

VENENOS DE SERPENTES E HEMOSTASIA: PRINCIPAIS FAMÍLIAS DE TOXINAS QUE ALTERAM A COAGULAÇÃO SANGUÍNEA

Joeliton dos Santos Cavalcante¹; Evaldo Joaquim de Farias Filho²; Maurício Reis de Araújo³; Cayo Antônio Soares de Almeida⁴

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

E-mail: joeliton.biologia@gmail.com

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

E-mail: evofilho.frs@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: Os venenos de serpentes são misturas compostas majoritariamente por íons e complexas misturas de proteínas, carboidratos, lipídeos e peptídeos conferindo efeitos a níveis fisiológicos. Entre os efeitos possíveis, os distúrbios na coagulação sanguínea é um dos efeitos mais proeminentes em envenenamento com serpentes do gênero *Bothrops*, devido a presença de toxinas que causam: hemorragias, deficiência na coagulação e ainda inflamações. Dessa forma, os venenos podem ser classificados em: coagulantes e anticoagulantes quando estes atuam no sistema de coagulação sanguínea, de fatores hemorrágicos quando causam lesão vascular, e ainda agregantes e antiagregantes plaquetários quando agem sobre plaquetas. O presente estudo consiste em um estado da arte visando a explanação das principais toxinas que atuam no sistema hemostático durante o envenenamento, através dos aspectos estruturais e mecanismos de ação destas. Inicialmente, as seriproteases são um grupo de enzimas que catalisam uma ampla gama de reações envolvendo a cascata de coagulação. Estruturalmente, esta apresenta dois lobos estruturais β -barril. Adicionalmente, possuem uma cauda C-terminal estendida, que forma uma ponte disulfeto adicional, considerada importante para estabilidade estrutural e regulação alostérica. As metaloproteases, enzimas que dependem de íons metálicos para exercerem suas funções. São responsáveis por induzirem edema, mionecrose, bolhas, dermonecrose, uma reação inflamatória proeminente e hemorragia. As fosfolipases A2 são enzimas também presentes nos venenos de serpentes, estas catalisam a hidrólise de glicerofosfolípidos de membranas celulares - eritrócitos (hemólise) e células do músculo esquelético (rabdomiólise) - contribuindo largamente para o estresse oxidativo.

Palavras-chave: Envenenamento, fisiopatologia, mecanismo de ação, sistema hemostático.

INTRODUÇÃO

Os venenos de serpentes evoluíram para misturas complexas de proteínas e peptídeos farmacologicamente ativos que exibem efeitos potentes, letais e debilitantes para auxiliar na captura e morte de presas, sendo esta, a função primária dos venenos, enquanto simultaneamente é disparado o processo de digestão. Adicionalmente, os venenos apresentam uma função secundária, que consiste em ferramentas utilizadas como mecanismo de defensas contra seus predadores (JACKSON et al., 2016).

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

(83) 3322.3222

contato@conbracis.com.br

www.conbracis.com.br

últimos representam aproximadamente 90% de seu peso seco, podendo apresentar atividade enzimática ou não, sendo responsáveis pelos vários efeitos biológicos apresentados durante o envenenamento (KANG et al., 2011; FOX; GUTIÉRREZ, 2017).

Sua composição nada mais é do que reflexo de sua função, quando utilizadas para forrageamento apresentam um alto grau de variação, possibilitando as serpentes peçonhentas alta capacidade de adaptação a diferentes nichos ecológicos (JACKSON et al., 2016). Esta composição pode sofrer variações inter/intraespecíficas, em função da espécie envolvida, idade, sazonalidade e dieta. A variabilidade pode ainda está ligada ao sexo, ou conforme a distribuição geográfica e ainda por mecanismos de seleção genética. Dessa forma, todos esses fatores apresentados influenciam na abundância relativa de classes específicas de toxinas (JACKSON et al., 2016).

Uma grande variedade de toxinas ofídicas é capaz de atuar sobre a hemostasia. Sabe-se que os venenos de serpentes são compostos de componentes que induzem uma série de manifestações clínicas nos envenenamentos humanos, onde venenos das serpentes do gênero *Bothrops* são caracterizados por deflagrarem principalmente três atividades fisiopatológicas: inflamatória aguda, sobre coagulação e plaquetas, e hemorrágica (FRANÇA; MÁLAQUE, 2009).

