade, dieta, sexo, distribuição geográfica e por mecanismos de seleção genética (JACKSON et al., 2016).

Mesmo com variações, os venenos de serpentes são uma mistura complexa e heterogênea de diversas toxinas, que variam quanto o seu perfil farmacológico e toxicológico, sendo responsáveis pelos vários efeitos biológicos apresentados durante o envenenamento (JACKSON et al., 2016; KANG et al., 2011).

Possuem ao redor de 25% de material sólido, os quais variam de incolores a amarelados, apresentam alta viscosidade e contêm inúmeros componentes orgânicos e inorgânicos. Trata-se de uma combinação de substâncias simples como íons (cálcio, zinco e magnésio) e misturas complexas de carboidratos, lipídios, proteínas e peptídeos, sendo que os dois últimos representam aproximadamente 90 % de seu peso seco, podendo apresentar atividade enzimática ou não (MACKESSY, 2016).

Contrastando a produção de imunoglobulinas empregadas para imunização passiva contra viroses, que em geral apresentam baixos níveis de variações conforme a incidência geográfica, as imunoglobulinas empregadas na terapêutica de envenenamento de serpentes diferem de sua especificidade segundo as características individuais dos venenos selecionados no processo de produção de anticorpos (GUTIÉRREZ et al., 2017).

A mistura de veneno para imunização empregadas na produção de antivenenos tem sido amplamente baseado em critérios empíricos e não em uma avaliação rigorosa das melhores combinações de veneno. Porém, o novo conhecimento sobre a composição e variações dos venenos é de grande impacto potencial na medicina, resultando no aprofundamento do conhecimento sobre a imunologização detalhada de componentes de veneno por antivenenos, a "antivenômica" (LOMONTE; CALVETE, 2017).

A alta complexidade encontrada em venenos de serpentes que consequentemente desencadeiam durante o envenenamento manifestações patológicas e fisiopatológica, devido a atuação de maneira isolada ou sinérgica de toxinas, consistem em um grande desafio na avaliação da eficácia de antivenenos. Dessa forma, a presente revisão apresenta o estado-da-arte no campo da avaliação da eficácia soroterápica antitoxinotrópica, com espécies e antivenenos da América Latina.

METODOLOGIA

O estado da arte apresentado foi realizado durante o período de 18 de abril a 19 de maio de 2018, em plataformas online de busca de trabalhos científicos, a saber: NCBI, SCIENCE DIRECT, MDPI. As combinações de palavras-chave utilizadas foram: “Snake venom”, “toxins”, “neutralization”, “antivenoms”, “American” e “*Bothrops*”.

Foram considerados para o presente trabalho, estudos que apresentassem dados de neutralização de atividades tóxicas de uma mesma espécie por mais de um antiveneno. Foram incluídos dados referentes às espécies de maior interesse clínico nas Américas que foram encontradas.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Dose efetiva: Uma avaliação do potencial neutralizante dos antivenenos

A Dose Efetiva, DE_{50} consiste na determinação de um volume mínimo de antiveneno, ou a relação da quantidade de veneno / antiveneno necessária para neutralizar 50% de uma determinada atividade tóxica. Geralmente, os antivenenos testados são capazes de neutralizar os efeitos, mas com grandes variações na DE_{50} , que se trata da Dose Efetiva. Dessa forma, antivenenos produzidos em diferentes países da América Latina, por diferentes indústrias já foram testados frente aos venenos de várias espécies de *Bothrops* (SEGURA et al., 2010; SOUSA et al., 2013; ESTEVAO-COSTA et al., 2016).

Antivenenos botrópicos latino-americanos

Os antivenenos produzidos, tem como modelo animal empregado para imunização cavalos ou jumentos, e os anticorpos obtidos são F(ab')₂ ou IgG (precipitação de ácido caprílico). Tais variações no modelo animal quanto ao tipo de sustância com atividade neutralizante, apresenta variações conforme o país que é produzido. Além destas, ocorre variações ainda nos venenos das espécies de *Bothrops* selecionadas empregadas na imunização (Tabela 1) (SEGURA et al., 2010).