Segundo as atividades sobre o sistema hemostático, os componentes dos venenos são classificados em: coagulantes e anticoagulantes quando atuam na coagulação; agregantes e antiagregantes plaquetários quando agem sobre as plaquetas e fatores hemorrágicos quando causam lesão vascular (SANO-MARTINS; SANTORO, 2009).

A associação da atividade coagulante do veneno com sua atividade sobre as plaquetas e vasos sanguíneos torna o quadro clínico das vítimas de acidente ofídico preocupante, uma vez que pode levar a complicações. Em geral, os venenos de serpentes do gênero *Bothrops* clivam fibrinogênio, ativam protrombina, fator X, e plaquetas (SANO-MARTINS; SANTORO, 2009).

As enzimas do tipo trombina presentes na composição do veneno de serpentes são SVSPs que, assim como a trombina são capazes de coagular fibrinogênio, embora apresentem apenas 33% da identidade de sequência com trombina. Estas enzimas realizam diretamente a conversão do fibrinogênio em monômero de fibrina, que ativam os fatores II e X, levando à formação de trombina endógena (CASTRO; DUTRA; OLIVEIRA-CARVALHO; ZINGALI, 2004).

Dessa forma, esta revisão objetivou fornecer, a partir de uma revisão sistemática de literatura, uma visão geral sobre toxinas presentes em venenos de serpentes que tem como alvo principal o sistema hemostático.

METODOLOGIA

A revisão de literatura foi realizada durante o período de 22 de março a 22 de abril de 2018, em plataformas *online* de busca de trabalhos científicos, a saber: NCBI, SCIENCE DIRECT, MDPI. As combinações de palavras-chave utilizadas foram: “veneno de serpentes”, “toxinas”, “serinoproteases”, “metaloproteases”, “fosfolipases A₂” e “hemostasia”.

RESULTADOS

As snake venom serinoproteases (SVSPs)

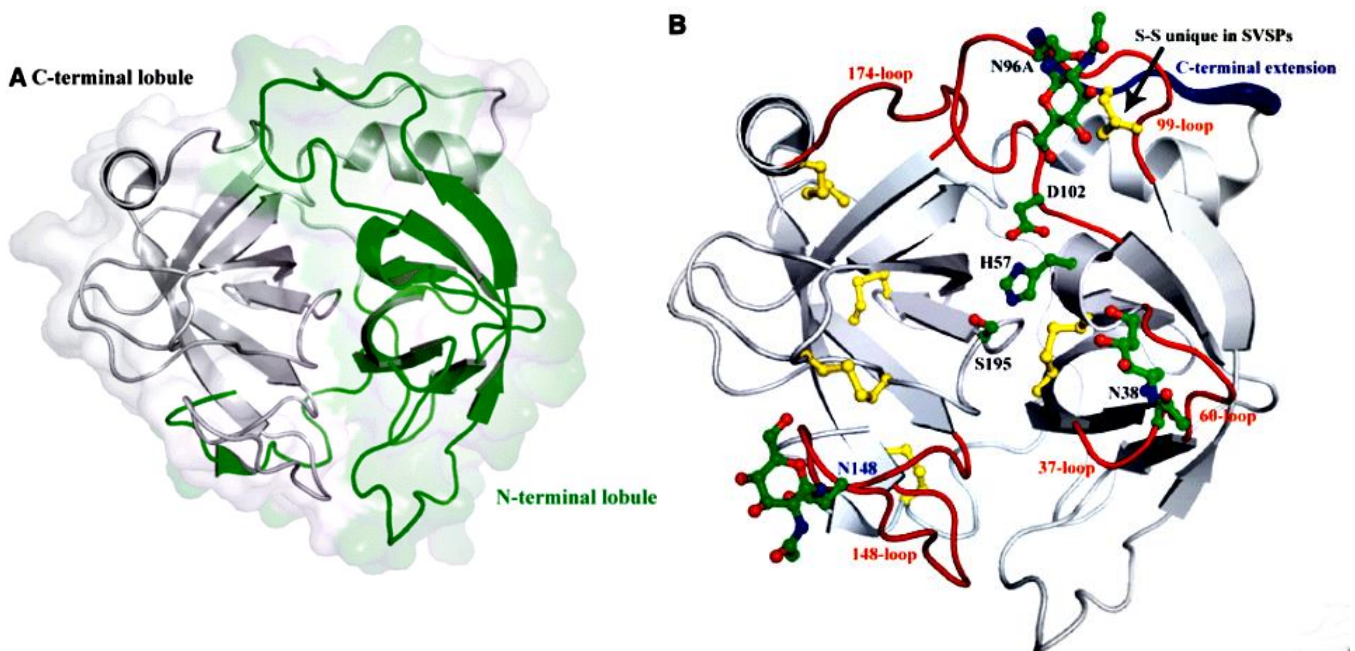
As snake venom serinoproteases (SVSPs) são compostas por aproximadamente 245 resíduos de aminoácidos, cada um contendo β -barris com duas e seis vertentes que evoluíram pela duplicação de genes (Fig. 1 A). As SVSPs são únicas, uma vez que possuem uma cauda C-terminal estendida, que forma uma ponte dissulfeto adicional, considerada importante para estabilidade estrutural e regulação alostérica. O subdomínio N-terminal é composto de seis fios β , bem como uma α -hélice curta posicionada entre as costas 3 e 4, na qual o resíduo catalítico His 57 está localizado. Este domínio é estabilizado por uma ponte dissulfeto intracadeia (Cys42 / Cys58) e outras duas pontes de dispersão (Cys22 / Cys157 e Cys91 / Cys245E), a qual é exclusiva para SVSPs (Fig. 1 B) (KANG et al., 2011).

SVSPs apresentam uma grande diversidade de funções biológicas, compreendem um grupo de enzimas que catalisam uma ampla gama de reações envolvendo a cascata de coagulação, os sistemas de kallikreína-kinina, fibrinolítico e complemento, células endoteliais e plaquetas sanguíneas. Através de um mecanismo catalítico comum, atuam apresentando os resíduos de aminoácido serina, histidina e ácido aspártico reativo (PHILLIPS; SWENSON; MARKLAND, 2016).

Apesar de um alto grau de identidade de sequência mútua, a especificidade do substrato difere consideravelmente. Um subgrupo de SVSPs, SVSP de trombina (TL-SVSPs), contém proteinases funcionalmente relacionadas à trombina. Estas apresentam ação fibrinogenolítica sobre uma das cadeias do fibrinogênio formando uma forma frouxa (ou solúvel) de fibrina. Ainda, essas enzimas induzem a formação de coágulos instáveis, por não serem capazes de ativar o fator XIII

da coagulação, responsável pelas ligações cruzadas entre os polímeros de fibrina (COSTA et al., 2010).

Figura 1 - Estrutura tridimensional de SVSPs (A) Representação superficial de SVSPs destacando os lobos estruturais β -barril dois-seis-trançados (em verde e cinza). (B) Cauda C-terminal estendida em azul. As cadeias laterais de His57, Asp102 e Ser195 (cores de átomos), os dois locais de glicosilação ligados a N putativos (posições N96A e N148), ponte de dissulfeto intra-cadeia Cys42/Cys58 e outras duas pontes de dispersão Cys22/Cys157 e Cys91/Cys245E.



Fonte: Kang et al., 2011.

Um subgrupo de SVSPs, SVSP de trombina (TL-SVSPs), contém proteinases funcionalmente relacionadas à trombina. TL-SVSP tem sido objeto de estudo intenso ao longo de várias décadas, embora estudos de sequência e estruturais tenham ocorrido muito mais recentemente. De muitas maneiras, TL-SVSPs se assemelham mais à tripsina do que a trombina, especialmente quando se considera a estrutura e a especificidade do substrato primário da fenda ativa. A interação TL-SVSP com macromoléculas em alguns casos é semelhante a trombina (VILCA-QUISPE; PONCE-SOTO; WINCK; MARANGONI, 2010).