O tratamento específico dos envenenamentos botrópicos, assim como em outros envenenamentos por serpentes, consiste na administração do antiveneno. Para acidentes com *Bothrops sp.*, utiliza-se o botrópico polivalente ou bivalente (Table 3). A efetividade de antivenenos na neutralização do veneno de serpentes vem sendo demonstrada experimentalmente, principalmente frente à venenos que não estão inseridos na mistura de venenos para imunização utilizado para a produção do antiveneno botrópico (SEGURA et al., 2010; LUNA et al., 2010; SOUSA et al., 2013; ESTEVAO-COSTA et al., 2016) .

Doses efetivas (DE₅₀) para neutralização de atividades tóxicas do veneno de *Bothrops sp.*

Estudos indicam déficits neutralizantes em antivenenos empregados na terapêutica de espécies devido a variação que ocorre no veneno. Contudo, os antivenenos ainda assim são efetivos na neutralização das atividades biológicas, sugerindo a presença de uma reação cruzada imunológica de antiveneno gênero-específico com o veneno de serpentes. Porém, é observado variações quantitativas nos valores das DE₅₀, indicando que a variação em venenos ofídicos é um fator de grande relevância a ser considerado, uma vez que clinicamente possa haver a necessidade de variações quantitativas nos valores das doses administradas nos pacientes, para que estes possam evoluir até a cura (GUTIÉRREZ et al., 2017).

Sequencialmente, são demonstrados as DE₅₀ de alguns antivenenos de diferentes fabricantes, frente a venenos de espécies de *Bothrops* que são epidemiologicamente relevantes. Em ambos os casos, os fabricantes e espécies botrópicas são as encontradas na América Latina.

Table 3. Características de antivenenos utilizados na terapêutica de ofidismo por *Bothrops sp.* de diferentes fabricantes latino-americanos.

Antiveneno	Fabricante	Modelo animal utilizado	Substancia ativa	Venenos utilizados na imunização
Antiveneno Botrópico	Instituto Butantan, Brasil	Cavalo	,F(ab') ₂	<i>B. jararaca</i> , <i>B. jararacussu</i> , <i>B. neuwiedi</i> , <i>B. alternatus</i> e <i>B. moojeni</i>
Antiveneno Botrópico	FUNED, Brasil	Cavalo	F(ab') ₂	<i>B. jararaca</i> , <i>B. jararacussu</i> , <i>B. neuwiedi</i> , <i>B. alternatus</i> e <i>B. moojeni</i>
Antiveneno Botrópico	Instituto Vital Brazil, Brasil	Cavalo	F(ab') ₂	<i>B. jararaca</i> , <i>B. jararacussu</i> , <i>B. neuwiedi</i> , <i>B. alternatus</i> e <i>B. moojeni</i>
Antiveneno Botrópico Bivalente	INPB-ANLIS, Argentina	Cavalo	F(ab') ₂	<i>B. neuwiedi (diporus)</i> e <i>B. alternatus</i>
Antiveneno Botrópico/Crotálico	INLASA, Bolívia	Jumento	IgG	<i>B. neuwiedi (mattogrossensis)</i> e <i>Crotalus durissus terrificus</i>
Antiveneno Botrópico	INS, Peru	Cavalo	IgG	<i>B. atrox</i> , <i>B. pictus</i> , <i>B. barnetti</i> , <i>B. brazili</i> e <i>Botrocophias hyoprora</i>
Antiveneno Polivalente	INS, Colombia	Cavalo	IgG	<i>B. atrox</i> , <i>B. asper</i> e <i>Crotalus durissus cumanensis</i>
Antiveneno Polivalente	ICP, Costa Rica	Cavalo	IgG	<i>B. asper</i> , <i>Lachesis stenophrys</i> e <i>Crotalus simus</i>
Antiveneno Poliespecífico	BIRMEX, México	Cavalo	F(ab') ₂	<i>B. asper</i> e <i>Crotalus basiliscus</i>

Reproduzido de: Segura e colaboradores (2010)

Inicialmente, são apresentados dados de neutralização cujos resultados de atividades do veneno estão elencados na Tabela 2. Antivenenos utilizados no Brasil, Costa Rica, Argentina, Bolívia e Colômbia já foram explorados quanto a seus potenciais neutralizantes frente ao veneno de algumas *Bothrops sp.* (SEGURA et al., 2010) que serão descritos a seguir.