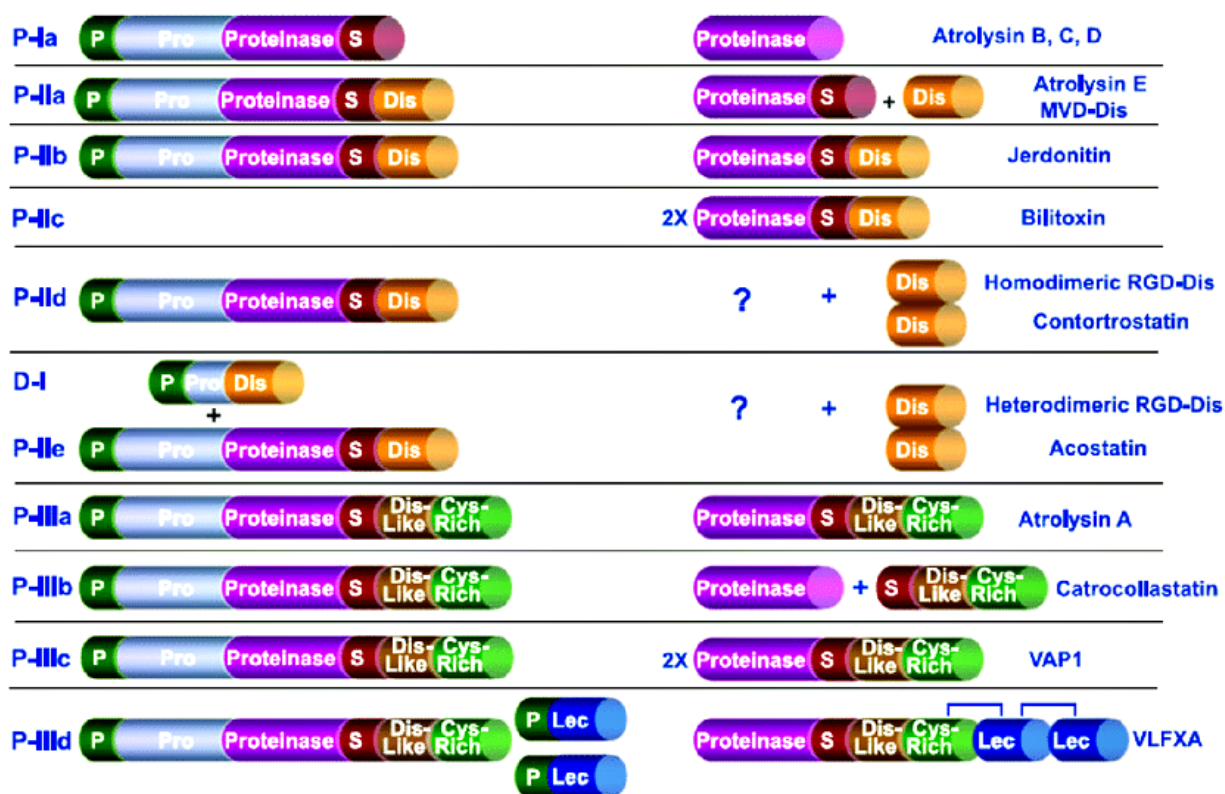
Assim como a trombina, estas enzimas libertam fibrinopeptídeos por clivagem das ligações Arg-Lys nas cadeias α e β do fibrinogénio, convertendo assim o fibrinogénio na fibrina. Ao contrário da trombina, que cliva ambas as cadeias, a maioria dos TL-SVSPs cliva a cadeia α ou β , liberando o fibrinopeptídeo α (FP α) ou o fibrinopeptídeo β (FP β), respectivamente (PHILLIPS; SWENSON; MARKLAND, 2016).

Os monómeros de fibrina espontaneamente polimerizam após a liberação de fibrinopéptidos, formando um trombo tênue. Enquanto a trombina ativar proteoliticamente o fator XIII, a maioria dos TL-SVSPs não. Assim, o trombo formado por TL-SVSPs é rapidamente dissolvido por plasmina. Esta formação repetida e subsequente dissolução de trombos tênues produz uma coagulopatia de consumo, levando à incapacidade de formar trombos estáveis. Isso contrasta com a trombina, que serve para formar trombos estáveis (KUMAR; ABBAS; FAUSTO; ASTER, 2014).

Snake venom metalloproteases (SVMPs)

As snake venom metalloproteases (SVMPs) compreendem uma subfamília de enzimas que dependem de íons metálicos para exercerem suas funções, e compõem uma importante classe de toxinas presentes no veneno das serpentes, representando aproximadamente 32% da composição da peçonha de Viperideos (KINI; KOH, 2016).

Figura 2 – Classificação e estrutura tridimensional das SVMPs. (A) Representação esquemática da estrutura de domínio de SVMPs. (B) Estrutura da fita da adamalisina II (PDB ID 1IAG), um protótipo estrutural das SVMPs P-I. Os íons de zinco e cálcio são representados como esferas magentas e pretas, respectivamente. (C) Vista fechada do sítio catalítico de BaP-1 ligado com o inibidor mimético peptídico WR2 (PDB ID 2W12).



Fonte: Florea et al., 2016.

Apresentam uma massa molecular variável, de 20 a 100 kDa e são classificados em três grupos (PI a P-III) de acordo com sua organização de domínio (Fig. 2). PI SVMPs são as mais simples e contêm apenas um domínio de metaloproteinase (M) na sua forma madura. Os SVMP P-II contêm um domínio M seguido por um outro de desintegração (D). Na maioria dos casos, estas sofrem uma proteólise produzindo desintegrinas não enzimáticas que possuem uma forte atividade inibidora da agregação plaquetária. Os SVMP P-III contêm M, domínios (D) e ricos em cisteína (C) de desintegrina (R). Os SVMP P-III são ainda divididos em subclasses com base em suas distintas modificações pós-tradução (TAKEDA, 2016).

Do ponto de vista biológico, as SVMPs têm dois papéis fundamentais, associados à imobilização e digestão das presas. As SVMPs desempenham um papel fundamental nos acidentes ofídicos, uma vez que induzem uma série complexa de efeitos fisiopatológicos locais e sistêmicos. No local da inoculação do veneno, as SVMP induzem, edema, mionecrose, bolhas, dermonecrose, uma reação inflamatória proeminente e hemorragia, sendo esta última atividade a de maior interesse (GUTIÉRREZ; RUCAVADO; ESCALANTE, 2016).

SVMPs de classe P-III de alto peso molecular são caracterizados por maior atividade hemorrágica do que a classe PI de SVMPs, que possui apenas um domínio de metaloproteinase catalítica. Os SVMPs de P-III são capazes de induzir não apenas hemorragias locais, mas também sistêmicas, enquanto as SVMPs de PI induzem principalmente a hemorragia local (TAKEDA, 2016).

Através da criação de bancos de dados com informações da proteômica e do transcriptoma de glândula de peçonha de viperídeos, tem sido comprovado que as SVMPs são um dos constituintes mais numerosos e abundantes presentes no veneno destas serpentes (TASOULIS; ISBISTER, 2017).

Essa subfamília de enzimas, clivam seletivamente um pequeno número de proteínas chave na cascata de coagulação sanguínea e da agregação plaquetária. Esta proteólise limitada conduz à ativação ou inativação de proteínas que estão envolvidas nestes processos, resultando assim em distúrbios na coagulação sanguínea e na agregação plaquetária (KINI; KOH, 2016).

A patogênese da hemorragia induzida por veneno envolve dano direto de vasos sanguíneos pelas SVMPs dependentes de Zn^{2+} , que compartilham motivos estruturais e funcionais com outras metaloproteases, como MMPs (metaloproteases matriz) e ADAMs

(desintegrina metaloprotease) (FLOREA; KELEMEN; MUNTEAN, 2016)

A forma madura da classe PI é composta apenas do domínio da metaloprotease com o característico site de ligação ao zinco presente em todas as classes de SVMPs, MMPs e alguns ADAMs. As SVMP P-II e P-III exibem domínios não catalíticos adicionais, tais como desintegrinas, ricos em desintegrina e ricos em cisteína, semelhantes aos encontrados em ADAMs, que estão relacionados às propriedades adesivas (SANCHEZ; FLORES-ORTIZ; ALVARENGA, EBLE, 2017).

Apesar de compartilhar uma atividade catalítica similar, nem todas as SVMPs induzem hemorragia em modelos *in vivo*. Em geral, as SVMP de P-III que incluem domínios ricos em desintegrina e cisteína são potentes toxinas hemorrágicas, enquanto que as SVMP de PI mostram atividade hemorrágica reduzida (TAKEDA, 2016).