O antiveneno do Instituto Butantan apresenta melhor desempenho em neutralizar a letalidade de *B. neuwiedi (mattogrossensis)* (Bolívia), a atividade hemorrágica de *B. asper* (Costa Rica), desfibrinogenação causada pelos

(83) 3322.3222

contato@conbracis.com.br

www.conbracis.com.br

venenos de *B. atrox* (Peru), *B. jararaca* (Brasil) e *B. neuwiedi* (*diporus*) (Argentina) de forma igualitária e, melhor capacidade neutralizante frente ao efeito coagulante de *B. asper* (Costa Rica) (Tabela 3).

O antiveneno do ICP, Costa Rica, apresenta uma melhor capacidade neutralizante frente a letalidade de *B. neuwiedi* (*diporus*) (Argentina), em relação as demais atividades tóxicas, hemorrágica, desfibrinogenante e coagulante, esse antiveneno reage de melhor forma com o veneno de *B. asper* da Costa Rica, sendo que para esta espécie, verifica-se a necessidade de uma menor quantidade de antiveneno para obter-se a DE₅₀ (Tabela 4).

Tabela 2. Definição de atividades tóxicas do veneno de serpentes *Bothrops sp.* para ensaios neutralização com antivenenos Brasileiro, Costarriquenho, Argentino, Boliviano e Colombiano.

Veneno	Letalidade	Atividade Hemorrágica	Atividade Desfibrinogenante	Atividade Coagulante
<i>B. asper</i> (Costa Rica)	61 (66–79)	1.5±0.01	3.0±0.5	0.32±0.02
<i>B. atrox</i> (Peru)	74 (58–100)	1.4±0.07	1.7±0.4	0.80±0.05
<i>B. atrox</i> (Colombia)	76 (68–85)	1.4±0.42	2.2±0.01	0.82±0.08
<i>B. jararaca</i> (Brazil)	34 (28–41)	0.26±0.04	3.3±0.01	0.54±0.03
<i>B. neuwiedi</i> (<i>matogrossensis</i>) (Bolivia)	21 (17–27)	7.0±1.9	2.0±0.4	14.0±0.60
<i>B. neuwiedi</i> (<i>diporus</i>) (Argentina)	56 (45–71)	0.56±0.04	2.6±0.6	15.5±0.50

Tabela 3. Efetividade do antiveneno botrópico do Instituto Butantan, Brasil na neutralização do veneno de serpentes *Bothrops sp.*

Veneno	Letalidade	Atividade Hemorrágica	Atividade Desfibrinogenante	Atividade Coagulante
<i>B. asper</i> (Costa Rica)	508 (442–581)	48±03	1000	82±4
<i>B. atrox</i> (Peru)	216 (157–268)	342±6	500	113±6
<i>B. atrox</i> (Colombia)	154 (127–187)	135±33	1000	272±13
<i>B. jararaca</i> (Brazil)	130 (94–179)	160±5	500	238±13
<i>B. neuwiedi</i> (<i>matogrossensis</i>) (Bolivia)	157 (121–204)	121±48	2000	103±5
<i>B. neuwiedi</i> (<i>diporus</i>) (Argentina)	80 (57–114)	78±3	500	222±1

O antiveneno argentino, fabricado no INPB-ANLIS apresenta melhor potencial neutralizante frente a letalidade, desfibrinogenação e potencial coagulante do veneno de *B. neuwiedi* (*diporus*) (Argentina), verificando ainda que em relação a atividade hemorrágica, seu desempenho é melhor frente a hemorragia que é deflagrada pelo veneno de *B. atrox* da Costa Rica (Tabela 5).

Tabela 4. Efetividade do antiveneno polivalente da ICP, Costa Rica na neutralização do veneno de serpentes *Bothrops sp.*

Veneno	Letalidade	Atividade Hemorrágica	Atividade Desfibrinogenante	Atividade Coagulante
<i>B. asper</i> (Costa Rica)	321 (246–417)	153±10	125	52±3
<i>B. atrox</i> (Peru)	398 (244–562)	835±108	500	129±7
<i>B. atrox</i> (Colombia)	243 (211–279)	195±1	1000	117±2
<i>B. jararaca</i> (Brazil)	800 (215–2941)	428±8	1000	485±26
<i>B. neuwiedi</i> (<i>mattogrossensis</i>) (Bolivia)	303 (234–394)	208±0.1	1000	372±21
<i>B. neuwiedi</i> (<i>diporus</i>) (Argentina)	207 (120–273)	559±45	500	187±2

Tabela 5. Efetividade do antiveneno botrópico bivalente do INPB-ANLIS, Argentina na neutralização do veneno de serpentes *Bothrops sp.*

Veneno	Letalidade	Atividade Hemorrágica	Atividade Desfibrinogenante	Atividade Coagulante
<i>B. asper</i> (Costa Rica)	295 (202–431)	69±10	1000	829±3
<i>B. atrox</i> (Peru)	249 (194–382)	324±31	2000	254±11
<i>B. atrox</i> (Colombia)	134 (108–166)	90±28	2000	205±5
<i>B. jararaca</i> (Brazil)	94 (44–132)	107±14	1000	163±4
<i>B. neuwiedi</i> (<i>mattogrossensis</i>) (Bolivia)	118 (73–191)	120±7	500	383±13
<i>B. neuwiedi</i> (<i>diporus</i>) (Argentina)	80 (57–118)	130±12	250	146±1

O potencial de neutralização de atividades tóxicas de *Bothrops sp.* pelo antiveneno botrópico/ crotálico da INLASA, Bolívia apresenta-se mais eficaz frente a letalidade de *B. neuwiedi* (*diporus*) (Argentina), a atividade hemorrágica de *B. asper* (Costa Rica), desfibrinogênese induzido pelo veneno de *B. neuwiedi* (*mattogrossensis*) da Bolívia e sobre o potencial coagulante de *B. atrox* (Colômbia), havendo a necessidade um menor volume de antiveneno para obter-se a DE₅₀ (Tabela 6).

Fabricado na Colômbia pelo INS, o antiveneno polivalente quando testado frente a diferentes atividades tóxicas induzidas por venenos de *Bothrops sp.*, apresenta maior eficiência frente a letalidade e desfibrinogênese induzida pelo veneno de *B. neuwiedi* (*diporus*) (Argentina), atividade hemorrágica da *B. asper* (Costa Rica) e sobre a atividade coagulante do veneno de *B. atrox* (Colômbia) (Tabela 7).

Tabela 6. Efetividade do antiveneno botrópico/crotálico da INLASA, Bolívia na neutralização do veneno de serpentes *Bothrops sp.*

Veneno	Letalidade	Atividade Hemorrágica	Atividade Desfibrinogenante	Atividade Coagulante
<i>B. asper</i> (Costa Rica)	820 (654-1031)	190±1	1000	1010±
<i>B. atrox</i> (Peru)	578 (433-1111)	808±34	1000	1040±
<i>B. atrox</i> (Colombia)	230 (179-297)	306±15	1000	249±
<i>B. jararaca</i> (Brazil)	337 (304-373)	456±28	1000	960±
<i>B. neuwiedi</i> (<i>matogrossensis</i>) (Bolivia)	303 (234-394)	238±22	500	312±
<i>B. neuwiedi</i> (<i>diporus</i>) (Argentina)	170 (126-262)			

Tabela 7. Efetividade do antiveneno polivalente do INS, Colômbia na neutralização do veneno de serpentes *Bothrops sp.*

Veneno	Letalidade	Atividade Hemorrágica	Atividade Desfibrinogenante	Atividade Coagulante
<i>B. asper</i> (Costa Rica)	187 (147-238)	21±5	250	385±19
<i>B. atrox</i> (Peru)	171 (138-214)	236±24	250	242±12
<i>B. atrox</i> (Colombia)	75 (60-90)	61±2	250	50±1
<i>B. jararaca</i> (Brazil)	208 (151-287)	115±3	250	780±38
<i>B. neuwiedi</i> (<i>matogrossensis</i>) (Bolivia)	118 (91-154)	79±24	500	405±21
<i>B. neuwiedi</i> (<i>diporus</i>) (Argentina)	74 (42-107)	104±2	125	77±8

Segura e colaboradores (2017) conduziram um segundo estudo recentemente, visando avaliar a eficácia de um antiveneno poliespecífico produzido no México para neutralizar as atividades dos venenos de *Bothrops sp.*, este mostra deficiências contra efeito desfibrinogenante causado pelo veneno de *B. atrox* (Colômbia) e *B. asper* (Costa Rica), havendo a necessidade de uma maior quantidade de antiveneno para ser estimada a DE₅₀. Adicionalmente, este antiveneno não foi capaz de neutralizar a atividade coagulante *in vitro* causada pelo veneno de *B. asper* (Costa Rica) mesmo após ter sido empregada a máxima razão de antiveneno/veneno (Tabela 8).