SVMPs também interagem com proteínas contendo domínios vWF-A1, através do seu domínio rico em Cys . Isso sugere um mecanismo adicional pelo qual os SVMPs interferem na adesão plaquetária resultando conseqüentemente em manifestações hemorrágicas. As SVMPs de classe P-II e P-III apresentam atividade inibitória da agregação plaquetária, sendo que a da classe P-III. A atividade é induzida por clivagem do colágeno. Em adição, estas, interferem a ativação de plaquetas dependentes do fator de von Willebrand por ligação e/ou hidrólise do receptor do fator de von Willebrand e Glicoproteína Ib (SAJEVIC; LEONARDI; KRIŽAJ, 2011).

Fosfolipases A₂

As fosfolipases A₂ (PLA₂) encontradas no veneno de serpentes, é uma superfamília de enzimas que catalisam especificamente a hidrólise da ligação 2-acil éster de glicerofosfolipídios de membranas celulares, originando produtos metabólicos, como o ácido araquidônico. Este por sua vez, atua como precursor de mediadores inflamatórios, importantes em vias de sinalização intracelular, como transmissão neuronal, mitogênese, contração da musculatura lisa e ativação plaquetária (LOMONTE; GUTIERREZ, 2011; DENNIS, 2011; MURAKAMI; TAKETOMI; SATO; YAMAMOTO, 2011).

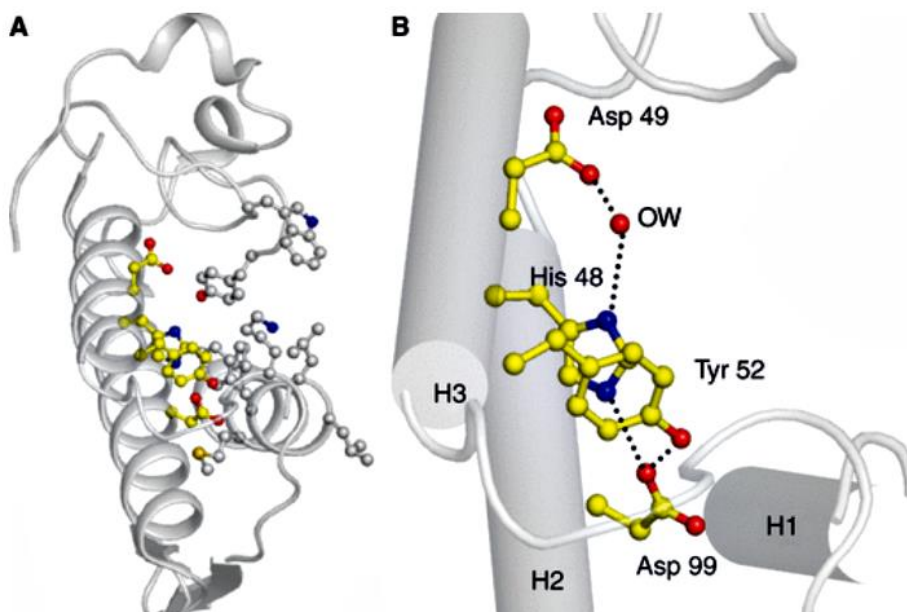
Enzimas com atividade de fosfolipase A₂, apresentam atividades anticoagulantes nos fosfolípidos de plaquetas, e tem sido descrita em todos os grupos de serpentes. Previamente foi sugerido que a atividade anticoagulante das fosfolipases A₂ seria devida à sua atividade hidrolítica sobre fosfolipídios, que são procoagulantes.

Porém, a alta afinidade por fosfolípides aniônicos presentes em algumas fosfolipases A₂ sugere que as propriedades anticoagulantes destas enzimas podem ser devidas também à competição com os fatores da coagulação pela ligação com os fosfolípides (CLEMETSON et al., 2005).

As PLA₂ são classificadas conforme estrutura apresentada pelo seu sítio ativo. Em K49 (possuem uma lisina na posição 49 da cadeia), D49 (quando apresenta na posição 49 um aspartato) e S49 (serina na posição 49), sendo a S49 pouco frequente. Os isotipos K49 e S49 possuem uma cinética de hidrólise de fosfolipídios muito mais lenta que D49, mas apesar dessa diferença, os efeitos tóxicos também são pronunciados (DOLEY; ZHOU; KINI, 2016).