Tabela 8. Efetividade do antiveneno poliespecífico da BIRMEX, México na neutralização do veneno de serpentes *Bothrops sp.*

Veneno	Letalidade	Atividade Hemorrágica	Atividade Desfibrinogenante	Atividade Coagulante
<i>B. atrox</i> (Peru)	588 (463-781)	825 ± 93	2 000	425 ± 18
<i>B. atrox</i> (Colômbia)	321 (237-433)	125 ± 18	4 000	1 096 ± 49

<i>B. asper</i> (Costa Rica)	427 (437-565)	136 ± 6	4 000	>4 000
<i>B. diporus</i> (Argentina)	148 (113-194)	151 ± 1	1 000	385 ± 7
<i>B. jararaca</i> (Brasil)	287 (216-424)	279 ± 12	1 000	438 ± 22
<i>B. mattogrossensis</i> (Bolívia)	225 (130–391)	210±7	1 000	854± 35

Outro estudo referente a neutralização de atividades tóxicas de venenos de *Bothrops sp.* foi conduzido por Estevao-Costa e colaboradores (2016). As descrições dos resultados encontrados são relatadas a seguir e sugerem que um antiveneno produzido no Brasil, apresenta um déficit do potencial neutralizante de antivenenos para a terapêutica em caso de acidentes com uma espécie de importância clínica para o Nordeste do Brasil.

Investigações referentes ao potencial neutralizante do antiveneno botrópico produzido no Brasil pela FUNED, indica uma melhor capacidade de neutralização contra os efeitos hemorrágico e coagulante induzidos pelo veneno de *B. atrox* peruano. Porém, este se mostra menos eficaz frente as mesmas atividades induzidas pelo veneno de *B. leucurus* do Brasil e a coagulante induzida pelo veneno de *B. pictus* do Peru (Tabela 9) (ESTEVAO-COSTA et al., 2016).

Para o antiveneno botrópico do INS, Peru, verifica-se um melhor despenho frente as atividades tóxicas de *B. atrox* (Peru), ou seja, o antiveneno reage melhor com esse veneno neutralizando de forma eficaz, e havendo uma necessidade menor em relação a quantidade de antiveneno necessário para neutralização da letalidade, potencial hemorrágico e coagulante que a *B. atrox* peruana apresenta em seu veneno (Tabela 10).

Tabela 9. Efetividade do antiveneno botrópico da FUNED, Brasil na neutralização do veneno de serpentes *Bothrops sp.*

Veneno	Letalidade	Atividade Hemorrágica	Atividade Desfibrinogenante	Atividade Coagulante
<i>B. atrox</i> (Peru)	31.93 (28.08 - 36.42)	2.0 ± 0.02		2.0 ± 0.01
<i>B. barnetti</i> (Peru)	196.88 (180.55 - 218.20)	4.2 ± 0.06		4.0 ± 0.02
<i>B. pictus</i> (Peru)	64.93 (58.69 -68.08)	4.6 ± 0.06		16 ± 2.3
<i>B. jararaca</i> (Brasil)	27.46 (24.96 -30.43)	6.6 ± 0.98		4.0 ± 0.02
<i>B. leucurus</i> (Brasil)	92.28 (76.55-103.90)	6.8 ± 1.0		8.0 ± 0.6

Tabela 10. Efetividade do antiveneno botrópico do INS, Peru na neutralização do veneno de serpentes *Bothrops sp.*

Veneno	Letalidade	Atividade Hemorrágica	Atividade Desfibrinogenante	Atividade Coagulante
<i>B. atrox</i> (Peru)	30.60 (28.05 - 36.70)	2.2 ± 0.2		0.3 ± 0.01
<i>B. barnetti</i> (Peru)	91.95 (82.63 - 99.03)	2.8 ± 0.06		6.0 ± 1.2

<i>B. pictus</i> (Peru)	64.95 (59.33 - 70.39)	3.0 ± 0.06	8.0 ± 1.0
<i>B. jararaca</i> (Brasil)		6.4 ± 0.6	6.0 ± 0.5
<i>B. leucurus</i> (Brasil)		6.8 ± 0.64	6.0 ± 0.5

Conclusões

As variações na patologia induzidas pelo veneno, bem como as variações quantitativas das doses efetivas, têm implicações médicas sobre a soroterapia. Para melhorar o entendimento de atividades de venenos e de doses efetivas de antivenenos empregados no tratamento do envenenamento humano decorrido de acidentes por serpentes *Bothrops sp.* na América Latina, realizamos um estado da arte concentrado nos seguintes níveis/pontos: (a) caracterização geral dos antivenenos distribuídos e fabricados por indústrias latino-americanas, (b) dose mínimas de atividades coagulante, hemorrágica, letal e desfibrinogênica de *Bothrops sp.* de maior interesse clínico em diferentes regiões da América Latina e, por fim, (c) doses efetivas de antivenenos produzidas por indústrias latino-americanas frente a algumas atividades tóxicas de *Bothrops sp.*

Foram apresentadas evidências que comprovam que os antivenenos apresentam um perfil neutralizante e reatividade cruzada com variações quanto a DE₅₀ conforme a espécie e atividade tóxica do veneno de *Bothrops sp.* No entanto, foram apresentadas investigações com antivenenos e apenas algumas espécies. Assim, informações sobre outros antivenenos frente ao veneno de outras espécies são de extrema importância, sendo de grande relevância na capacidade regional para produzir e controlar antivenenos em laboratórios públicos na América Latina, bem como a necessidade de inclusão do veneno de algumas espécies na mistura imunizante.

REFERÊNCIAS

CHIPPAUX, J. Incidence and mortality due to snakebite in the Americas. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 11, n. 6, p. e0005662, 2017 a.

CHIPPAUX, J. Snakebite envenomation turns again into a neglected tropical disease!. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, v. 23, n. 1, p. 38, 2017 b.

ESTEVAO-COSTA, Maria I. et al. Neutralization of toxicological activities of medically-relevant *Bothrops* snake venoms and relevant toxins by two polyvalent bothropic antivenoms produced in Peru and Brazil. **Toxicon**, v. 122, p. 67-77, 2016.

GUTIÉRREZ, José María et al. Preclinical evaluation of the efficacy of antivenoms for snakebite envenoming: State-of-the-art and challenges ahead. **Toxins**, v. 9, n. 5, p. 163, 2017.

JACKSON, Timothy NW et al. Rapid radiations and the race to redundancy: An investigation of the evolution of Australian elapid snake venoms. **Toxins**, v. 8, n. 11, p. 309, 2016.

KANG, Tse Siang et al. Enzymatic toxins from snake venom: structural characterization and mechanism of catalysis. **The FEBS journal**, v. 278, n. 23, p. 4544-4576, 2011.

LOMONTE, Bruno; CALVETE, Juan J. Strategies in 'snake venomics' aiming at an integrative view of compositional, functional, and immunological characteristics of venoms. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, v. 23, n. 1, p. 26, 2017.

LUNA, Karla Patricia Oliveira et al. Humoral immune response of patients bitten by the snake *Bothrops erythromelas*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 6, p. 731-732, 2010.

MACKESSY, Stephen P. **Handbook of venoms and toxins of reptiles**. CRC press, 2016.

SEGURA, A. et al. Preclinical assessment of the neutralizing capacity of antivenoms produced in six Latin American countries against medically-relevant *Bothrops* snake venoms. **Toxicon**, v. 56, n. 6, p. 980-989, 2010.

SEGURA, Álvaro et al. Preclinical efficacy against toxic activities of medically relevant *Bothrops* sp.(Serpentes: Viperidae) snake venoms by a polyspecific antivenom produced in Mexico. **Revista de Biología Tropical**, v. 65, n. 1, p. 345-350, 2017.

SOUSA, Leijiane F. et al. Comparison of phylogeny, venom composition and neutralization by antivenom in diverse species of bothrops complex. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 7, n. 9, p. e2442, 2013.

WILLIAMS, David J. et al. Ending the drought: new strategies for improving the flow of affordable, effective antivenoms in Asia and Africa. **Journal of proteomics**, v. 74, n. 9, p. 1735-1767, 2011.