Sua estrutura apresenta três principais hélices α : hélice N-terminal H1 (resíduos 2-12), hélice H2 (resíduos 40-55) e hélice H3 (resíduos 90-108). As α -hélices H2 e H3 são antiparalelas e estão no núcleo da proteína. Existem duas hélices SH4 adicionais (resíduos 114-117) e SH5 (resíduos 121-125), bem como uma folha β antiparalela curta (resíduos 74-78 e 81-84) que é chamada de β -asa. As α -hélices H2 e H3 são de natureza anfipática com suas cadeias laterais hidrofílicas expostas ao solvente e as cadeias laterais hidrofóbicas enterradas no interior da proteína, com as únicas exceções notáveis, sendo os quatro resíduos altamente conservados no site ativo: His48, Asp49, Tyr52 e Asp99 (KANG et al., 2011).

Figura 1 - A estrutura tridimensional do PLA₂ (A) Resíduos do sítio ativo em amarelo. O canal de difusão do substrato com resíduos hidrofóbicos Leu2, Leu3, Phe5, Ile9, Tyr22, Trp31 e Lys69 também é visto. (B) A rede catalítica em PLA₂ é mostrada. OW indica um átomo de oxigênio da molécula de água que serve como o nucleófilo. As linhas pontilhadas indicam ligações de hidrogênio.



Fonte: Kang et al., 2011.

A atividade anticoagulante de certas enzimas de fosfolipases A₂ é desencadeada a partir de sua interação com proteínas de coagulação sanguínea (KINI, 2006). Apresentam atividade sobre uma variedade de células, especialmente nos eritrócitos (hemólise) e nas células do músculo esquelético (rabdomiólise), contribuindo largamente para o estresse oxidativo (BARONE; FREZZATTI; SILVEIRA, 2014).

Tendo acesso ao sistema circulatório, as PLA₂s causam hemólise, visando a quebra dos lipídeos de membrana de eritrócitos resultando na libertação de hemoglobina (Hb) livre. A Hb livre de células sofre oxidação espontânea, e também reage com o óxido nítrico (NO), um vasodilatador produzido por células de vasos endoteliais para gerar metahemoglobina (MtHb). MtHb é altamente pró-oxidante na natureza, ele pode prontamente liberar heme férrico, que pode atravessar facilmente a membrana celular e aumentar a atividade oxidante de células próximas (ROTHER; HILLMEN; GLADWIN, 2005; GLADWIN, 2006). Ao longo das linhas de Hb, a mioglobina sofre oxidação e liberta ferro livre, que pode catalisar a formação de radicais livres. Assim, a ação da PLA₂ promove um gatilho no cenário de estresse oxidativo sistêmico e inflamação (SUNITHA et al., 2015).

REFERÊNCIAS

BARONE, J. M.; FREZZATTI, R.; SILVEIRA, P. F. Effects of N-acetyl-l-cysteine on redox status and markers of renal function in mice inoculated with *Bothrops jararaca* and *Crotalus durissus terrificus* venoms. **Toxicon**, v. 79, p. 1-10, 2014.

DENNIS, E. A.; CAO, J.; HSU, Y.; MAGRIOTI, V.; KOKOTOS, G. Phospholipase A₂ Enzymes: Physical Structure, Biological Function, Disease Implication, Chemical Inhibition, and Therapeutic Intervention. **Chem. Rev.**, v. 111, p. 6130–6185, 2011.

CASTRO, H.C.; DUTRA, D.L.; OLIVEIRA-CARVALHO, A.L.; ZINGALI, R.B. Bothroaltein, a thrombin inhibitor from the venom of *Bothrops alternatus*. **Toxicon**, v. 36, p. 1903-12, 2004.

DOLEY, R.; ZHOU, X.; KINI, R. Manjunatha. Snake venom phospholipase A₂ enzymes. **Handbook of venoms and toxins of reptiles**, v. 1, p. 173-205, 2016.

FLOREA, Ș. A. G.; FLOREA, A. G.; KELEMEN, H.; MUNTEAN, D. L. Snake venom metalloproteinases. **Acta Medica Marisiensis**, v. 62, n. 1, p. 106-111, 2016.

FOX, J. W.; GUTIÉRREZ, J. M. Understanding the Snake Venom Metalloproteinases: An Interview with Jay Fox and José María Gutiérrez. 2017.

FRANÇA, F. O. S.; MÁLAQUE, C. M. S. **Acidente botrópico**. In: CARDOSO, J. L.; FRANÇA, F. O. S.; WEN, F.H.; MÁLAQUE, C. M. S.; JR, V. H. *Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica*. 2 ed. São Paulo: SARVIER, 2009.

GLADWIN, T. Role of the red blood cell in nitric oxide homeostasis and hypoxic vasodilation. In: **Hypoxia and Exercise**. Springer, Boston, MA, 2006. p. 189-205.

GUTIÉRREZ, J. María; RUCAVADO, Alexandra; ESCALANTE, Teresa. 5 Snake Venom Metalloproteinases. **Handbook of venoms and toxins of reptiles**, p. 115, 2016.

JACKSON, T. N.; KOLUDAROV, I.; ALI, S. A.; DOBSON, J.; ZDENEK, C. N.; DASHEVSKY, D.; CIPRIANI, V. 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, T.; GEORGIEVA, D., GENOV, N., MURAKAMI, M. T., SINHA, M., KUMAR, R. P., VRIELINK, A. Enzymatic toxins from snake venom: structural characterization and mechanism of catalysis. **The FEBS journal**, v. 278, n. 23, p. 4544-4576, 2011.

KINI, R. M.; KOH, C. Y. Metalloproteases affecting blood coagulation, fibrinolysis and platelet aggregation from snake venoms: definition and nomenclature of interaction sites. **Toxins**, v. 8, n. 10, p. 284, 2016.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N.; ASTER, J. C. **Robbins and Cotran pathologic basis of disease, professional edition e-book**. elsevier health sciences, 2014.

LOMONTE B.; GUTIÉRREZ J. M. Phospholipases A2 From Viperidae Snake Venoms: How do They Induce Skeletal Muscle Damage? *Acta Chim. Slov.*, V. 58, p. 647–659, 2011.

MURAKAMI M.; TAKETOMI Y.; SATO H.; YAMAMOTO K. Secreted phospholipase A2 revisited. **J. Biochem**, v. 150, p. 233–255, 2011.

PHILLIPS, D. J.; SWENSON, D.; MARKLAND, F. S. Thrombin-Like Snake Venom Serine Proteinases . In: MACKESSY, S. P. **Handbook of venoms and toxins of reptiles**. CRC press, 2016.

ROTHER, R. P.; BELL, L., HILLMEN, P.; GLADWIN, M. T. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. **Jama**, v. 293, n. 13, p. 1653-1662, 2005.

SAJEVIC, T.; LEONARDI, A.; KRIŽAJ, I. Haemostatically active proteins in snake venoms. **Toxicon**, v. 57, n. 5, p. 627-645, 2011.

SANCHEZ, E. F.; FLORES-ORTIZ, R. J.; ALVARENGA, V. G.; EBLE, J. A. Direct Fibrinolytic Snake Venom Metalloproteinases Affecting Hemostasis: Structural, Biochemical Features and Therapeutic Potential. **Toxins**, v. 9, n. 12, p. 392, 2017.

SANO-MARTINS, I.S.; SANTORO, M.L. In: CARDOSO, João Luiz Costa et al. *Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes*. **Sarvier**, 2003.

SUNITHA, K.; HEMSHEKHAR, M.; THUSHARA, R. M.; SANTHOSH, M. S.; SUNDARAM, M. S.; KEMPARAJU, K.; GIRISH, K. S. Inflammation and oxidative stress in viper bite: an insight within and beyond. **Toxicon**, v. 98, p. 89-97, 2015.

SWENSON, S.; MARKLAND, F. S. Russell's viper venom factor V activator. In: **Handbook of Proteolytic Enzymes (Third Edition)**. 2013. p. 3036-3038.

TAKEDA, S. ADAM and ADAMTS family proteins and snake venom metalloproteinases: A structural overview. **Toxins**, v. 8, n. 5, p. 155, 2016.

TASOULIS, T.; ISBISTER, G. K. A review and database of snake venom proteomes. **Toxins**, v. 9, n. 9, p. 290, 2017.

VILCA-QUISPE, A., PONCE-SOTO, L. A., WINCK, F. V., MARANGONI, S. Isolation and characterization of a new serine protease with thrombin-like activity (TLBm) from the venom of the snake *Bothrops marajoensis*. **Toxicon**, v. 55, n. 4, p. 745-753, 2010.